



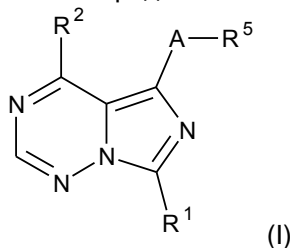
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106692** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/53** (2006.01)**A61P 25/18** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2013 09471	(72) Винахідник(и): Чаппі Томас Аллен (US), Умфрей Джон Майкл (US), Вергоест Патрік Роберт (US), Янг Едді (US), Гелал Крістофер Джон (US)
(22) Дата подання заявки: 09.02.2012	(73) Власник(и): ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.09.2014	(74) Представник: Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/445,617	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2006/019957 A1 (CREW ANDREW P [US] ET AL), 26.01.2006 US 2008/280907 A1 (SCHMIDT BEATE [DE] ET AL), 13.11.2008 WO 2005/041957 A1 (PFIZER PROD INC [US]; CHAMBERS ROBERT JAMES [US]; LAM KELVIN T [US]), 12.05.2005 BOESS F. G. ET AL.: "Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance", NEUROPHARMACOLOGY, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 47, no. 7, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 1081-1092
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 23.02.2011	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2013, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.09.2014, Бюл.№ 18	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ІВ2012/050589, 09.02.2012	

(54) ІМІДАЗО[5,1-f][1,2,4]ТРИАЗИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ**(57) Реферат:**

Представлений винахід стосується сполуки формули



та її фармацевтично прийнятних солей, способу їх одержання, проміжних сполук, що використовують при їх одержанні, композицій, що містять такі сполуки, та застосування таких сполук в способі лікування захворювання або стану, вибраного з групи, що складається із

UA 106692 C2

захворювань центральної нервової системи, когнітивних розладів, шизофренії, деменції та інших розладів у ссавців.

Галузь винаходу

Даний винахід стосується імідозо[5,1-f][1,2,4]триазинів, які є селективними інгібіторами PDE2. Крім того, винахід стосується проміжних сполук для одержання таких сполук; фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки; та застосування таких сполук в способах лікування певних розладів центральної нервової системи (ЦНС) або інших розладів. Крім того, винахід стосується способів лікування нейродегенеративних або психіатричних розладів, включаючи психози, порушення когнітивної діяльності, шизофренію, депресію, деменцію та інші розлади у ссавців.

Передумови створення винаходу

Фосфодієстерази (PDE) є класом внутрішньоклітинних ферментів, які є включеними в гідроліз нуклеотидних циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) та циклічного гуанозинфосфату (цГМФ) до їх відповідних нуклеотидних монофосфатів. Дані циклічні нуклеотиди слугують як вторинні месенджери в декількох клітинних шляхах, регулюючи безліч внутрішньоклітинних процесів в нейронах центральної нервової системи, включаючи активацію цАМФ- та цГМФ-залежних протеїніназ, яка викликає наступне фосфорилування протеїнів, що беруть участь в регуляції синаптичної передачі, синаптичної пластичності, диференціації та виживання нейронів.

На сьогоднішній ден, визначений тільки один ген для PDE2, PDE2A; однак, повідомлялось про кілька альтернативно сплайсованих ізоформ PDE2A, які включають PDE2A1, PDE2A2 та PDE2A3. PDE2A визначали як унікальну родину, що ґрунтується на первинній амінокислотній послідовності та певній ферментній активності. PDE2A3 послідовність людини була виділена в 1997 (Rosman et al., Isolation and characterization of human cDNAs encoding a cGMP-stimulated 3',5'-cyclic nucleotide phosphodiesterase, *Gene*, 191 (1):89-95, 1997).

Інгібування PDE2A демонструє підвищену когнітивну функцію на декількох до клінічних моделях когнітивної діяльності, які відображають покращення впізнавальної пам'яті, соціальних взаємодій та короткочасної пам'яті, всі з яких є в дефіциті при шизофренії (Boess et al., Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance, *Neuropharmacology*, 47(7):1081-92, 2004). Інгібування PDE2A, крім того, покращує стан при когнітивних розладах, що розвиваються при старінні та хворобі Альцгеймера (Domek-Lopacinska and Strosznajder, The effect of selective inhibition of cyclic GMP hydrolyzing phosphodiesterases 2 and 5 on learning and memory processes and nitric oxide synthetase activity in brain during aging, *Brain Research*, 1216:68-77, 2008). Байєр (Bayer) опублікував біохімічний та поведінковий профіль BAY 60-7550, показуючи роль інгібування PDE2 в когнітивних розладах (Brandon et al., Potential CNS Applications for Phosphodiesterase Enzyme Inhibitors, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* 42: 4-5, 2007). Однак, дана сполука показала значну ефективність щодо інших PDE ізоформ та мала високий кліренс та обмежене проникнення у мозок, що, як вважається, не призведе до одержання розвитку в клініці.

Крім того, продемонстровано, що інгібітори PDE2 показали ефективність в до клінічних моделях тривожності та депресії (Masood et al., Anxiolytic effects of phosphodiesterase-2 inhibitors associated with increased cGMP signaling, *JPET* 331(2):690-699, 2009; Masood et al., Reversal of Oxidative Stress-Induced Anxiety by Inhibition of Phosphodiesterase-2 in Mice, *JPET* 326(2):369-379, 2008; Reiersen et al., Repeated antidepressant therapy increases cyclic GMP signaling in rat hippocampus, *Neurosci. Lett.*, 466(3):149-53, 2009).

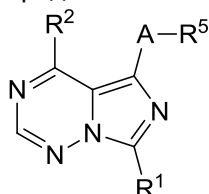
PDE2A протеїн, експресований в дорсальному розі спинного мозку та задньому корінчику гангліїв, дозволяє PDE2A модулювати циклічні нуклеотидні рівні в цих ділянках під час процесу невропатичного та запального болю (Schmidtke et al., cGMP Produced by NO-Sensitive Guanylyl Cyclase Essentially Contributes to Inflammatory and Neuropathic Pain by Using Targets Different from cGMP-Dependent Protein Kinase I, *The Journal of Neuroscience*, 28(34): 8568-8576, 2008).

Продемонстровано, що на периферії експресія PDE2A в ендотеліальних клітинах відіграє критичну роль в регулюванні ендотеліальної бар'єрної функції. Рівні експресії PDE2A в ендотеліальних клітинах зростають у відповідь на цитокіни запалення, такі як TNF-альфа, за умов сепсису та синдрому гострої дихальної недостатності, та сприяє порушенню ендотеліальної бар'єрної функції. Продемонстровано, що інгібування PDE2A відновлює недостатність проникності при сепсисі та підвищує показник виживання в моделі на тваринах сепсису та ендотоксикозу (Seybold et al., Tumor necrosis factor- α -dependent expression of phosphodiesterase 2: role in endothelial hyperpermeability, *Blood*, 105:3569-3576, 2005; Kayhan et al., The adenosine deaminase inhibitor erythro-9-[2-hydroxyl-3-nonil]-adenine decreases intestinal permeability and protects against experimental sepsis: a prospective, randomized laboratory investigation, *Critical Care*, 12(5):R125, 2008).

Конкретні імідазотриазини опубліковані, як інгібітори кіназ, такі як: міжнародна публікація заявки на патент WO2011005909 під назвою "Process for the preparation of substituted imidazo[5,1-f][1,2,4]triazine derivatives;" публікація заявки на патент США: US20090286768 під назвою "Substituted imidazopyrazines and imidazotriazines as ACK1 inhibitors and their preparation;" міжнародна публікація заявки на патент WO200911748 під назвою "Preparation of mTOR inhibitor salt forms;" Міжнародна публікація заявки на патент: WO2009008992 під назвою "Preparation of imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine for use in combination therapy of cancers and cancer metastasis;" публікація заявки на патент США US20080139582 під назвою "Preparation of substituted pyrazolopyrimidinamines as inhibitors of Bruton's tyrosine kinase;" міжнародна публікація заявки на патент: WO2007106503 під назвою: "Imidazo[1,5-a]pyrazin-8-amine in combined treatment with an EGFR kinase inhibitor and an agent that sensitizes tumor cells to the effects of EGFR kinase inhibitors;" міжнародна публікація заявки на патент WO2007087395 під назвою "Preparation of ethynyl-or vinyl-imidazopyrazines and imidazotriazines as mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors for the treatment of cancer and other diseases;" публікація заявки на патент США US20070112005 під назвою "Preparation of substituted imidazopyrazines and related compounds as mTOR inhibitors;" публікація заявки на патент США US20060019957 під назвою "Preparation of imidazotriazines as protein kinase inhibitors;" та міжнародна публікація заявки на патент WO2005097800 під назвою "Preparation of 6,6-bicyclic ring substituted retetobicyclic protein kinase inhibitors"

Реферат винаходу

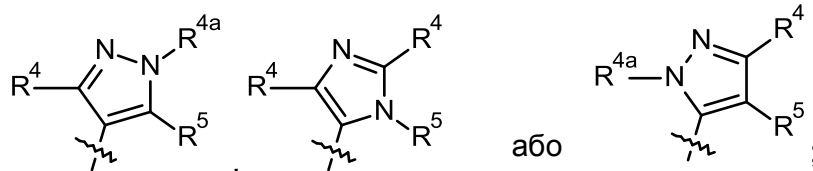
Представлений винахід стосується нових сполук формули



I

або їх фармацевтично прийнятних солей, де:

"-A-R⁵" є:



A1R⁵ A2R⁵ A3R⁵

R¹ є гідрогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₂-C₆)алкенілом, (C₂-C₆)алкінілом, (C₃-C₁₅)циклоалкілом, -(C₁-C₆)алкіл-OH, -(C₁-C₆)алкіл-CN, -SF₅, -CF₃, -CHF₂, або -CH₂F;

R² є -(C₁-C₆)алкіл-R⁹, -NHR³, -N(R³)₂, -O-(C₁-C₆)алкіл-R⁹, -OR⁸, (C₃-C₁₅)циклоалкілом, (C₆-C₁₀)арилом, (C₁-C₁₄)гетероциклілом або (C₁-C₁₄)гетероарилом; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл та (C₁-C₁₄)гетероцикліл необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксо (O=) групи; та де згадані -(C₁-C₆)алкіл-R⁹, -O-(C₁-C₆)алкіл-R⁹, (C₃-C₁₅)циклоалкільний, (C₆-C₁₀)арильний, (C₁-C₁₄)гетероциклічний або (C₁-C₁₄)гетероарильний фрагменти можуть бути необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галогену або -CF₃;

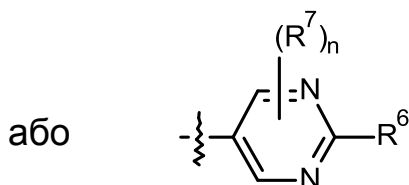
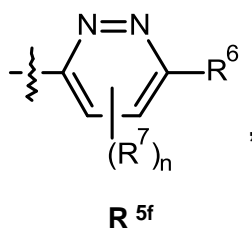
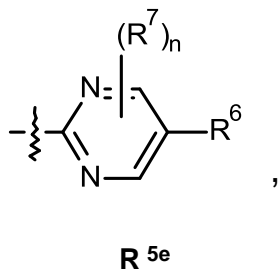
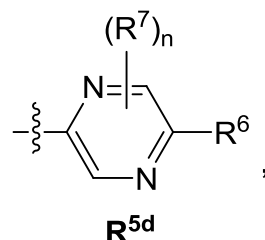
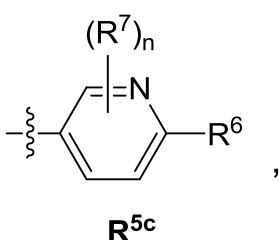
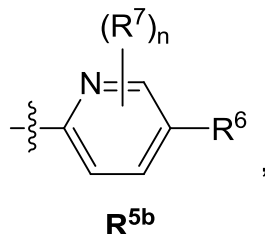
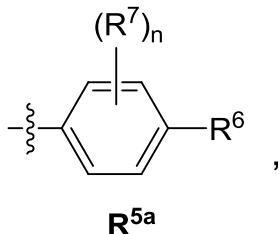
кожен R³ незалежно є вибраним з групи, що складається з -(C₁-C₆)алкіл-R⁹, -(C₂-C₆)алкеніл-R⁹, -(C₂-C₆)алкініл-R⁹ та -(C₃-C₁₅)циклоалкіл-R⁹; або коли R² є -N(R³)₂ обидва зі згаданих R³ можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюючи 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить одну або дві оксо групи (O=), та необов'язково заміщене одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідрогену, флуору, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)алкілу, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -O-(C=O)-OR⁸, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-N(R⁸)₂, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₁-C₁₄)гетероциклілу та (C₁-C₁₄)гетероарилу; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл та (C₁-

C₁₄)гетероцикліл необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксо (O=) групи;

кожен R⁴ незалежно є вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F або (C₃-C₁₅)циклоалкілу;

5 R^{4a} є гідрогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₃-C₄)алкенілом, (C₃-C₄)алкінілом, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F або (C₃-C₁₅)циклоалкілом;

R⁵ є:



10 R^{5g}

де n ∈ 0, 1, 2, 3 або 4;

кожен R⁶ незалежно є вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, (C₁-C₆)алкілу, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)алкілу, -SF₅, -CN, -(C₁-C₆)алкіл-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, (C₁-C₁₄)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу та (C₁-C₁₄)гетероарилу; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл, (C₁-C₁₄)гетероцикліл та (C₁-C₁₄)гетероарил необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксо (O=) групи;

20 кожен R⁷ незалежно є вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-(C₁-C₆)алкілу та (C₃-C₁₅)циклоалкілу; кожен R⁸ де б не знаходився незалежно є вибраним з групи, що складається з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, -CF₃ та -CHF₂;

25 кожен R⁹ незалежно є вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)алкілу, -CN, -(C₁-C₆)алкіл-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу,

(C₂-C₆)алкінілу, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, (C₁-C₁₄)гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу та (C₁-C₁₄)гетероарилу; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл, (C₁-C₁₄)гетероцикліл необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксо (O=) групи; та де кожен із згаданих (C₃-C₁₅)циклоалкільного, (C₁-C₁₄)гетероциклічного, (C₆-C₁₀)арильного та (C₁-C₁₄)гетероарильного фрагментів можуть бути необов'язково заміщеними одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галогену або -CF₃.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "алкіл" включає насичений аліфатичний вуглеводень, в том числі з лінійним ланцюгом та розгалуженим ланцюгом. Переважно, алкільна група має від 1 до 6 атомів карбону. Наприклад, як використано в даному документі, термін "(C₁-C₆)алкіл, " а також алкільні фрагменти інших груп, зазначених в даному документі (наприклад, (C₁-C₆)алкокси), стосується лінійних або розгалужених радикалів від 1 до 6 атомів карбону (наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил), необов'язково заміщених 1-5 прийнятними замісниками.

Кожен раз, коли в даній заявці використовують числовий діапазон, наприклад, коли використовують від 1 до 6 при визначенні "алкіл", це означає, що алкільна група може містити 1 атом карбону, 2 атома карбону, 3 атома карбону, тощо, до, включаючи 6 атомів карбону.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "алкеніл" включає аліфатичні вуглеводні, що містить, щонайменше, один подвійний карбон-карбон зв'язок, включаючи лінійні ланцюги та розгалужені ланцюги, які мають, щонайменше, один подвійний карбон-карбон зв'язок. Переважно, алкенільна група має від 2 до 6 атомів карбону. Більш переважно, алкенільна група містить від 2 до 4 атомів карбону. Наприклад, як використано в даному документі, термін "(C₂-C₆)алкеніл" означає лінійний або розгалужений ланцюг ненасичених радикалів з від 2 до 6 атомів карбону, включаючи, але не обмежуючись цим, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, тощо, необов'язково заміщений 1-5 прийнятними замісниками. Коли сполуки формули I містять алкенільну групу, то алкенільна група може існувати як чиста E (entgegen) форма, чиста Z (zusammen) форма, або будь-яка їх суміш.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "алкініл" включає аліфатичні вуглеводні, що містить, щонайменше, один потрійний карбон-карбон зв'язок, включаючи лінійні ланцюги та розгалужені ланцюги, які мають, щонайменше, один потрійний карбон-карбон зв'язок. Переважно, алкінільна група містить від 2 до 6 атомів карбону. Наприклад, як використано в даному документі, термін "(C₂-C₆)алкініл" означає лінійний або розгалужений вуглеводневий ланцюг алкінільних радикалів, як визначено вище, що містять від 2 до 6 атомів карбону та один потрійний зв'язок, необов'язково заміщений 1-5 прийнятними замісниками.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "циклоалкіл" включає насичені або ненасичені (неароматичні) моноциклічні або біциклічні вуглеводневі кільця (наприклад, моноцикли, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил або циклононіл, або біоцикли, включаючи містчкові або анельовані системи, такі як біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[3.2.1]октаніл або біцикло[5.2.0]нонаніл, тощо), необов'язково заміщені 1-5 прийнятними замісниками. Циклоалкільна група містить від 3 до 15 атомів карбону. В одному втіленні циклоалкіл необов'язково може містити один, два або більше некумулятивних неароматичних подвійних або потрійних зв'язків та одну-три оксо групи. Переважно, біциклоалкільна група має від 6 до 15 атомів карбону. Біциклоалкіл є необов'язково заміщеним 1-5 прийнятними замісниками. В одному втіленні біциклоалкіл необов'язково може містити один, два або більше некумулятивних неароматичних подвійних або потрійних зв'язків.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "арил" включає з всіма карбонами моноциклічні або з анельованим кільцем поліциклічні групи, що мають кон'юговану пі-електронну систему. Арильна група має 6, 8 або 10 атомів карбону в кільці(ях). Більш часто, арил група має 6 або 10 атомів карбону в кільці(ях). Найбільш часто, арильна група має 6 атомів карбону в кільці. Наприклад, як використано в даному документі, термін "(C₆-C₁₀)арил" означає ароматичні радикали, які містять від 6 до 10 атомів карбону, такі як феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл, тощо. Арильна група є необов'язково заміщеною 1-5 прийнятними замісниками.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "гетероарил" включає моноциклічні або з анельованим кільцем поліциклічні ароматичні гетероциклічні групи з одним або більше гетероатомами, вибраними з O, S або N в, щонайменше, одному кільці. Гетероарильна група має від 5 до 14 атомів кільця, включаючи від 1 до 13 атомів карбону, та від 1 до 5 гетероатомів, вибраних з O, S або N. Переважно, гетероарильна група має від 5 до 10 атомів кільця, включаючи від одного до чотирьох гетероатомів. Гетероарильна група, крім того, містить, від однієї до трьох оксо груп. Більш переважно, гетероарильна група має від 5 до 8

атомів кільця, включаючи один, два або три гетероатоми. Моноциклічні гетероарили, що особливо цікавлять, включають ті, що мають 5 атомів кільця, в тому числі від одного до трьох гетероатомів, або ті, що мають 6 атомів кільця, в тому числі один або два атоми нітрогену, як гетероатоми. Апельовані біциклічні гетероарили, що особливо цікавлять, включають два апельованих 5 та/або 6 членних моноциклічних кільця, що містять від одного до чотирьох гетероатомів.

Прийнятні гетероарили включають піридил, піразиніл, піримідиніл, пірадиніл, тієніл, фурил, імідазоліл, піроліл, оксазоліл (наприклад, 1,3-оксазоліл, 1,2-оксазоліл), тіазоліл (наприклад, 1,2-тіазоліл, 1,3-тіазоліл), піразоліл, тетразоліл, триазоліл (наприклад, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл), оксадіазоліл (наприклад, 1,2,3-оксадіазоліл), тіадіазоліл (наприклад, 1,3,4-тіадіазоліл), хіноліл, ізохіноліл, бензотієніл, бензофурил, індоліл, піридон, піримідон, піразинон, піримідинон, тощо. Гетероарильна група є необов'язково заміщеною 1-5 прийнятними замісниками.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "гетероцикліл" включає моноциклічну, містчкову поліциклічну або апельовану поліциклічну, насичену або ненасичену, неароматичну 3 – 14-членну кільцеву систему, 1-13 атомів карбону та, включаючи 1-5 гетероатомів, вибраних з O, S або N. Гетероциклічна група, крім того, включає одну-три оксо групи. Приклади таких гетероциклоалкільних кілець включають азетидиніл, тетрагідрофураніл, імідазолідиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, оксазолідиніл, тіазолідиніл, піразолідиніл, тіоморфолініл, тетрагідротіазиніл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, оксетаніл, тетрагідродіазиніл, оксазиніл, оксатіазиніл, індолініл, ізоіндолініл, хінуклідиніл, хроманіл, ізохроманіл, бензоксазиніл, 2-азабіцикло[2.2.1]гептанон, 3-азабіцикло[3.1.0]гексан, 3-азабіцикло[4.1.0]гептан, тощо. Наступні приклади згаданих гетероциклоалкільних кілець включають тетрагідрофуран-2-іл, тетрагідрофуран-3-іл, імідазолідин-1-іл, імідазолідин-2-іл, імідазолідин-4-іл, піролідин-1-іл, піролідин-2-іл, піролідин-3-іл, піперидин-1-іл, піперидин-2-іл, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, піперазин-1-іл, піперазин-2-іл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідин, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, 1,4-оксазин-2-іл, оксазолідинон, тощо. Гетероциклоалкільне кільце є необов'язково заміщеним 1-5 прийнятними замісниками. Переважні гетероцикліли включають 5- та 6-членні моноциклічні кільця або 9- та 10- членні апельовані біциклічні кільця.

Як використано в даному документі, визначається, що термін "галоген" або "атом галогену" включає флуор, хлор, бром або йод.

Як зазначено вище, сполуки формули I можуть існувати в формі фармацевтично прийнятних солей, таких як, наприклад, кислі адитивні солі та основні адитивні солі сполуки формули I. Фраза "фармацевтично прийнятна(і) сіль(олі)", як використано в даному документі, якщо не зазначено інше, включає кислотні адитивні або основні солі, які можуть бути присутніми в сполуках формули I.

Фармацевтично прийнятна солі сполук формули (I) включають їх кислотні адитивні та основні солі.

Прийнятні кислі адитивні солі утворюються з кислот, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають ацетатні, адипінатні, аспартатні, бензоатні, безилатні, бікарбонатні/карбонатні, бісульфатні/сульфатні, боратні, камзілатні, цитратні, цикламатні, едісілатні, езілатні, форміатні, фумаратні, глюцептатні, глюконатні, глюкуронатні, гексафлуорфосфатні, гібензатні, гідрохлоридні/хлоридні, гідробромідні/бромідні, гідройодитні/йодитні, ізетіонатні, лактатні, малатні, малеатні, малонатні, мезилатні, метилсульфатні, нафтиллатні, 2-напсілатні, нікотинатні, нітратні, оротатні, оксалатні, пальмітатні, памоатні, фосфатні/гідрогенфосфатні/дигідрогенфосфатні, піроглутаматні, сахаратні, стеаратні, сукцинатні, танатні, тартратні, тозилатні, трифлуорацетатні та ксинафоатні солі.

Прийнятні основні солі утворюються з основ, які утворюють нетоксичні солі. Приклади включають солі алюмінію, аргініну, бензатину, кальцію, холіну, діетиламіну, діоламіну, гліцину, лізину, магнію, меглюміну, оламіну, калію, натрію, трометаміну та цинку.

Крім того, можуть утворюватися гемісолі кислот та основ, наприклад, гемісульфатні та гемі кальцієві солі.

Для огляду прийнятних солей, дивись Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Способи виробництва фармацевтично прийнятних солей сполук формули I є відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.



Визначено, що, як використано в даному документі, терміни "формула I" та "формула I або її фармацевтично прийнятна сіль" включають всі форми сполуки формули I, в тому числі її

гідрати, сольвати, ізомери, кристалічні та некристалічні форми, ізоморфи, поліморфи, метаболіти та проліки.

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі, можуть існувати в несольватованій та сольватованих формах. Коли розчинник або вода є міцно зв'язаними, комплекс буде мати стехіометрію, що добре визначається, незалежно від вологості. Коли, однак, розчинник або вода є слабо зв'язаними, як в канальних сольватах та гігроскопічних сполуках, вміст води/розчинника буде залежати від умов вологості та сухості. В таких випадках, нормою буде нестехіометрія.

Сполуки формули I можуть існувати як хелати або інші комплекси. Включеними в межі винаходу є комплекси, такі як клатрати, комплекси включення лікарський засіб-господар, в яких, на відміну від згаданих вище сольватів, лікарський засіб та господар є присутніми в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Крім того, включеними є комплекси формули I, що містять два або більше органічних та/або неорганічних компоненти, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Одержані в результаті комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Для огляду таких комплексів, дивись J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288.

Крім того, включеними в межі винаходу є метаболіти сполук формули I, що є сполуками, які утворюються *in vivo* при введенні лікарського засобу. Метаболіти формули I включають сполуки, в яких R¹ є гідроксіалкілом.

Сполуки формули I можуть мати асиметричні атоми карбону. Зв'язки карбон-карбон сполук формули I можуть бути зображені в даному документі, використовуючи суцільну лінію (—), суцільний клин (), або пунктирний клин (). Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону означає, що вказуються всі можливі стереоізомери (наприклад конкретні енантіомери, рацемічні суміші, тощо) при цьому атом карбону є включеним. Застосування або суцільного, або пунктирного клина, щоб зобразити зв'язки з асиметричними атомами карбону, означає, що вказують тільки той стереоізомер, який показаний, що означає, що він є включеним. Можливо, що сполуки формули I можуть містити більше ніж один асиметричний атом карбону. В таких сполуках, застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з асиметричними атомами карбону означає, що вказуються всі можливі стереоізомери, що означає, що вони є включеними. Наприклад, якщо не вказане інше, мається на увазі, що сполуки формули I можуть існувати як енантіомери та діастереомери або як рацемати та їх суміші. Застосування суцільної лінії для зображення зв'язків з одним або більше асиметричними атомами карбону в сполуці формули I та застосування суцільного або пунктирного клину для зображення зв'язків з іншими асиметричними атомами карбону в тій самій сполуці означає, що вказується, що суміш діастереомерів є присутньою.

Сtereoізомери формули I включають цис- та транс- ізомери, оптичні ізомери, такі як R та S енантіомери, діастереомери, геометричні ізомери, ротаційні ізомери, конформаційні ізомери та таутомери сполуки формули I, включаючи сполуки, що демонструють більше ніж один тип ізомерії; та їх суміші (такі як рацемати та діастереомерні пари). Крім того, включеними є кислотні адитивні або основні адитивні солі, в яких оптично активним є протиіон, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічні, наприклад, DL-тартрат або DL-аргінін.

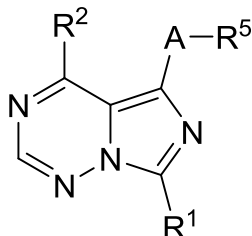
Коли будь-який рацемат кристалізується, можливими є кристали двох різних типів. Першим типом є рацемічна сполука (справжній рацемат), згадана вище, де одержують одну гомогенну форму кристалу, що містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другим типом є рацемічна суміш або конгломерат, де одержують дві форми кристалу в еквімолярних кількостях, кожна з яких містить один енантіомер.

Сполуки формули I можуть демонструвати явище таутомерії та структурної ізомерії. Наприклад, сполуки формули I можуть існувати в декількох таутомерних формах, включаючи енольну та імінну форму, та кето й енамінову форму, та геометричні ізомери, та їх суміші. Всі такі таутомерні форми є включеними в межі сполуки формули I. Таутомери існують як суміші таутомерного ряду в розчині. В твердій формі, як правило, переважає один таутомер. Навіть якщо один таутомер може бути описаний, представлений винахід включає всі таутомери сполуки формули I.

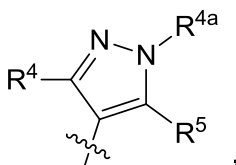
Представлений винахід, крім того, включає ізотопно-мічені сполуки, які є ідентичними до тих, що перелічені в формулі I вище, але фактично такі, в яких один або більше атомів заміщені на атом, який має атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі. Приклади ізотопів, що можуть бути введені в сполуки формули I включають ізотопи гідрогену, карбону, нітрогену, кисню, фосфору, фтору та хлору, такі як, але не обмежуючись цим, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F та ³⁶Cl. Конкретні ізотопно-мічені сполуки формули I, наприклад, ті в які введені радіоактивні ізотопи, такі як ³H та

^{14}C , є корисними в лікарських засобах та/або дослідженнях розподілення субстрату в тканині. Мічений тритієм, тобто, ^3H , та карбоном-14, тобто, ^{14}C , ізотопами є особливо переважними завдяки легкості їх одержання та здатності до виявлення. До того ж, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто, ^2H , може дати конкретні терапевтичні переваги, що в результаті призводять до більшої метаболічної стабільності, наприклад, до зростання *in vivo* періоду напів-виведення або зниження необхідного дозування та, тому, може бути переважним за деяких обставин. Ізотопно-мічені сполуки формули I, як правило, можуть бути одержані шляхом виконання методик, розкритих в схемах та/або в прикладах та одержаннях нижче, шляхом заміщення ізотопно-міченим реагентом неізотопно-міченого реагенту.

Конкретне втілення представленого винаходу стосується сполуки формули I



I
або її фармацевтично прийнятної солі, де:
"-A-R⁵" є:



A1R⁵

R¹ є -(C₁-C₆)алкілом (більш конкретно метилом або етилом; ще більш конкретно метилом);

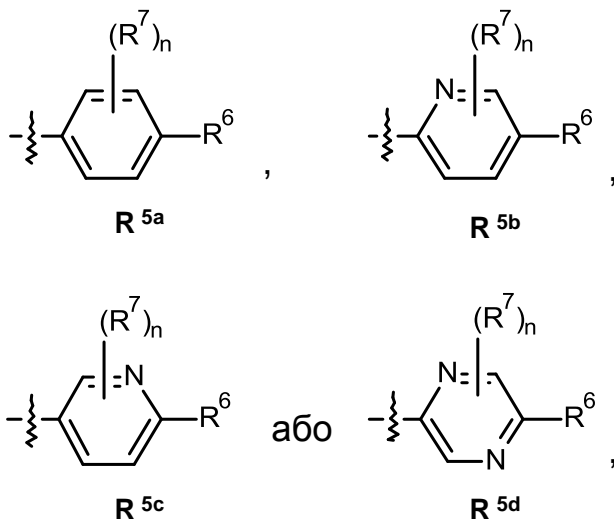
R² є -NHR³ або -N(R³)₂;

кожен R³ незалежно є вибраним з групи, що складається з -(C₁-C₆)алкіл-R⁹, -(C₂-C₆)алкеніл-R⁹, -(C₂-C₆)алкініл-R⁹ та -(C₃-C₁₅)циклоалкіл-R⁹ (більш конкретно -(C₁-C₆)алкіл-R⁹ та ще більш конкретно метилом); або коли R² є -N(R³)₂ обидва зі згаданих R³ можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони є приєднаними, утворюючи 4-6-членне гетероциклічне кільце, необов'язково заміщене одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідрогену, флуору, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)алкілу, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -O-(C=O)-R⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-N(R⁸)₂, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, (C₁-C₁₄)гетероциклілу та (C₁-C₁₄)гетероарилу; (більш конкретно один або два замісники, де згаданим(ими) замісником(ами) є гідроген, флуор, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)алкіл, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкіл, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, (C₁-C₆)алкіл або -NH-(C=O)-OR⁸; ще більш конкретно, де згаданим(ими) замісником(ами) є гідроген, флуор, метокси або метилкарбамат);

R⁴ є гідрогеном;

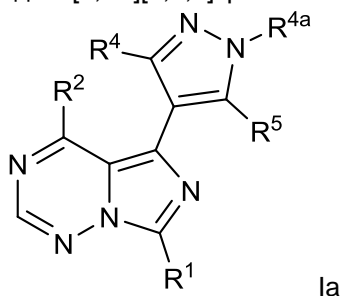
R^{4a} є (C₁-C₆)алкілом (більш конкретно метилом або етилом; ще більш конкретно метилом);

R⁵ є:

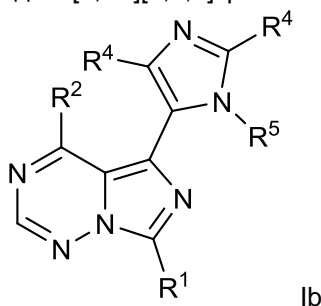


де $n \in 0, 1, 2, 3$ або 4 (більш конкретно, де $n \in 0, 1$ або 2) (більш конкретно, де R^7 є гідрогеном, хлором, флуором, метилом, метокси або ціано; та ще більш конкретно, де R^6 є хлором, бромом, метилом, етилом, метокси, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, NO_2 , $-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_3$, $(\text{C}_3-\text{C}_{15})$ циклоалкілом або ізопропілом.

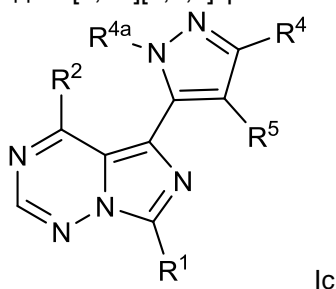
Конкретне втілення представленого винаходу стосується так званих 5-(1H-піразол-4-іл)імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинових сполук формули Ia, де формула I містить групу A1R⁵:



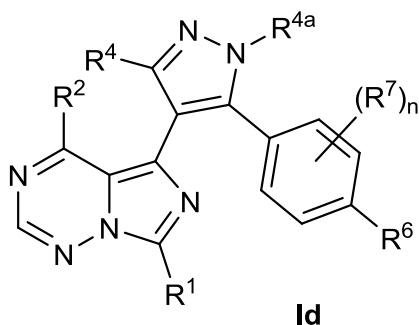
Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-(1H-імідазол-5-іл)імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Ib, де формула I містить групу A2R⁵.



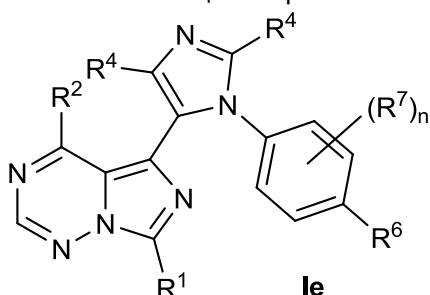
Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-(1H-піразол-5-іл)імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Ic, де формула I містить групу A3R⁵.



Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-(5-феніл-1H-піразол-4-іл)імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Id, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений феніл.

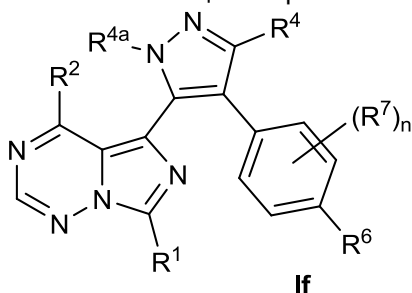


Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-(1-феніл-1H-імідазол-5-іл)імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Іе, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений феніл.



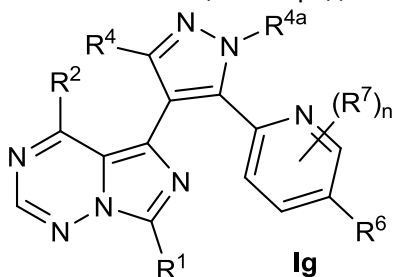
5

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-(4-феніл-1H-піразол-5-іл)імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Іф, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений феніл.



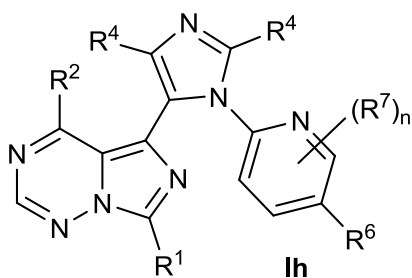
10

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[5-(піридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Іг, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридин-2-іл.

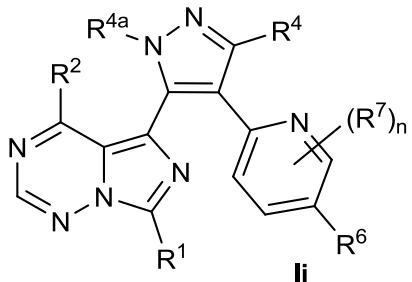


15

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[1-(піридин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Іh, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридин-2-іл.

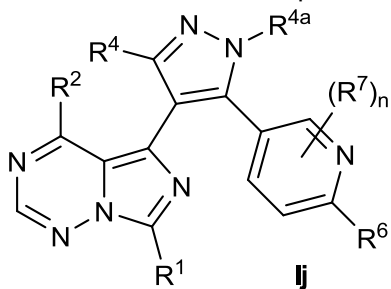


Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[4-(піридин-2-іл)-1H-піразол-5-іл]імідазо[1,5-*f*][1,2,4]триазинової сполуки формули Іі, відповідно, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридин-2-іл.



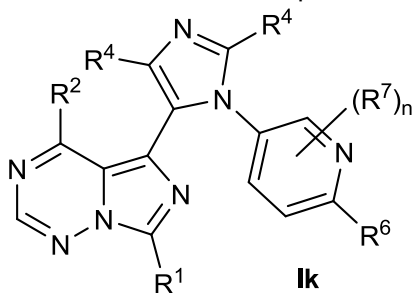
5

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[5-(піридин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[1,5-*f*][1,2,4]триазинової сполуки формули Іj, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридин-3-іл.



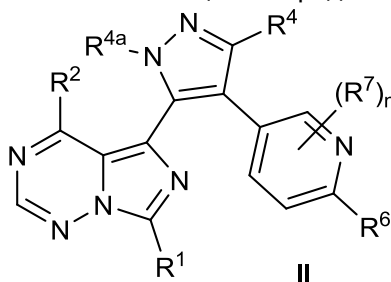
10

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[1-(піридин-3-іл)-1H-імідазол-5-іл]імідазо[1,5-*f*][1,2,4]триазинової сполуки формули Іk, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридин-3-іл.

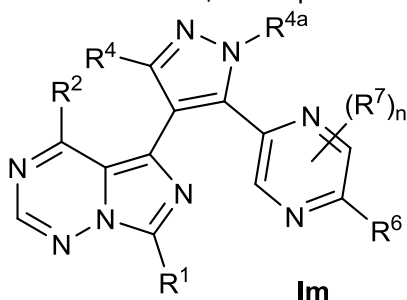


15

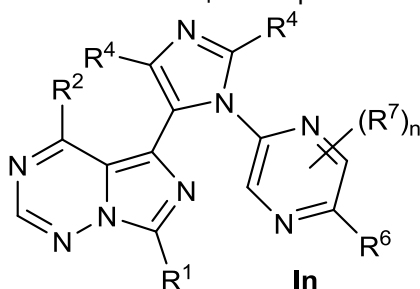
Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[4-(піридин-3-іл)-1H-піразол-5-іл]імідазо[1,5-*f*][1,2,4]триазинової сполуки формули ІІ, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридин-3-іл.



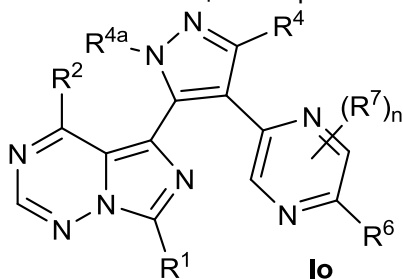
Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[5-(піразин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Im, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піразин-2-іл.



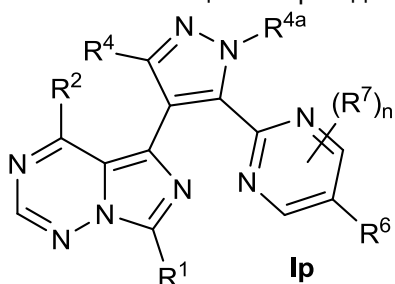
- 5 Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[1-(піразин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули In, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піразин-2-іл.



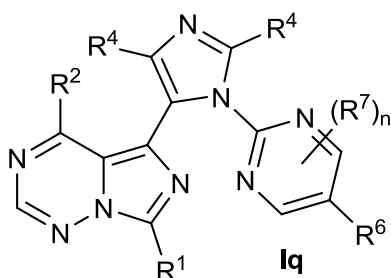
- 10 Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[4-(піразин-2-іл)-1H-піразол-5-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Io, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піразин-2-іл.



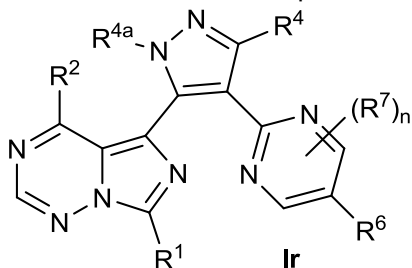
- 15 Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[5-(піримідин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Ip, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піримідин-2-іл.



Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[1-(піримідин-2-іл)-1H-імідазол-5-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Iq, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піримідин-2-іл.

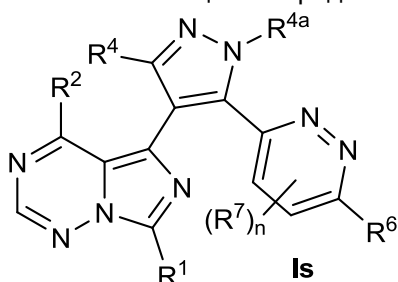


Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[4-(піримідин-2-іл)-1H-піразол-5-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Ir, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піримідин-2-іл.



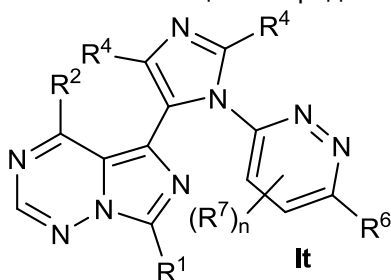
5

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[5-(піридазин-3-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Is, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридазин-3-іл.



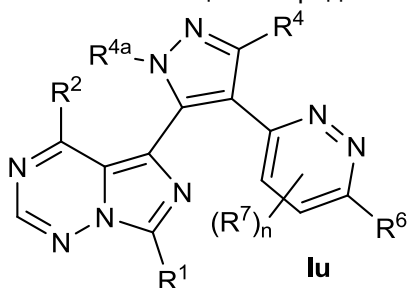
10

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[1-(піридазин-3-іл)-1H-імідазол-5-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинової сполуки формули It, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридазин-3-іл.

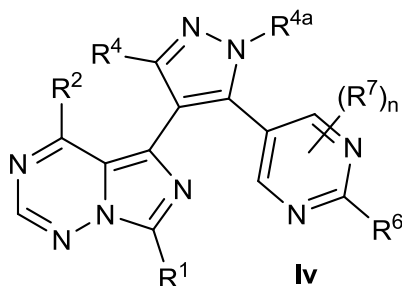


15

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[4-(піридазин-3-іл)-1H-піразол-5-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Iu, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піридазин-3-іл.

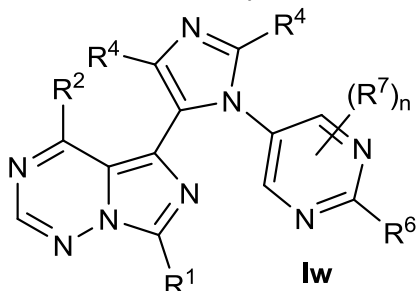


Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[5-(піримідин-5-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Iv, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піримідин-5-іл



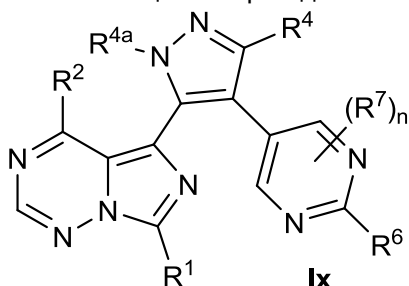
5

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[1-(піримідин-5-іл)-1H-імідазол-5-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки Iw, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піримідин-5-іл.



10

Інше конкретне втілення представленого винаходу стосується так названої 5-[4-(піримідин-5-іл)-1H-піразол-5-іл]імідазо[1,5-f][1,2,4]триазинової сполуки формули Ix, де R⁵ зображують, як необов'язково заміщений піримідин-5-іл.



15

Інше втілення, що особливо цікавить, стосується сполук формули I (та формул Ia-Ix), в яких R² є -(C₁-C₆)алкіл-R⁹, -NHR³, -N(R³)₂, -O-(C₁-C₆)алкіл-R⁹ або -OR⁸. Конкретні R² групи, що особливо цікавлять, включають -NHR³ (особливо, коли R³ є метилом, етилом або пропілом), та -N(R³)₂ (особливо, коли дві R³ групи взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюючи необов'язково заміщену азетидинільну групу, зокрема, коли необов'язково заміщена замісниками, які вибирають з гідрогену, флуору, дифлуору або метокси). Інші більш конкретні R² включають -(C₁-C₆)алкіл-R⁹ та -O-(C₁-C₆)алкіл-R⁹, особливо коли R⁹ є гідрогеном, флуором, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F або -CF₂-(C₁-C₆)алкілом, Зокрема, винахід, крім того, включає ті сполуки, в яких R² є -OR⁸, особливо, коли R⁸ є гідрогеном, -CF₃, -CHF₂, метилом або етилом.

20

Інше втілення, що особливо цікавить, стосується сполук формули I (та формул Ia-Ix), де R² є (C₃-C₁₅)циклоалкілом, (C₆-C₁₀)арилом, (C₁-C₁₄)гетероциклілом або (C₁-C₁₄)гетероарилом; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл та (C₁-C₁₄)гетероцикліл необов'язково може містити один або два подвійних чи потрійних зв'язки та одну-три оксо (O=) групи; більш конкретно де (C₁-C₁₄)гетероцикліл або (C₁-C₁₄)гетероарил містить один-два атоми нітрогену.

25

Інше втілення, що особливо цікавить, стосується сполук формули I (та формул Ia-Ix), де R⁶ є галогеном, -CF₃, -CHF₂ або -CH₂F; більш конкретно де R⁶ є галогеном. Альтернативно, сполуки, що особливо цікавлять, включають флуорметильні замісники -CF₃, -CHF₂ або -CH₂F.

30

Інше втілення, що особливо цікавить, стосується сполуки формули I (та формул Ia-Ix), де R⁶ є -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкіл, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -N((C₁-C₆)алкіл)-(C=O)-R⁸ або -N((C₁-C₆)алкіл)-(C=O)-OR⁸; більш конкретно, де R⁶ є -

(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸ або -O(C=O)-N(R⁸)₂. Зокрема, представлений винахід передбачає так звані аміносполуки NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкіл, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)алкіл]-(C=O)-R⁸ або -N[(C₁-C₆)алкіл]-(C=O)-OR⁸. Зокрема, представлений винахід передбачає так звані тиосполуки -SR⁸, -S(O)R⁸ або -S(O)₂R⁸.

Інше втілення, що особливо цікавить, стосується сполук формули I (та формул Ia-Ix), де R⁶ є (C₁-C₆)алкілом, (C₂-C₆)алкенілом, (C₂-C₆)алкінілом, (C₃-C₁₅)циклоалкілом, (C₆-C₁₀)арилом або (C₁-C₁₄)гетероарилом; більш конкретно де R⁶ є (C₁-C₆)алкілом, (C₂-C₆)алкенілом або (C₂-C₆)алкінілом. Зокрема, представлений винахід передбачає кільцеві сполуки: (C₃-C₁₅)циклоалкіл, (C₁-C₁₄)гетероцикліл, (C₆-C₁₀)арил або (C₁-C₁₄)гетероарил.

Інше втілення, що цікавить, стосується сполук формули I (та формул Ia-Ix), де, щонайменше, один замісник включає SF₅ фрагмент.

Мається на увазі, що кожне з вищезгаданих втілень є інтерпретованим як одне самостійне втілення, а також взятє в поєднанні з кожним попереднім вищезгаданим втіленням (наприклад кожне втілення R⁶ беруть разом з R² та з формулами Ia-Ix).

В іншому втіленні, винахід, крім того, стосується сполук, описаних як приклади 1-86 в розділі приклади об'єкта заявки, та їх фармацевтично прийнятних солей.

В іншому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, де згаданою сполукою є:

4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

5-[5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

7-метил-N-(d₃)метил-5-[1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

N, 7-диметил-5-[1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-[3-флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

N, 7-диметил-5-[1-метил-5-[6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-[2-флуор-6-(трифлуорметил)піридин-3-іл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

N, 7-диметил-5-[1-метил-5-[4-(трифлуорметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(3-флуоразетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-бромфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-азетидин-1-іл-7-метил-5-[1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піразин-2-іл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-азетидин-1-іл-5-[5-(5-бромпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин; або

N, 7-диметил-5-[1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піразин-2-іл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін; або її фармацевтично прийнятна сіль.

В іншому втіленні, винахід стосується сполуки формули I, вибраної з групи, що включає 5-(5-(3-флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-5-(3-метил-5-(трифлуорметил)піразин-2-іл)-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

- 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-5-(3-метил-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 N, 7-диметил-5-(1-метил-5-(3-метил-5-(трифлуорметил)піразин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
 5 5-(5-(3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
 5-(5-(5-бром-3-флуорпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
 4-(азетидин-1-іл)-5-(5-(3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 10 N, 7-диметил-5-(1-метил-5-(3-метил-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
 5-(5-(5-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
 15 5-(5-(5-бром-3-метилпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
 5-(1,3-диметил-5-(5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
 4-(азетидин-1-іл)-5-(1,3-диметил-5-(5-(трифлуорметил)піридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[1,5-f][1,2,4]триазин;
 20 4-(азетидин-1-іл)-5-(1,3-диметил-5-(5-(трифлуорметил)піразин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[1,5-f][1,2,4]триазин;
 3-(1-метил-4-(7-метил-4-(2,2,2-трифлуоретил)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-1Н-піразол-5-іл)анілін;
 25 5-(5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-метил-4-фенілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 7-циклопропіл-5-(5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл ацетат;
 4-(4-(4-метокси-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)бензонітріл;
 30 7-метил-5-(1-метил-5-(4-(метилсульфоніл)феніл)-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл гідрогенкарбонат;
 метил 4-(1-метил-4-(7-метил-4-(2-метилциклопентил)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-1Н-піразол-5-іл)бензоат;
 4-(4-(4-(циклопента-1,3-дієн-1-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-1-метил-1Н-піразол-5-іл)-N-метиланілін;
 35 5-(5-(3-флуор-4-(трифлуорметил)феніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-метил-4-(піролідин-3-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 5-(5-(4-метокси-3-метилфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-метил-4-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 40 2-метил-4-(2-метил-5-(4-(піролідин-1-іл)-7-(трифлуорметил)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-1Н-імідазол-1-іл)феніл ацетат;
 4-(5-(4-(азетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл)бензонітріл;
 4-(азетидин-1-іл)-5-(4-(5-(дифлуорметил)піридин-2-іл)-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 45 1-(5-(5-(4-(азетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл)-3-метил-1Н-піразол-4-іл)піридин-2-іл)етанон;
 4-(азетидин-1-іл)-5-(4-(5-етилпіразин-2-іл)-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 50 4-(азетидин-1-іл)-5-(4-(5-хлорпіримідин-2-іл)-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 4-(азетидин-1-іл)-5-(4-(5,6-диметилпіридазин-3-іл)-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 4-(азетидин-1-іл)-5-(4-(2,4-біс(трифлуорметил)піримідин-5-іл)-3-метил-1Н-піразол-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 55 4-(азетидин-1-іл)-5-(1-(4-флуор-2-метилпіримідин-5-іл)-2-метил-1Н-імідазол-5-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;
 або її фармацевтично прийнятної солі.
 Представлений винахід, крім того, стосується композицій, що містять сполуку формули I або її прийнятну сіль (наприклад, фармацевтичні композиції). Відповідно, в одному втіленні, винахід

стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I, необов'язково включає фармацевтично прийнятний носій та, необов'язково, щонайменше, один додатковий медичний або фармацевтичний агент. В одному втіленні, додатковим медичним або фармацевтичним агентом є агентом проти шизофренії, як описано нижче.

Фармацевтично прийнятний носій може включати будь-який традиційний фармацевтичний носій або наповнювач. Прийнятні фармацевтичні носії включають інертні розріджувачі або наповнювачі, воду та різні органічні розчинники (такі як гідрати та сольвати). Фармацевтичні композиції можуть, якщо бажано, містити додаткові інгредієнти, такі як ароматизатори, зв'язувальні речовини, наповнювачі, тощо. Таким чином, для перорального введення, таблетки, які містять різні наповнювачі, такі як лимонна кислота, можуть бути застосовані разом з різними розпушувачами, такими як крохмаль, альгінова кислота та певні комплексні силікати та зі зв'язувальними агентами, такими як сахароза, желатин та аравійська камедь. Крім того, для здійснення таблетування часто корисними є змащувальні агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк. Тверді композиції подібного типу також можуть бути застосовані в м'яких та твердих заповнених желатинових капсулах. Необмежуючі приклади речовин, внаслідок цього, включають лактозу або молочний цукор та високомолекулярні поліетиленгліколи. У випадку, коли бажаними є водні суспензії або еліксири для перорального введення, активна сполука в них може комбінуватися з різними підсолоджувачами або смаковими агентами, фарбуючими речовинами або барвниками та, якщо необхідно, емульгуючими агентами або суспендуєчими агентами, разом з розріджувачами, такими як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин або їх комбінації.

Фармацевтична композиція, наприклад, може бути в формі прийнятній для перорального введення у вигляді таблетки, капсули, гранули, порошку, складу з уповільненим вивільненням, розчину або суспензії, для парентерального ін'єкційного введення у вигляді стерильного розчину, суспензії або емульсії, для місцевого введення у вигляді мазі або крему або для ректального введення у вигляді супозиторіїв.

Ілюстративні форми для парентерального введення включають розчини та суспензії активних сполук в стерильних водних розчинах, наприклад, водних розчинах пропіленгліколю або декстрози. Такі дозовані форми, якщо необхідно, можуть містити відповідний буфер.

Фармацевтична композиція може бути в одиничних дозованих формах, прийнятних для одноразового введення певного дозування. Кваліфікований фахівець в даній галузі прийняв би до уваги, що композиція може бути сформульована в суб-терапевтичному дозуванні так, щоб передбачити багаторазові дози.

В одному переважному втіленні композиція містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I та необов'язково включає фармацевтично прийнятний носій.

Інше втілення за винаходом включає спосіб лікування шизофренії або психозів у ссавців, переважно людини, за яким згаданому ссавцю (переважно людині) вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Інше втілення за винаходом включає спосіб лікування розладу, опосередкованого PDE2, за яким згаданому ссавцю (переважно людині), що потребує цього, вводять кількість сполуки формули I, ефективну для інгібування PDE2; більш переважно, вводять кількість сполуки формули I ефективну для селективного інгібування PDE2.

Інше втілення за винаходом передбачає спосіб лікування неврологічних розладів (таких як мігрень; епілесія; хвороба Альцгеймера; хвороба паркенсона; черепно-мозкова травма; інсульт; порушення мозкового кровообігу (включаючи артеріосклероз судин головного мозку, церебральна амілоїдна ангіопатія, спадкова церебральна геморагія та мозкова гіпоксія-ішемія); когнітивних розладів (включаючи амнезію, сенільну деменцію, деменцію, пов'язану з ВІЛ, деменцію, пов'язану з хворобою Альцгеймера, деменцію, пов'язану з хворобою Гентінгтона, деменцію з тільцями Леві, судинну деменцію, деменція пов'язана з лікарськими засобами, марення та помірні когнітивні порушення); розумової недостатності (включаючи синдром Дауна та синдром Мартіна-Белла ламкої Х-хромосоми); розладів сну (включаючи гіперсомнію, розлад циркадного ритму сну, безсоння, порушень сну та позбавлення сну) та психіатричних розладів (таких як тривога, включаючи гострий стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, панічний розлад, пост-травматичний стресовий розлад та obsесивно-компульсивний розлад); симулятивний розлад (включаючи істеричне сутінкове потьмарення свідомості); розладів імпульсивного контролю (включаючи компульсивний потяг до азартних ігор та розлад епізодичного порушення контролю); розлади настрою (включаючи біполярний розлад I, біполярний розлад II, манію, змішаний афективний стан, глибоку депресію, хронічну депресію, сезонну депресію, психотичну депресію і післяпологову депресію); психомоторні розлади; психотичні розлади (включаючи шизофренію, шизоафективний розлад,

шизофреноформний розлад та маячний розлад); залежності від лікарських засобів (включаючи наркотичну залежність, алкоголізм, амфетамінову залежність, кокаїнову залежність, ніотинову залежність та синдром відміни препарату); розлади харчової поведінки (включаючи анорексію, булімію, компульсивне переїдання, гіперфагію та пагофагію); та дитячих психічних розладів (включаючи синдром дефіциту уваги, розлад дефіциту уваги/гіперактивності, кондуктивний розлад та аутизм) у ссавців, переважно людини, за яким згаданому ссавцю вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Інше втілення за винаходом включає спосіб лікування шизофренії.

Інше втілення за винаходом включає спосіб лікування порушення когнітивних функцій, пов'язаних з шизофренією.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як використано в даному документі, стосується такої кількості сполуки, що вводять, яка буде полегшувати до деякої міри один або більше симптомів розладу, що лікують. Посилаючись на лікування шизофренії, терапевтично ефективна кількість стосується такої кількості, яка призводить до ефекту полегшення до деякої міри (або, переважно, усунення) одного або більше симптомів, пов'язаних з шизофренією.

Термін "лікування", як використано в даному документі, якщо не зазначене інше, означає повернення, полегшення, затримка прогресування, або попередження розладу або стану, до якого цей термін застосовується, або одного або більше симптомів такого розладу або стану. Термін "лікування", як використано в даному документі, якщо не зазначене інше, стосується дії лікування, як "лікування", яке визначене безпосередньо вище. Термін "лікування" також включає ад'ювантне та неоад'ювантне лікування суб'єкта.

Введення сполук формули I може бути ефективним, використовуючи будь-який спосіб, що забезпечує доставку сполук до місця дії. Дані способи включають пероральні способи, інтраназальні способи, інгаляційні способи, інтрадуодентальні способи, парентеральні ін'єкції (включаючи внутрішньовенну, пудшкірну, внутрішньом'язову, внутрішньосудинну або інфузію), місцеве та ректальне введення.

В одному втіленні за представленим винаходом, сполуки формули I переважно можуть бути ефективними при пероральних способах введення.

Схеми прийому лікарського засобу можуть бути скореговані для забезпечення оптимальної бажаної відповіді. Наприклад, можуть вводити одиничний болюс, можуть вводити декілька розділених доз протягом певного часу або дозу можуть пропорційно зменшувати або збільшувати, як показано за гострої необхідності терапевтичної ситуації. Особливо переважним є формулювання парентеральних композицій в дозованій одиничній формі для легкого введення та одноманітності дозування. Дозована одинична форма, як використано в даному документі, стосується фізично дискретних одиниць, прийнятих як одиничних доз для суб'єктів-ссавців, що підлягають лікуванню; кожна одиниця містить завчасно встановлену кількість активної сполуки, розраховану для одержання необхідного терапевтичного ефекту в поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Специфікація для дозованих одиничних форм за винаходом продиктована та безпосередньо залежить від (a) унікальних характеристик хіміотерапевтичного агенту та конкретного терапевтичного або профілактичного ефекту, який повинен бути досягнутий, та (b) обмежень, властивих в даній галузі формулювання такої активної сполуки для лікування чутливості у суб'єктів. В одному втіленні за представленим винаходом, сполуки формули I переважно можуть бути застосовані для лікування людей.

Слід зазначити, що дозовані значення можуть варіювати від типу та жорсткості умови, щоб призвести до полегшення, та можуть включати одиничну або багаторазові дози. Крім того, слід розуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта, конкретні схеми дозування повинні корегуватися протягом часу, відповідно до індивідуальної необхідності та професійного процесу введення суб'єкту або нагляду за введенням композицій, та такі дозовані діапазони, запропоновані в даному документі, є тільки ілюстративними та не призначені для обмеження меж або здійснення на практиці заявленої композиції. Наприклад, дози можуть корегуватися, ґрунтуючись на фармакокінетичних або фармакодинамічних параметрах, які можуть включати клінічні ефекти, такі як токсичні ефекти та/або лабораторні значення. Таким чином, представлений винахід охоплює підвищення дози у пацієнтів, як визначено кваліфікованим фахівцем. Визначення відповідних дозувань та схем введення хіміотерапевтичного агенту є добре відомою з відповідного рівня техніки, та слід розуміти, що вони охоплюються кваліфікованими фахівцями за умови забезпечення ідей, розкритих в даному документі.

Кількість введеної сполуки формули I буде залежати від суб'єкту, що піддається лікуванню, тяжкості розладу або стану, швидкості введення, характеру сполуки та розділення призначеного лікарем. Однак, ефективне дозування знаходиться в діапазоні від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг на кг маси тіла на день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 5 мг/кг/день, в

одиничній або розділених дозах. Для людини масою 70 кг, ця кількість становила б від приблизно 0,7 мг до приблизно 3500 мг/день, переважно, від приблизно 5 мг до приблизно 2000 мг/день. В деяких випадках, рівні дозувань нижчі нижнього обмеження вищезгаданого діапазону можуть бути більшими, ніж достатні, тоді як в інших випадках ще більші дози можуть застосовуватися без спричинення будь-якого шкідливого побічного ефекту, що забезпечується тим, що більші дози спочатку поділяють на декілька маленьких доз для введення протягом дня.

Як використано в даному документі, термін "комбінована терапія" стосується введення сполуки формули I разом з, щонайменше, одним додатковим фармацевтичним або медичним агентом (наприклад, агентом проти шизофренії), або послідовно, або одночасно.

Як зазначено вище, сполуки формули I можуть застосовуватися в комбінації з одним або більше додатковими агентами проти шизофренії, які описуються нижче. Коли застосовують комбіновану терапію, один або більше додаткових агентів проти шизофренії можуть вводити послідовно або одночасно зі сполукою за винаходом. В одному втіленні, додатковий агент проти шизофренії вводять ссавцю (наприклад, людині) перед введенням сполуки за винаходом. В іншому втіленні, додатковий агент проти шизофренії вводять ссавцю після введення сполуки за винаходом. В іншому втіленні, додатковий агент проти шизофренії вводять ссавцю (наприклад, людині) одночасно з введенням сполуки за винаходом.

Крім того, винахід стосується фармацевтичної композиції для лікування шизофренії у ссавців, включаючи людину, яка містить кількість сполуки формули I, як зазначено вище (включаючи гідрати, сольвати та поліморфи згаданої сполуки або її фармацевтично прийнятної солі), в комбінації з одним або більше (переважно від одного до трьох) агентами проти шизофренії, такими як зипразидон, рисперидон, оланзапін, кветіапін, арипіпразол, азенапін, блонансерин або ілоперидон, де кількості активного агенту та комбінації, коли взяті, як ціле є терапевтично ефективними для лікування шизофренії.

Детальний опис винаходу

Сполуки формули I можуть бути одержані відповідно до наступних схем реакцій та супроводжуючого їх обговорення. Якщо не зазначене інше, з R¹ по R⁸, A та n, та структурна формула I є такими, як визначено вище в схемах реакції та обговоренні, наведеному далі. Загалом сполуки за даним винаходом можуть бути одержані за процесами аналогічними до відомих в хімії з рівня техніки, зокрема, в світлі опису, включеному в даний документ. Конкретні процеси для виробництва сполук за даним винаходом передбачаються як додаткові особливості винаходу та є ілюстративними за наступними схемами реакцій. Інші процеси можуть бути описані в експериментальному розділі.

Схема 1

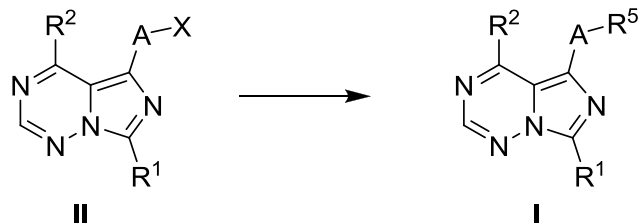


Схема 2

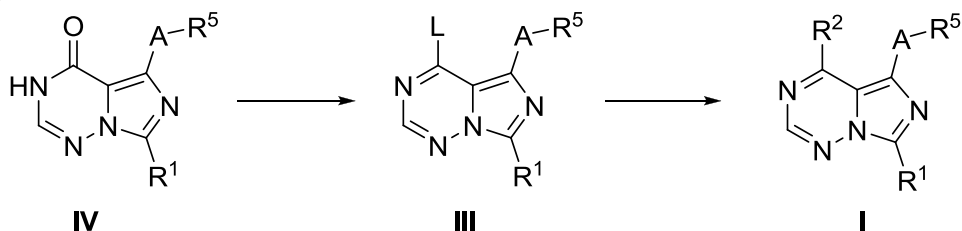


Схема 3

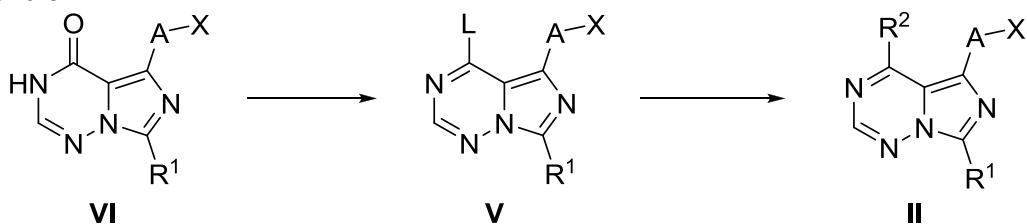


Схема 4

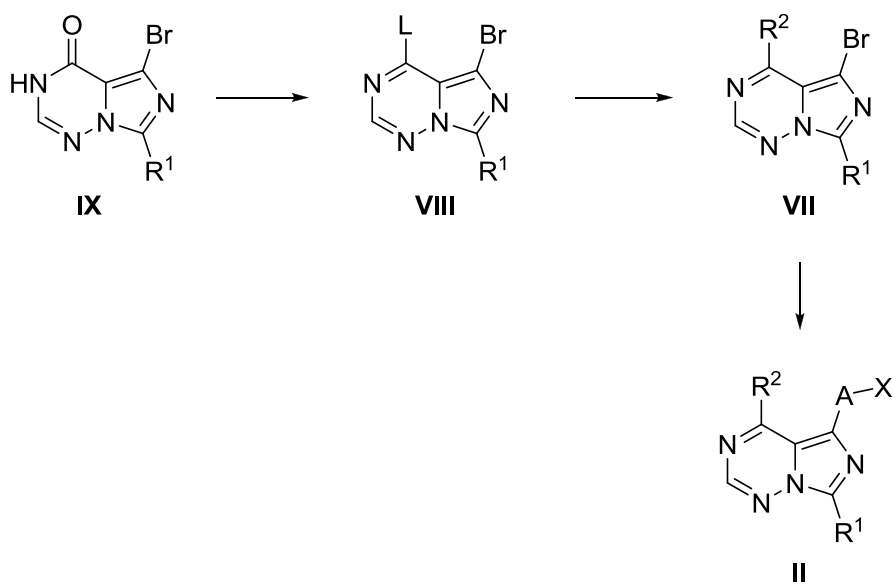


Схема 5

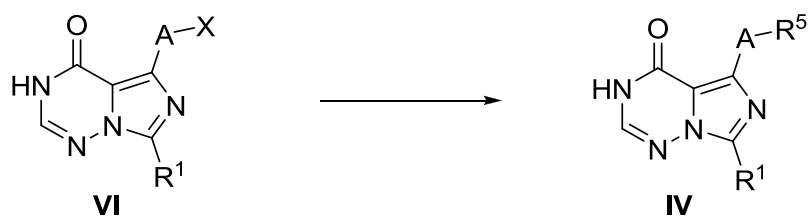
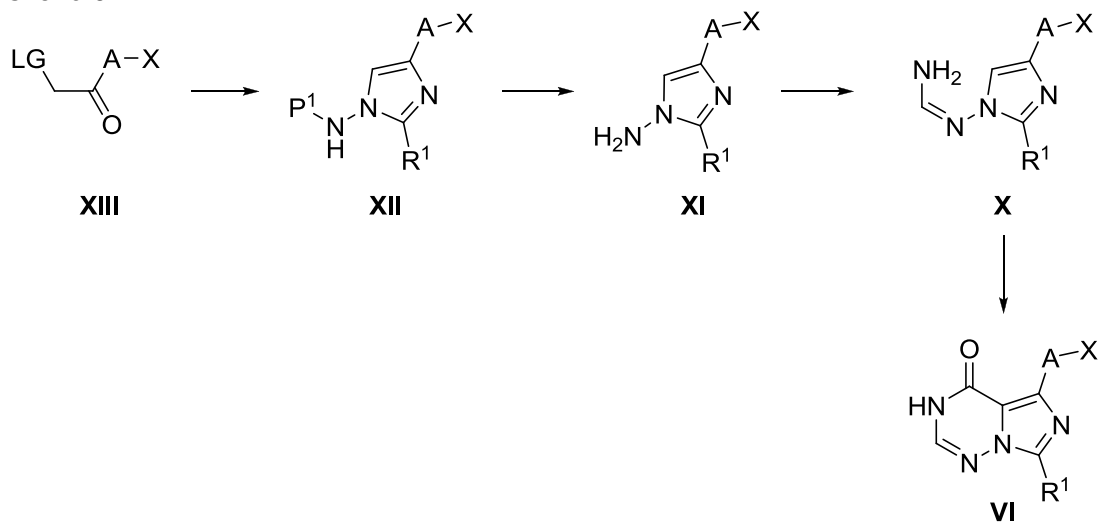


Схема 6



5

Схема 7

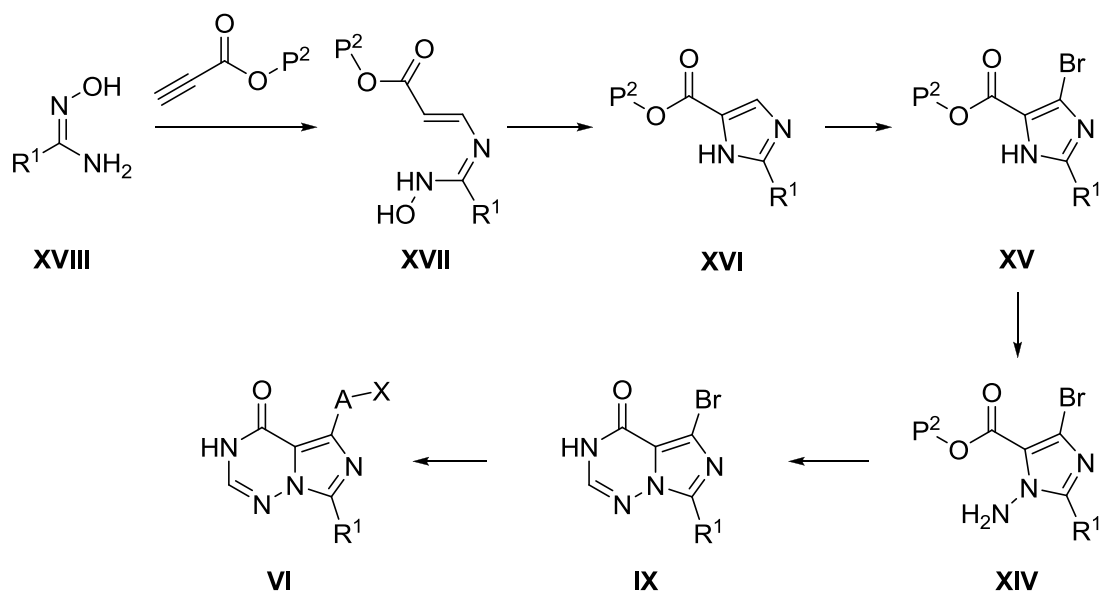
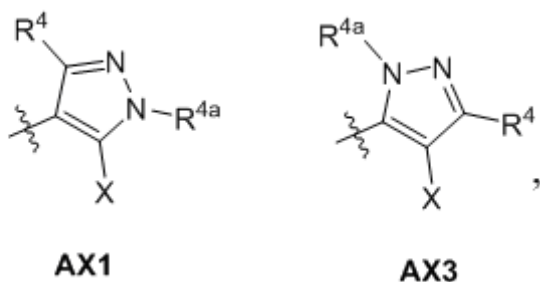


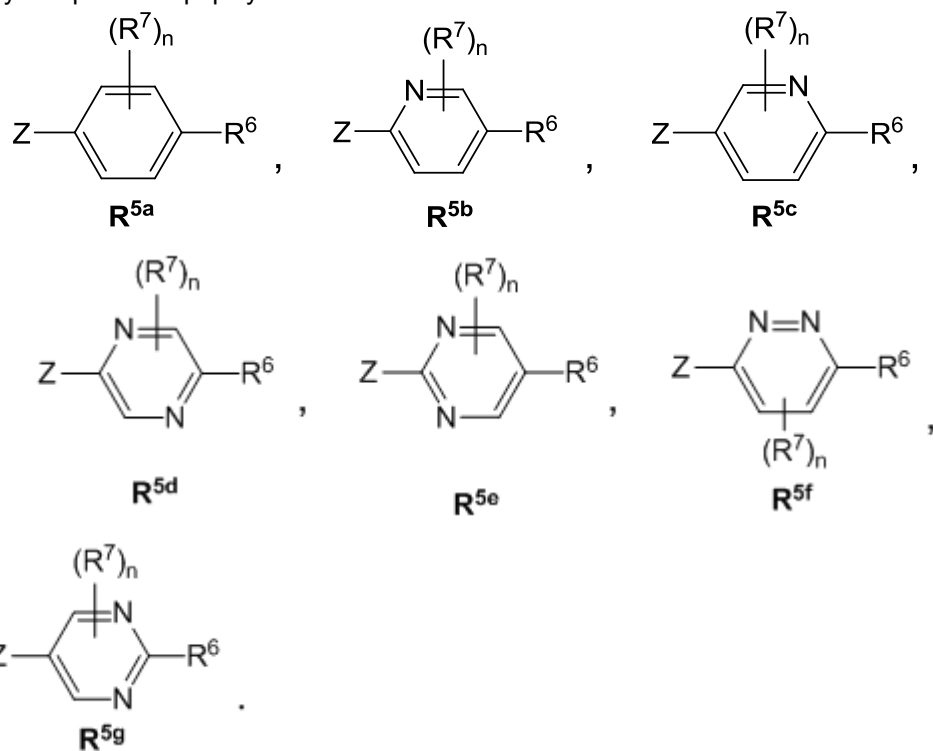
Схема 1 стосується одержання сполуки формули I. Звертаючись до схеми 1, сполуки формули I, в яких R⁵ є зв'язаним з атомом карбону в групі A, одержують зі сполуки формули II, де "A-X" є



5

або

та X є H, Cl, Br, I або трифлат, шляхом реакції сполучення, яка каталізується паладієм, використовуючи реагент формули R^{5a} – R^{5g}:



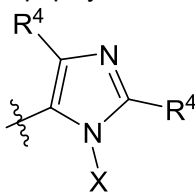
10

або

В залежності від типу реакції, що застосовують, Z може представляти собою Br, B(OH)₂ або B(OR)₂ або фрагмент триалкілолова. Наприклад, коли X є галогеном або трифлатом та R⁵ реагент є бороною кислотою або бороновим естером, можуть застосовувати реакцію Судзукі [A. Suzuki, J. Organomet. Chem. 1999, 576, 147-168; N. Miyaura and A. Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; A. F. Littke et al., J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028]. Більш конкретно, гетероароматичний йодид, бромід або трифлат формули II змішують з 1-3 еквівалентами арил- або гетероарил- боронової кислоти або боронового естера та прийнятною основою, такою як 2-5 еквівалентів карбонату натрію, в прийнятному органічному розчиннику, такому як етанол. Додають паладієвий каталізатор, такий як 0,01 еквівалентів тетра(трифенілфосфін)паладію(0), та реакційну суміш нагрівають до температур в діапазоні від 60 до 100 °C протягом від 1 до 24 годин. В деяких випадках переважним може бути застосування 1-2 еквівалентів купруму(I) хлориду та 1-2 еквівалентів калію броміду в реакція Судзукі, в 1,2-диметоксигетані, як розчиннику. Альтернативно, реакцію сполучення можуть виконувати шляхом взаємодії сполуки формули II, де X є H та Z є Br, з 1-3 еквівалентами реагенту (R⁵)-Br, в присутності від 0,01 до 0,5 еквівалентів димеру алілпаладію хлориду та прийнятною основою, такої як 2-4 еквіваленти карбонату калію, в прийнятному органічному розчиннику, такому як 1,4-діоксан. Реакцію можуть проводити при температурах в діапазоні від 100 до 160 °C протягом від 24 до 72 годин. Коли X є галогеном або трифлатом та Z є триалкілоловом, можуть застосовувати сполучення Стілла [V. Farina et al., Organic Reactions 1997, 50, 1-652]. Більш конкретно, сполуку формули II, де X є бромідом, йодидом або трифлатом, можуть змішувати з 1,5-3 еквівалентами R⁵ станану в присутності паладієвого каталізатору, такого як 0,05 еквівалента дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II), в прийнятному органічному розчиннику, такому як толуол, та реакційну суміш можуть нагрівати до температури в діапазоні від 100 до 130 °C протягом від 12 до 36 годин. Коли X є Br, I або трифлатом та Z є Br або I, можуть застосовувати сполучення Негіші [E. Erdik, Tetrahedron 1992, 48, 9577-9648]. Більш конкретно, сполука формули II, в якій X є бромідом, йодидом або трифлатом, може бути переметальованою шляхом обробки від 1 до 1,1 еквівалентів реагенту алкіл літію, після чого обробляють розчином 1,2 – 1,4 еквіваленти хлориду цинка у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі в діапазоні від -80 до -65 °C. Після нагрівання до температури від 10 до 30 °C, реакційну суміш можуть обробляти реагентом R⁵-Z, та нагрівають при від 50 до 70 °C з додаванням каталізатору, такого як тетра(трифенілфосфін)паладію(0). Реакцію можуть проводити протягом діапазонк часу від 1 до 24 годин. Жодна з даних реакцій не обмежується застосуванням розчинника, основи або каталізатору, описаного вище, також можуть застосовувати багато інших умов.

Альтернативно, звертаючись до схеми 1, направленність реакції сполучення з AX1 або AX3 з будь-яким з R^{5a} – R^{5g} може бути зворотною. В такому випадку, X група AX1 або AX3 є бороною кислотою, боронатом або фрагментом-триалкілолово, та Z група R^{5a} – R^{5g} є Cl, Br, I або трифлатом. Застосовані хімічні перетворення для створення зв'язку карбон-карбон, є такими ж як ті, що описані вище.

Звертаючись до схеми 1, додаткові сполуки формули I, в яких R⁵ є приєднаним до атому нітрогену в групі A, одержують зі сполуки формули II, в якій "A-X" є



AX2

та X є H, шляхом сполучення, що каталізується купрумом, з реагентом формули з R^{5a} по R^{5g}, де Z є групою боронової кислоти або Z є Cl або Br, відповідно до способу P. Y. S. Lam et al., Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2941-2944 або способу Z. Xi et al., Tetrahedron 2008, 64, 4254-4259.

Схема 2 стосується альтернативного одержання сполуки формули I. Звертаючись до схеми 2, сполуку формули I, в якій R² є N(R³)₂ або HNR³, можуть одержувати зі сполуки формули III, в якій L є триазоло або хлором, за реакцією з 1,1-4 еквівалентами первинного або вторинного аміну, H₂NR³ або HN(R³)₂, необов'язково в присутності основи, такі як карбонат цезію, у відповідному органічному розчиннику, такому як дихлорметан або N, N-диметилформамід. Прийнятні температури для згаданих вище реакцій становлять від 0 °C до 100 °C. Прийнятний час реакції становить від 20 хвилин до 48 годин. Альтернативно, сполуку формули I, в якій R² є арилом або гетероарилом, можуть одержувати зі сполуки формули III, за реакцією з відповідним

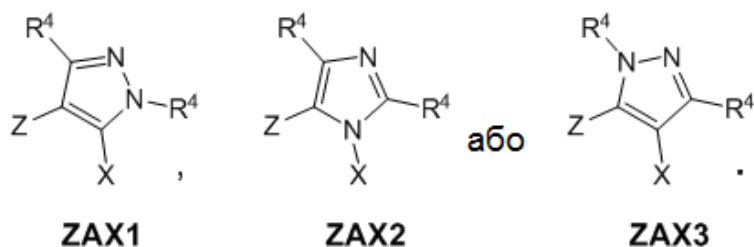
арил- або гетероарил- йодидом, бромідом, похідною триалкілолова, похідною цинку, бороною кислотою або бороновим естером, як описано для перетворення формули II у формулу I на схемі 1, щоб одержати сполуки формули I. Альтернативно, сполуку формули I, в якій R² є алкілом, можуть одержувати зі сполуки формули III, в якій L є хлором, за реакцією з відповідним реагентом цинку в реакції Негіші, як описано вище для перетворення формули II у формулу I на схемі 1. (Дивись також: R. T. Hendricks et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 410-414.) Альтернативно, сполуку формули I, в якій R² є алкілом, циклоалкілом або гетероциклілом, можуть одержувати зі сполуки формули III, в якій L є хлором, за реакцією з відповідним реагентом Гріньяру в присутності ацетиацетонату феруму(III), як описано L.K. Ottesen et al., Organic Lett. 2006, 8, 1771-1773.

Звертаючись до схеми 2, сполуку формули I, в якій R² є -O-(C₁-C₆)алкіл-R⁹ або -OR⁸, можуть безпосередньо одержувати зі сполуки формули IV через алкілювання з відповідним галогенідом, або за реакцією Міцунобу з необхідним спиртом. Дивись S. B. Bodendiek et al., Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 1838-1852; A. F. Khatib et al., Synth. Commun. 2006, 36, 2751-2761; G. Smith et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 8057-8067.

Сполуки формули III, в яких L є хлором або 1H-1,2,4-триазол-1-ілом можуть одержувати зі сполуки формули IV обробкою оксихлоридом фосфору, необов'язково в присутності 1H-1,2,4-триазолу. Більш конкретно, від 2 до 4 еквівалентів оксихлориду фосфору та від 8 до 11 еквівалентів 1H-1,2,4-триазолу, у відповідному органічному розчиннику, такому як ацетонітрил або дихлорметан, при температурі від -10 до 5 °C, обробляти 12-15 еквівалентами триетиламіну або N, N-діізопропілетиламіну. Після додавання 1 еквіваленту імідазотриазинону формули IV, реакційну суміш можуть витримувати при температурах в діапазоні від 25 °C до температури кипіння від 2 до 24 годин, одержуючи сполуку формули III, в якій L є 1H-1,2,4-триазолом. Якщо 1H-1,2,4-триазол виключають з реакції, яку, в даному випадку, можуть проводити в толуолі, як розчиннику, продуктом є сполука формули III, в якій L є хлором. Якщо немає необхідності, в усіх випадках не виділяють проміжну сполуку формули III, яка може безпосередньо реагувати з відповідним аміним реагентом. Сполуки формули III, в яких L є три флатом, можуть одержувати зі сполуки формули IV за стандартними способами; дивись B. T. Shireman et al, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2103-2108. Дані реакції не обмежуються застосуванням розчинника або основи, описаних вище, а також багато інших умов можуть бути застосовані.

Схема 3 стосується одержання сполук формули II, в яких R² є HNR³ або N(R³)₂. Сполуки формули II можуть бути перетворені в сполуки формули I відповідно до способів зі схеми 1. Звертаючись до схеми 3, сполуку формули II можуть одержувати зі сполуки формули V за способами аналогічними до тих, за якими здійснюють перетворення сполуки формули III у сполуку формули I на схемі 2. Сполуки формули V, в яких L є хлором або 1H-1,2,4-триазол-1-ілом, можуть одержувати зі сполук формули VI, в яких X є H, Cl, Br або I, за способами аналогічними до перетворень сполуки формули IV в III на схемі 2.

Схема 4 стосується альтернативного одержання сполук формули II, в яких R² є HNR³ або N(R³)₂ та X є H або Cl. Сполуки формули II можуть бути перетворені в сполуки формули I відповідно до способів зі схеми 1. Звертаючись до схеми 4, сполуки формули II можуть одержувати з бромвмісної сполуки формули VII за реакцією сполучення, яка каталізується паладієм, з відповідно заміщеної гетероароматичної сполуки формули ZAX:

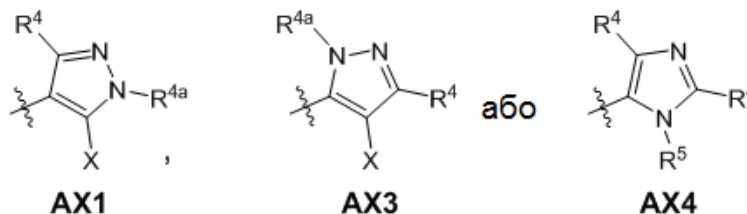


Сполука формули II, X є H в сполуках ZAX1 та ZAX3; в ZAX2, X може бути H або відповідна захисна група для нітрогену, добе відома кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, така як Вос, п-метоксибензил, аліл або 2-(триметилсиліл)етокс]метил. Коли Z є B(OH)₂ або B(OR)₂, сполучення зв'язку карбон-карбон можуть виконувати при умовах, описаних вище для реакції Судзукі. Кваліфікований фахівець в даній галузі розумітиме, що дана хімія також буде ефективною, якщо X є R⁵; в даному випадку, продуктом буде сполука формули I. Сполуку формули VII, в якій R² є HNR³ або N(R³)₂ можуть одержувати зі сполуки формули VIII за способами аналогічними перетворенню сполук формули III в сполуки формули I на схемі 2.

Сполуку формули VIII можуть одержувати зі сполуки формули IX за способами аналогічними перетворенню сполук формули IV в сполуки формули III на схемі 2.

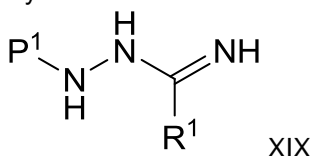
Схема 5 стосується одержання сполук формули IV. Сполуки формули IV можуть бути перетворені в сполуки формули I відповідно до способів зі схеми 2. Звертаючись до схеми 5, сполуку формули IV можуть одержувати зі сполуки формули VI, в якій X є H, Cl, Br, I, трифлатом, бороною кислотою, боронатом або триалкілоловом за тим самим способом, як описано для перетворення сполуки формули II в сполуку формули I на схемі 1.

Схема 6 стосується одержання сполук формули VI, в яких "A-X" є



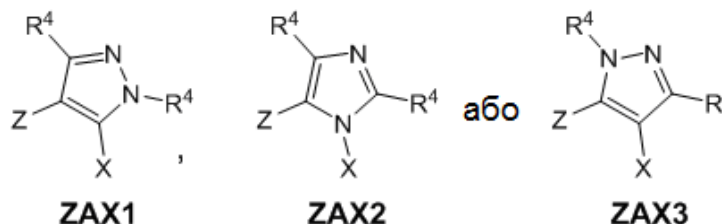
та X є H, Cl, Br, I, трифлатом, бороною кислотою, боронатом або триалкілоловом. Сполуку формули VI може бути перетворена в сполуку формули I, застосовуючи способи, описані в схемі 3, потім схемі 1 або схемі 5, потім схемі 2. Звертаючись до схеми 6, сполуку формули VI можуть одержувати зі сполуки формули X, дією від 1,1 до 3 еквівалентів 1,1'-карбонілдіімідазолу або 1,1'-карбонілди(1,2,4-триазолу) в розчиннику, такому як 1,4-діоксан або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від 40 до 70 °C протягом від 1 до 4 годин.

Сполуку формули X можуть одержувати зі сполуки формули XI обробкою від 2 до 5 еквівалентів формаїдинацетату в розчиннику, такому як 2-бутанол, при температурах в діапазоні від 60 до 100 °C протягом від 1 до 12 годин. Сполуку формули XI можуть одержувати зі сполуки формули XII шляхом видалення захисної групи P¹, в яких P¹ може бути -(C=O)-арилом, -(C=O)-алкілом, -(C=O)O-(C₁-C₄)алкілом або іншою відповідною захисною групою, відомою кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, шляхом основного гідролізу амідної або карбаматної групи, або, у випадку, в якому P¹ є -(C=O)O-трет-бутилої, реакцією з надлишком трифлуороцтової кислоти в дихлорметановому розчиннику, при температурі в діапазоні від 15 до 35 °C. Сполуку формули XII можуть одержувати зі сполуки формули XIII, в якій X є H, Cl, Br, I, трифлатом, бороною кислотою, боронатом або триалкілоловом, та в якій LG є Cl, Br або I, за реакцією з 1,1-2 еквівалентами N-захищеної R¹-імідогідрозидної сполуки формули



в якій P¹ є -(C=O)-арилом, -(C=O)-алкілом, -(C=O)O-(C₁-C₄)алкілом або іншою відповідною захисною групою, відомою кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки. Дану реакцію можуть проводити в розчиннику, такому як 2-метилтетрагідрофуран та/або 1,2-диметоксietан при температурах в діапазоні від 60 до 90 °C, в присутності основи, такої як від 2 до 4 еквівалентів N, N-діізопропілетиламіну. Імідогідрозидний реагент XIX можуть одержувати за реакцією необхідного ацилгідрозину з відповідним іміноетером, відповідно до способу D. Hurtaud et al., Synthesis 2001, 2435-2440.

Схема 7 стосується одержання сполук формули VI, в яких X є H або Cl. Сполуки формули VI можуть бути перетворені в сполуки формули I відповідно до способів, описаних на схемі 3, потім на схемі 1 або на схемі 5, потім на схемі 2. Сполуку формули IX можуть застосовувати для одержання сполуки формули I, як описано на схемі 4, потім на схемі 1. Звертаючись до схеми 7, сполуку формули VI можуть синтезувати зі сполуки формули IX за реакцією, що каталізується паладієм, з відповідно заміщеною гетероароматичною сполукою формули ZAX



В даному випадку, X є H або Cl в сполуках ZAX1 та ZAX3; в ZAX2, X може бути H або відповідною захисною групою для нітрогену, добре відомою кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, такою як BOC, п-метоксибензил, аліл або 2-(триметилсиліл)етокси]метил; Z є B(OH)₂ або B(OR)₂. Реакцію сполучення карбон-карбон можуть проводити за подібним способом до того, який описаний для перетворення сполуки VII в сполуку формули II на схемі 4.

Сполуку формули IX можуть одержувати за реакцією сполуки формули XIV, в якій R² є (C₁-C₄)алкілом, з 1-30 еквівалентами формаміду, при температурах в діапазоні від 100 до 180 °C протягом від 2 до 20 годин. Сполуку формули XIV можуть одержувати зі сполуки формули XV шляхом депротонування з основою, такою як літію біс(триметилсиліл)амід, та наступним амінуванням з реагентом, таким як О-(4-нітробензоїл)гідроксиламін або О-(дифенілфосфініл)гідроксиламін. Обережно: О-(дифенілфосфініл)гідроксиламін є високо енергетичною речовиною, що показує здатність розкладатися з вибухом за умов навколишнього середовища. Її застосування повинно ретельно перевірятися. Сполуку формули XV можуть одержувати шляхом бромовання сполуки формули XVI відповідно до способу T. L. Grange et al., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 6301-6303, застосовуючи бром в розчиннику, такому як N, N-диметилформамід при температурах в діапазоні від 60 до 90 °C, в присутності основи, такої як бікарбонат калію. Сполуки формули XVI можуть бути утворені шляхом циклізації сполуки формули XVII, виконаної, наприклад, при нагріванні в мікрохвильовому реакторі при 150 до 190 °C протягом від 30 хвилин до 3 годин, у відповідному інертному розчиннику, такому як 1,4-діоксан. Сполуки формули XVII одержують за реакцією пропінатного естеру з N'-гідроксіімідаміду формули XVIII, яку можуть проводити при температурі кипіння зі зворотним холодильником в розчиннику, такому як метанол або етанол, протягом періоду від 2 до 24 годин. Сполуки формули XVIII легко одержують з відповідних нітрilів, як повідомлено в X. Yang et al., J. Med. Chem. 2010, 53, 1015-1022.

Сполуки формули I, які мають хіральні центри, можуть існувати у вигляді стереоізомерів, таких як рацемати, енантіомери або діастереомери. Традиційні методики одержання/виділення індивідуальних енантіомерів включають хіральний синтез з прийнятного оптично чистого прекурсор або розділення рацемату, використовуючи, наприклад, хіральну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ). Альтернативно, рацемат (або рацемічний прекурсор) можуть піддавати взаємодії з прийнятною оптично активною сполукою, наприклад, спиртом, або, у випадку, коли сполука містить кислотний або основний фрагмент, кислоту або основу, таку як винну кислоту або 1-фенілетиламін. Одержану в результаті діастереомерна суміш може бути розділена, використовуючи хроматографію та/або фракційну кристалізацію та один або обидва діастереоізомери перетворюють у відповідний(і) чистий(і) енантіомер(и) способами, добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки. Хіральні сполуки формули I (та їх хіральні прекурсори) можуть одержувати в енантіомерно-збагаченій формі, використовуючи хроматографію, як правило ВЕРХ, на асиметричних смолах з рухомою фазою, що складається з вуглеводню, як правило, гептану або гексану, що містить від 0 до 50 % ізопропанолу, як правило, від 2 до 20 %, та від 0 до 5 % алкіламіну, як правило 0,1 % діетиламіну. Концентрація елюату забезпечує збагачену суміш. Стереоізомерні конгломерати можуть розділяти за традиційними методиками, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки. Дивись, наприклад "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel (Wiley, New York, 1994), розкриття якого включене в даний документ у вигляді посилання в повному об'ємі. Прийнятні стерео селективні методики є добре відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Коли сполука формули I містить алкеніл або алкеніленову групу, геометричні цис/транс (або Z/E) ізомери є можливими. Цис/транс ізомери можуть бути розділені, використовуючи традиційні методики, добре відомі кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки, наприклад, хроматографію та фракційну кристалізацію. Солі за представленим винаходом можуть бути одержані відповідно до способів, відомих кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки.

Сполуки формули I, які в природі є основними, здатні до утворення широкої різноманітності солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча такі солі повинні бути фармацевтично прийнятними для введення тваринам, часто на практиці є необхідним спочатку виділити сполуку за представленим винаходом з реакційної суміші, як фармацевтично неприйнятну сіль, та потім легко перетворити останню назад у сполуку у вигляді вільної основи шляхом обробки лужним реагентом та наступного перетворення останньої вільної основи у фармацевтично прийнятну кислоту адитивну сіль. Кислі адитивні солі основних сполук за даним винаходом можуть одержувати шляхом обробки основної сполуки, в значній мірі, еквівалентною кількістю вибраної мінеральної або органічної кислоти у водному середовищі розчинника або в прийнятному органічному розчиннику, такому як метанол або етанол. При випаровуванні розчинника, одержують бажану тверду сіль. Бажану кислоту сіль також можуть осаджувати з розчину вільної основи в органічному розчиннику шляхом додавання до розчину мінеральної або органічної кислоти.

Якщо заявлена сполука є основою, бажану фармацевтично прийнятну сіль можуть одержувати будь-яким прийнятним способом, доступним з рівня техніки, наприклад, обробкою вільної основи неорганічною кислотою, такою як гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, фосфорна кислота тощо, або органічною кислотою, такою як оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдалева кислота, фумарова кислота, малінова кислота, піровиноградна кислота, щавелева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, ізонікотинова кислота, оцтова кислота, молочна кислота, пантотенова кислота, бівінна кислота, аскорбінова кислота, 2,5-дгтідроксибензойна кислота, фумарова кислота, глюконова кислота, цукрова кислота, мурашина кислота, мутансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, п-толуолсульфонова кислота та памоеві [тобто, 1,1'-метилден-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)] кислоти, піранозидилова кислота, така як глюкуронова кислота або галактуринова кислота, альфа-гідроксикислота, така як лимонна кислота або винна кислота, амінокислота, така як аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, така як бензойна кислота або корична кислота, сульфоронова кислота, така як п-толуолсульфонова кислота або етансульфонова кислота, тощо.

Дані сполуки формули I, які в природі є кислотними, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів та лужно-земельних металів, та зокрема, соді натрію та калію. Всі дані солі одержують за традиційними методиками. Хімічні основи, які застосовують як реагенти для одержання фармацевтично прийнятних основних солей за винаходом, є такими, які утворюють нетоксичні основні солі з кислотними сполуками формули I. Такі солі можуть одержувати за будь-яким прийнятним способом, наприклад, обробкою вільної кислоти неорганічною або органічною основою, такою як амін (первинний, вторинний або третинний), гідроксидом лужного металу або гідроксидом лужно-земельного металу, тощо. Крім того, дані солі можуть одержувати обробкою відповідних кислотних сполук водними розчинами, що містять бажані фармакологічно прийнятні катіони, та потім випаровуванням отриманого в результаті розчину насухо, переважно при зниженому тиску. Альтернативно, крім того, їх можуть одержувати шляхом змішування разом розчинів кислотних сполук в нижчих спиртах та алкоксидів лужних металів, та наступним випаровуванням одержаного в результаті розчину насухо, за тим самим способом як і раніше. В іншому випадку, переважно застосовують стехіометричні кількості реагентів з метою забезпечення повноти проходження реакції та максимального виходу потрібного кінцевого продукту.

Крім того, винахід включає ізотопно мічені сполуки формули I, в яких один або більше атомів замінені на атом, який має той самий атомний номер, але атомна маса або масове число відрізняється від атомної маси або масового числа, що зазвичай зустрічається в природі. Ізотопно мічені сполуки формули I, як правило, можуть одержувати за традиційними методиками, відомими кваліфікованому фахівцю в даній галузі з рівня техніки або за процесами аналогічними до тих, які описані в даному документі, застосовуючи відповідний ізотопно мічений реагент замість неміченого реагента в інших випадках застосування.

В наступних прикладах та одержаннях "ДМСО" означає диметилсульфоксид, "N" означає нормальний, "M" означає молярний, "мл" означає мілілітр, "ммоль" означає мілімолі, "мкмоль" означає мікромолі, "екв." означає еквівалент, "°C" означає градуси за Цельсієм, "Pa" означає паскалі, "УФ" означає ультрафіолет, "Мгц" означає мегагерц.

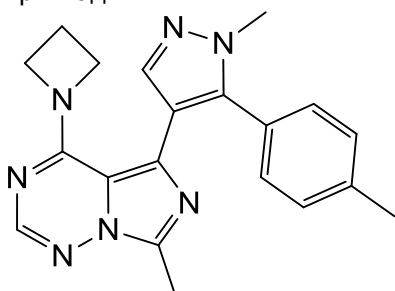
Експериментальні методики

Експерименти, як правило, проводили в інертній атмосфері (азот або аргон), зокрема у випадках, коли застосовували кисневий або волого-чутливі реагенти або проміжні сполуки. Комерційнодоступні розчинники та реагенти, як правило, застосовували без додаткової очистки,

включаючи безводні розчинники, де підходило (як правило, Sure-Seal™ продукти від фірми Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Продукти, як правило, сушили в вакуумі перед виконанням наступних реакцій або проведення біологічних досліджень. Дані мас-спектрометрії одержували або використовуючи рідинну хроматографію – мас-спектрометрію (РХ-МС), хімічну іонізацію при атмосферному тиску (ХІАТ) або газову хроматографію - мас-спектрометрію (ГХ-МС). Дані хімічних зсувів в ядерно-магнітному резонансі (ЯМР) представляли в мільйонних частках (м.ч., δ) по відношенню до залишкових піків дейтерованих розчинників, які застосовувались.

Для синтезів за методиками, на які посилаються в інших прикладах або способах, умови реакції (тривалість реакції та температура) можуть змінюватися. Як правило, реакції проводили з наступною тонко-шаровою хроматографією або мас-спектрометрією, та піддавали обробці, коли необхідно. Очистки можуть змінюватися між експериментами: як правило, розчинники та співвідношення розчинників, яке використовують для елюентів/градієнтів, вибирали, щоб забезпечити відповідні R_f або час утримання.

Приклад 1



4-(Азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-4-іл]імідазо[5,1- f][1,2,4]триазин

Стадія 1. Синтез 2-бром-1-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-4-іл]етанону

А. Одержання 1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразолу

(1-Метил-1Н-піразол-5-іл)боронову кислоту (2,0 г, 16 ммоль), 1-бром-4-метилбензол (1,96 мл, 15,9 ммоль), карбонат натрію (5,05 г, 47,6 ммоль) та дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (557 мг, 0,794 ммоль) змішували в суміші з водою (20 мл) та 1,2-диметоксетану (100 мл), та нагрівали при 80 °С протягом 18 годин. Після того, як реакційну суміш охолоджували, її фільтрували через целіт, та концентрували в вакуумі. Залишок розподіляли між водою та етилацетатом, та водний шар екстрагували додатковим етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на силікагелі (Градiєнт: від 0 % до 50 % етилацетат в гептані) давала продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 1,15 г, 6,68 ммоль, 42 %, РХ-МС m/z 173,1 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,42 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 6,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 7,30 (ш АВ кuartет, $J_{\text{AB}}=8$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}}=18$ Гц, 4Н), 7,51 (д, $J=1,9$ Гц, 1Н).

В. Одержання 4-йод-1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразолу

Н-Йодсукцинімід (95 %, 756 мг, 3,19 ммоль) додавали до розчину 1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразолу (500 мг, 2,90 ммоль) в ацетонітрилі (15 мл), та реакції давали перемішуватися протягом 1 години при 85 °С. Видалення розчинника в вакуумі давало залишок, який хроматографували на силікагелі (Градiєнт: 20 % - 50 % етилацетат в гептані), даючи продукт у вигляді коричневої олії. Вихід: 630 мг, 2,11 ммоль, 73 %. РХ-МС m/z 299,2 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,44 (ш с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 7,26-7,33 (м, 4Н), 7,57 (с, 1Н).

С. Одержання 1-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-4-іл]етанону

Трибутил(1-етоксивініл)станан (95 %, 1,39 мл, 3,88 ммоль) додавали до суміші 4-йод-1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразолу (768 мг, 2,58 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (298 мг, 0,258 ммоль) та літію хлориду (98 %, 279 мг, 6,45 ммоль) в N, N-диметилформаміді (20 мл), та реакцію перемішували при 90 °С протягом 18 годин. Після охолодження, суміш фільтрували через целіт, та концентрували в вакуумі; хроматографія на силікагелі (Градiєнт: 10 % - 50 % етилацетат в гептані) давала продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 460 мг, 2,15 ммоль, 83 %. РХ-МС m/z 215,3 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,17 (с, 3Н), 2,45 (ш с, 3Н), 3,69 (с, 3Н), 7,28 (ш АВ кuartет, $J_{\text{AB}}=8$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}}=28$ Гц, 4Н), 7,99 (с, 1Н).

Д. Синтез 2-бром-1-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-4-іл]етанону

Бром (97 %, 0,104 мл, 1,97 ммоль) додавали до розчину 1-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-4-іл]етанону (420 мг, 1,96 ммоль) в крижаній оцтовій кислоті (10 мл), та реакційну суміш енергійно струшували протягом 2 годин при 80 °С. Після видалення розчинника під зниженим тиском, залишок розбавляли етилацетатом, промивали насиченим водним розчином

бікарбонату натрію, промивали насиченим розчином хлориду натрію та сушили над сульфатом натрію. Фільтрування та концентрування фільтрату в вакуумі давало залишок, який чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: 10 % - 30 % етилацетат в гептані), одержуючи продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 353 мг, 1,20 ммоль, 61 %. PX-МС m/z 293,1 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,46 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 7,31 (ш АВ кuartет, $J_{\text{AB}}=8$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}}=23$ Гц, 4H), 8,05 (с, 1H).

Стадія 2. Синтез N'-етанімідоїлацетогідрозиду

Суміш гідроксиду натрію (2,59 г, 64,8 ммоль) в безводному етанолі (300 мл) перемішували протягом 20 хвилин при 50 °C, щоб розчинився. Розчин охолоджували до 0 °C, та поступово додавали етилтанімідоату гідрохлорид (8,0 г, 65 ммоль); осаджені солі видаляли фільтруванням, та фільтрат обробляли ацетогідрозидом (4,80 г, 64,8 ммоль) при кімнатній температурі. Дану суміш нагрівали до 80 °C протягом 10 хвилин, потім давали охолонути протягом 18 годин. Осад збирали фільтруванням та промивали діетиловим етером, одержуючи продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 4,4 г, 38 ммоль, 59 %. ^1H ЯМР (400 Мгц, $\text{DMSO}-d_6$), характеристичні піки: δ 1,78 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

Стадія 3. Синтез N-{2-метил-4-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-1-іл}ацетамід

N'-Етанімідоїлацетогідрозид (147 мг, 1,28 ммоль) та натрію бікарбонат (99 %, 181 мг, 2,13 ммоль) додавали до розчину 2-бром-1-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]етанону (250 мг, 0,853 ммоль) в ацетонітрилі (9 мл), та суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та потім розбавляли дихлорметаном та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували в вакуумі, та залишок чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (елюент: 10 % метанол дихлорметані), одержуючи продукт у вигляді жовтої олії. Вихід: 236 мг, 0,763 ммоль, 89 %. PX-МС m/z 310,5 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3), передбачається, що є сумішшю ротамерів: δ 2,10 та 1,77 (2 с, 3H), 2,25 та 2,36 (2 с, 3H), 2,44 та 2,46 (2 с, 3H), 3,69 та 3,72 (2 с, 3H), 6,21 (с, 1H), 7,22-7,33 (4H, м, передбачається; частково прихований піком розчинника), 7,96 (ш с, 1H).

Стадія 4. Синтез 2-метил-4-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-1-аміну

Водну гідрохлоридну кислоту (1 N, 7,0 мл) додавали до розчину N-{2-метил-4-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-1-іл}ацетаміду (236 мг, 0,763 ммоль) в метанолі (1,0 мл), та суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Додавали додаткову кількість 1 N водної гідрохлоридної кислоти (2,0 мл), та нагрівання продовжували протягом додаткових 30 хвилин. Після охолодження, розчин підлужнювали 1 N водним розчином гідроксиду натрію, та суміш двічі екстрагували етилацетатом, що містить 1 % метанолу. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 148,5 мг, 0,555 ммоль, 73 %. PX-МС m/z 268,5 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,39 (с, 3H), 2,45 (ш с, 3H), 3,70 (с, 3H), 4,45 (ш с, 2H), 6,26 (с, 1H), 7,24-7,32 (м, 4H, передбачається, що частково прихований піком розчинника), 7,97 (с, 1H).

Стадія 5. Синтез N-{2-метил-4-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-1-іл}імідоформаміду

Етилімідоформату гідрохлорид (608 мг, 5,55 ммоль) додавали до розчину 2-метил-4-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-1-аміну (148 мг, 0,554 ммоль) в етанолі (5 мл), та реакційну суміш нагрівали при 75 °C протягом 66 годин. Додавали додатковий етилімідоформату гідрохлорид (300 мг, 2,74 ммоль), та нагрівання продовжували протягом 8 годин. Остаточо додавали етилімідоформату гідрохлорид (300 мг, 2,74 ммоль) після чого реакційну суміш витримували при 75 °C протягом додаткових 18 годин. Реакційну суміш охолоджували, концентрували в вакуумі та розбавляли етилацетатом. Даний органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію та сушили над сульфатом натрію. Фільтрування та видалення розчинника під зниженим тиском, з наступною очисткою, використовуючи хроматографію на силікагелі (елюент: 10 % метанол в дихлорметані), давали продукт у вигляді жовтої твердої речовини. Вихід: 70 мг, 0,24 ммоль, 43 %. PX-МС m/z 295,5 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CD_3OD), передбачається, що це суміш ротамерів або таутомерів: δ 2,20 та 2,25 (2 с, 3H), 2,43 (ш с, 3H), 3,68 (с, 3H), 6,14 та 6,30 (2 с, 1H), 7,26-7,30 (м, 3H), 7,35 (ш д, $J=8$ Гц, 2H), 7,84 та 7,81 (2 с, 1H).

Стадія 6. Синтез 7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону

Натрію гідрид (60 % дисперсія в мінеральній олії, 24 мг, 0,60 ммоль) додавали до розчину N-{2-метил-4-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-1H-імідазол-1-іл}імідоформаміду (70 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-діоксані (4,0 мл), та суміш нагрівали при 75 °C протягом 10 хвилин. Реакційну

суміш охолоджували, обробляли 1,1'-карбонілдіімідазолом (135 мг, 0,833 ммоль), давали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та потім нагрівали до 100 °С протягом 18 годин. Далі реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою та розбавляли етилацетатом. Органічний шар промивали водою, потім насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Хроматографія на силікагелі (Гradient: 0 % - 10 % метанол в етилацетаті) давала продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 55 мг, 0,17 ммоль, 71 %. РХ-МС m/z 321,5 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, DMSO-d_6) δ 2,34 (ш с, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 7,22 (ш д, $J=8$ Гц, 2H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,95 (с, 1H).

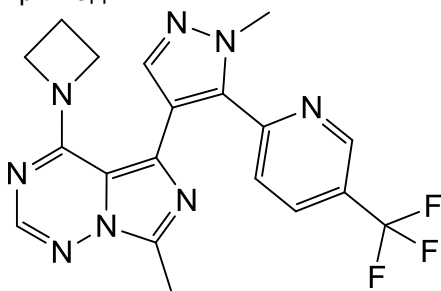
Стадія 7. Синтез 7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

1H-1,2,4-Триазол (162 мг, 2,34 ммоль) розтирали, змішували з дихлорметаном (4,0 мл) та охолоджували до 0 °С. Додавали фосфору оксихлорид (58,2 мкл, 0,624 ммоль), потім через 1 хвилину по краплям додавали триетиламін (0,349 мл, 2,50 ммоль). Через 10 хвилин при 0 °С видаляли крижану баню; через 5 хвилин додавали 7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (50 мг, 0,16 ммоль). Реакційну суміш витримували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім охолоджували до 0 °С та гасили водою, потім обробляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари промивали водою, промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Дану сирю речовину безпосередньо використовували на наступній стадії. РХ-МС m/z 372,5 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, DMSO-d_6) δ 2,27 (ш с, 3H), 2,70 (с, 3H), 3,73 (с, 3H), 6,86 (ш д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,06 (ш д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,37 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,84 (с, 1H).

Стадія 8. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

Азетидин (27,0 мкл, 0,400 ммоль) та цезію карбонат (97 %, 202 мг, 0,601 ммоль) додавали до розчину 7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (речовина з попередньої реакції, <0,16 ммоль) в N, N-диметилформаміді (3,0 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 1 годин при кімнатній температурі. Реакцію розбавляли етилацетатом, промивали водою, промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Gradient: 0 % - 5 % метанол в дихлорметані), з наступною азеотропною дистиляцією з гептаном, давала продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 35 мг, 0,097 ммоль, 61 % за 2 стадії. РХ-МС m/z 360,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,20-2,28 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,5-3,9 (дуже ш м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,9-4,3 (дуже ш м, 2H), 7,21 (AB кuartет, $J_{AB}=8,1$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=32,1$ Гц, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,78 (с, 1H).

Приклад 2



4-(Азетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин

Стадія 1. Синтез трет-бутил 2-етанімідоілгідразинкарбоксилату

Гідроксид натрію (16,0 г, 400 ммоль) розчиняли в абсолютному етанолі (1000 мл) при 60 °С. Розчин охолоджували до 0 °С, та порційно обробляли гідрохлоридом етилетанімідоату (50 г, 400 ммоль); через 10 хвилин додавали однією порцією трет-бутилгідразинкарбоксилат (52,9 г, 400 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С та перемішували при 70 °С протягом 2,5 годин. Суміш потім охолоджували до 20 °С та фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі та обробляли трет-бутилметиловим етером (500 мл) та етанолом (20 мл). Після додавання затравки, суміші давали перемішуватися протягом 18 годин, після цього періоду часу осаджену тверду речовину збирали шляхом фільтрування та промивали крижаним трет-бутилметиловим етером (500 мл). Тверду речовину розчиняли в суміші 2-метилтетрагідрофурані:метанол (суміш 9:1, 300 мл), та розчин концентрували насухо. Залишок промивали діетиловим етером (3 × 200

мл) та сушили, одержуючи продукт у вигляді дуже світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 50,2 г, 290 ммоль, 72 %. PX-МС m/z 174,3 (M+1). ^1H ЯМР (500 Мгц, CD_3OD) δ 1,47 (с, 9H), 1,88 (с, 3H).

Стадія 2. Синтез 2-бром-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етанону

А. Синтез 1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етанону

4-Бром-1-метил-1H-піразол (41,3 мл, 400 ммоль) розчиняли в тетрагідрофурані (750 мл) та охолоджували до -78°C . N-бутиллітію (2,5 М розчин в гексанах, 160 мл, 400 ммоль) додавали по краплям протягом 30 хвилин, та одержану в результаті суміш перемішували протягом 1 годин при -78°C . Після додавання по краплям розчину N-метокси-N-метилацетаміду (40,9 мл, 400 ммоль) в тетрагідрофурані (100 мл) до охолодженої до -78°C реакційної суміші, охолоджуючій бані давали нагрітися до 0°C протягом 4 годин. Реакційну суміш потім гасили насиченим водним розчином натрію хлориду (50 мл), та леткі речовини видаляли в вакуумі. Залишок розбавляли етилацетатом (1000 мл), обробляли сульфатом магнію, та перемішували протягом 30 хвилин, після чого фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистку проводили, використовуючи хроматографію на силікагелі (речовину загрузжали в мінімальну кількість дихлорметану; градієнт: 5 % - 100 % етилацетат в гептані), одержуючи світло-жовту олію, яка затвердіває при стоянні. Вихід: 28,5 г, 230 ммоль, 57 %. ^1H ЯМР (500 Мгц, CDCl_3) δ 2,37 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,83 (с, 1H), 7,84 (с, 1H).

В. Синтез 2-бром-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етанону

Розчин 1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етанону (28,5 г, 230 ммоль) в дихлорметані (400 мл) розбавляли абсолютним етанолом (100 мл) та порціями обробляли трибромідом піридину (95 %, 77,3 г, 230 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, під час даного періоду часу вона затвердівала; суміш розбавляли дихлорметаном (300 мл) та водою (400 мл), обробляли сульфатом натрію (5 г) та перемішували протягом 10 хвилин. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок промивали водою (200 мл), збирали фільтруванням, знову промивали водою та сушили, одержуючи продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 41,6 г, 205 ммоль, 89 %. ^1H ЯМР (500 Мгц, CDCl_3) δ 7,97-7,98 (м, 1H), 7,95 (ш с, 1H), 4,17 (с, 2H), 3,95-3,96 (м, 3H).

Стадія 3. Синтез трет-бутил-[2-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-іл]карбамату

Трет-бутил 2-етанімідоілгідразинкарбоксилат (17,3 г, 99,9 ммоль), 2-бром-1-(1-метил-1H-піразол-4-іл)етанон (16,89 г, 83,18 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (31,9 мл, 183 ммоль) змішували в крижаному 2-метилтетрагідрофурані (400 мл) та 1,2-диметоксигетані (100 мл), та реакційну суміш нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником. Через 2,5 години, реакційну суміш охолоджували та промивали 50 % насиченим водним розчином натрію хлориду (75 мл). Водний шар екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (100 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в теплому етилацетаті (60 мл), давали охолонути до кімнатної температури, потім охолоджували до 5°C протягом 30 хвилин. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтруванням та промивали невеликою кількістю холодного етилацетату, потім промивали діетиловим етером, одержуючи продукт у вигляді дуже світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 16,0 г, 57,7 ммоль, 69 %. PX-МС m/z 278,5 (M+1). ^1H ЯМР (500 Мгц, CDCl_3) δ 1,49 (ш с, 9H), 2,23 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 6,87 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,67 (ш с, 1H).

Стадія 4. Синтез 2-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-аміну, трифлуорацетатної солі

Розчин трет-бутил [2-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-іл]карбамату (8,0 г, 29 ммоль) в метиленхлориді (200 мл) та трифлуороцтової кислоти (40 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Після видалення розчинників в вакуумі, залишок перемішували всуміші 1:1 етилацетат/гептан протягом 18 годин. Одержану в результаті тверду речовину виділяли фільтруванням, одержуючи продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 5,3 г, 18 ммоль, 62 %. Маточний розчин концентрували в вакуумі, та залишок перемішували протягом 30 хвилин в суміші 1:1:1 етилацетат/гептан/діетиловий етер (50 мл); фільтрування давало додатковий продукт у вигляді твердої білої речовини. Об'єднаний вихід: 7,8 г, 26,8 ммоль, 92 %. ^1H ЯМР (400 Мгц, DMCO-d_6) δ 2,54 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 6,55 (ш с, 2H), 7,65 (с, 1H), 7,85 (д, J=0,7 Гц, 1H), 8,11 (ш с, 1H).

Стадія 5. Синтез N-[2-метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-іл]імідоформаміду

2-Метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-амін, трифлуорацетатну сіль (103,0 г, 353,7 ммоль) та формамідину ацетат (98 %, 131 г, 1,23 моль) змішували в 2-бутанолі (350 мл). Реакційну суміш нагрівали до 100°C протягом 3 годин, після цього періоду часу їй давали охолонути до кімнатної температури та розбавляли сумішшю 2:1 10 N розчину гідроксиду натрію/насичений водний розчин натрію хлориду (300 мл). Після енергійного струшування, шари

розділяли, та водний шар екстрагували 2-бутанолом (4 × 250 мл). Об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі, та одержану в результаті тверду речовину суспендували в ацетонітрилі (550 мл), перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі та фільтрували. Зібрані тверді речовини промивали сухим ацетонітрилом (3 × 100 мл), потім сушили в вакуумі при 40 °C протягом 2 годин, одержуючи продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 61,5 г, 301 ммоль, 85 %. Маточний розчин концентрували насуху, потім розчиняли в ацетонітрилі (200 мл) та давали постояти протягом 18 годин. Одержану в результаті тверду речовину відокремлювали фільтруванням, одержуючи додатковий продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Об'єднаний вихід: 64,8 г, 317 ммоль, 90 %. ¹H ЯМР (500 Мгц, CD₃OD), передбачається, що існує як суміш ротамерів або таутомерів: δ 2,25 та 2,29 (2 с, 3H), 3,88 та 3,88 (2 с, 3H), 7,03 та 7,19 (2 с, 1H), 7,39 та 7,94 (2 с, 1H), 7,69 та 7,67 (2 с, 1H), 7,77 та 7,75 (2 с, 1H).

Стадія 6. Синтез 7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C1)

N-[2-Метил-4-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-іл]імідоформамід (58,3 г, 285 ммоль) змішували з 1,1'-карбонілдіімідазолом (98 %, 59,0 г, 357 ммоль) в тетрагідрофурані (1140 мл) при 63 °C, та суспензію перемішували протягом 2,5 годин при 65 °C. Суміш охолоджували та концентрували в вакуумі; одержану в результаті тверду речовину суспендували з метанолом (400 мл), нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 хвилин та охолоджували до 7 °C. Тверду речовину збирали, одержуючи C1 у вигляді світло-жовтої речовини. Вихід: 45,9 г, 199 ммоль, 70 %. PX-МС m/z 231,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 Мгц, DMSO-d₆) δ 2,48 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 7,79 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 11,59 (ш с, 1H).

Стадія 7. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C2)

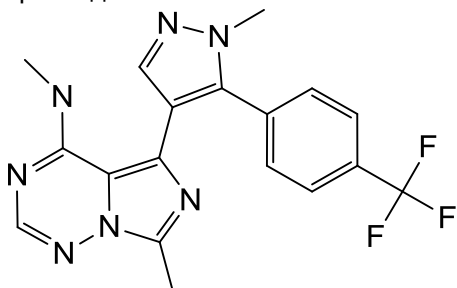
Тонкоподрібнений 1H-1,2,4-триазол (278 г, 4,02 моль) змішували з ацетонітрилом (700 мл), охолоджували до 0 °C, та по краплям обробляли оксихлоридом фосфору (62,4 мл, 669 ммоль), в той же час утримуючи температуру в середині нижче 15 °C. Суспензію перемішували протягом 10 хвилин, потім повільно по краплям обробляли триетиламіном (607 мл, 4,35 моль) при енергійному перемішуванні, в той же час утримуючи температуру в середині нижче 48 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин, до того ж охолоджували до 41 °C, та потім порціями обробляли 7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-оном (77,1 г, 335 ммоль). По завершенню додавання, реакційну суміш нагрівали до 73 °C протягом 1 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, при якій проводили тонко шарову хроматографію (елюент: 10 % метанол в етилацетаті), яка показала повне перетворення в триазол-заміщену проміжну сполуку. Реакційну глинисту суспензію поступово обробляли триетиламіном (279 мл, 2,00 моль) та гідрохлоридом азетидину (94,0 г, 1,00 моль); протягом 10 хвилин, температура в середині зростала з 18 °C до 38 °C. Суміш перемішували протягом 1 годин, охолоджували до 15-20 °C та фільтрували. Осад на фільтрі промивали ацетонітрилом (600 мл), та фільтрат концентрували в вакуумі. Одержану в результаті пасту розбавляли водою (650 мл), потім водним розчином гідроксиду натрію (10 N, 450 мл). Дану глинисту суспензію екстрагували дихлорметаном (3 × 350 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Одержаний фільтрат пропускали крізь шар силікагелю (230-400 меш, 150 г), елюючи дихлорметаном (1 л), потім 10 % метанолом в етилацетаті (1 л). Об'єднані елюенти, що містять продукт концентрували в вакуумі, та залишок промивали трет-бутилметиловим етером (350 мл), збирали фільтруванням та промивали діетиловим етером. Дану тверду речовину розчиняли у воді (200 мл) та розбавляли ще раз водним розчином гідроксиду натрію (5 N, 250 мл). Суміш екстрагували дихлорметаном (3 × 250 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Тверду речовину промивали трет-бутилметиловим етером (350 мл) та збирали фільтруванням, одержуючи C2 у вигляді світлої жовто-коричневої твердої речовини. Вихід: 82,15 г, 305 ммоль, 91 %. ¹H ЯМР (500 Мгц, CDCl₃) δ 2,23-2,30 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 3,98-4,07 (м, 4H), 7,61 (ш с, 1H), 7,61 (ш с, 1H), 7,85 (с, 1H).

Стадія 8. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

4-(Азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (10,0 г, 37,1 ммоль), 2-бром-5-(трифлуорметил)піридин (16,8 г, 74,3 ммоль) та подрібнений карбонат калію (15,4 г, 111 ммоль) змішували в реакційній колбі, продували азотом, та обробляли дегазованим 1,4-діоксаном (600 мл). До даної суміші додавали димер алілпаладію(II) хлориду (693 мг, 1,86 ммоль), та систему знову продували азотом. Реакційну суміш нагрівали до 102 °C протягом 36 годин, потім охолоджували та концентрували в вакуумі. Залишок розподіляли між етилацетатом

(400 мл) та водним розчином гідрохлоридної кислоти (1 N, 200 мл). Водну фазу нейтралізували твердим бікарбонатом натрію та екстрагували етилацетатом (4 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали з 1 N водною лимонною кислотою, потім насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Після обробки Darco® активованим вугіллям, органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок повертали у мінімальну кількість дихлорметану та концентрували під зниженим тиском до одержання густої олії. Додавали діетиловий етер (100 мл), та при струшуванні почала осаджуватись тверда речовина; перемішування продовжували протягом 1 години при кімнатній температурі, та потім білу тверду речовину збирали фільтруванням та промивали діетиловим етером. Додатковий продукт з маточного розчину виділяли шляхом концентрації фільтрату в вакуумі та хроматографуванням залишку на алюмінієвій колонці (елюент: 70 % етилацетат в гептані). Продукт з колонки перекристалізовували з теплового 20 % етилацетату в гептані, одержуючи додатковий продукт у вигляді твердої білої речовини. Об'єднаний вихід: 5,3 г, 12,8 ммоль, 35 %. Дану речовину змішували з продуктом з аналогічної реакції (всього 15,5 г, 37,4 ммоль), та додатково чистили, як наведено далі. Речовину розчиняли в суміші етилацетату (100 мл) та 2-метилтетрагідрофурану (150 мл) при кімнатній температурі. SiliaBond® тіол (SiliCycle, 1,35 ммоль/г, 15 г) додавали, та суміш перемішували протягом 20 годин, потім фільтрували через целіт. Фільтрат обробляли Darco® активованим вугіллям (500 мг) та перемішували протягом 15 хвилин, після чого фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Одержану в результаті олію азеотропно дистильовали сумішшю 1:1 гептан та етилацетат, одержуючи майже білу тверду речовину, яку змішували з гептаном (100 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Фільтрування давало продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід після очистки: 14,4 г, 34,7 ммоль, 93 %. PX-МС m/z 415,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃) δ 2,17-2,26 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 3,3-3,8 (дуже ш м, 2H), 3,8-4,3 (дуже ш м, 2H), 4,18 (с, 3H), 7,63-7,66 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,79-7,83 (м, 2H), 8,95-8,96 (м, 1H).

Приклад 3



N, 7-Диметил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін

Стадія 1. Синтез етил 5-бром-1-метил-1H-піразол-4-карбоксилату
Купруму (II) бромід (99 %, 20,0 г, 88,6 ммоль) та трет-бутилнітріл (90 %, 14,1 мл, 107 ммоль) змішували в ацетонітрилі (65 мл) та нагрівали до 65 °C. Етил 5-аміно-1-метил-1H-піразол-4-карбоксилат (10,0 г, 59,1 ммоль) додавали порціями повільно додавали {Обережно: виділяється газ!} та реакційну суміш витримували при 65 °C протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, виливали у водну гідрохлоридну кислоту (3 N, 600 мл), розбавляли етилацетатом (300 мл) та перемішували протягом 10 хвилин. Водний шар екстрагували етилацетатом (150 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: 5 % - 100 % етилацетат в гептані, з 5-хвилинним утримуванням на 32 %), одержуючи продукт у вигляді світло-жовтої речовини. Вихід: 9,10 г, 39,0 ммоль, 66 %. PX-МС m/z 233,3 (M+1). ¹H ЯМР (500 Мгц, CDCl₃) δ 1,36 (т, J=7,1 Гц, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,32 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 7,93 (с, 1H).

Стадія 2. Синтез 5-бром-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти

Суспензію етил 5-бром-1-метил-1H-піразол-4-карбоксилату (8,00 г, 34,3 ммоль) в тетрагідрофурані (60 мл), воді (20 мл) та етанолі (20 мл) обробляли гідроксидом літію моногідратом (3,17 г, 75,5 ммоль) та перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Видалення розчинників під зниженим тиском давало білий твердий залишок, який розбавляли водою (50 мл), промивали діетиловим етером (50 мл) та pH корегували до 2,5 водною 6 N гідрохлоридною кислотою. Густу суспензію екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (2 × 125 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 6,49 г, 31,7 ммоль,

92 %. PX-МС m/z 205,2 ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ 3,86 (с, 3H), 7,91 (с, 1H), 12,64 (ш с, 1H).

Стадія 3. Синтез 2-бром-1-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)етанону

Розчин 5-бром-1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (6,4 г, 31 ммоль) в метанолі (100 мл) ставили на водяну баню, обробляли однією порцією метоксиду натрію (95 %, 1,86 г, 32,7 ммоль) та перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Після видалення летких речовин в вакуумі, натрієву сіль двічі концентрували з гептану (100 мл). Потім суспендували в дихлорметані (100 мл) та обробляли оксалілхлоридом (3,15 мл, 35,9 ммоль), потім N, N-диметилформамідом (2 краплі). Реакційну суміш перемішували протягом 20 годин при кімнатній температурі, потім концентрували під зниженим тиском. Твердий залишок суспендували в ацетонітрилі (100 мл), обробляли по краплям розчином (триметилсиліл)діазометану в діетиловийому етері (2 М, 39,0 мл, 78,0 ммоль) та перемішували протягом 3 годин. Суміш охолоджували до 0 °C та по краплях додавали гідроген бромід (33 % в оцтовій кислоті, 21,9 мл, 125 ммоль). Через 1 годину при 0 °C реакційну суміш концентрували, та твердий залишок змішували з гептаном (250 мл) та знову концентрували. Залишок розбавляли етилацетатом (100 мл), та енергійно перемішували з насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі; сирий продукт чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: 12 % - 100 % етилацетат в гептані), одержуючи продукт у вигляді майже білої твердої речовини, приблизно 85 % чистота за PX-МС аналізом. Вихід: 8,10 г, приблизно 78 % (скореговано з врахуванням чистоти). PX-МС m/z 282,8 ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 3,93 (с, 3H), 4,25 (с, 2H), 8,01 (с, 1H).

Стадія 4. Синтез трет-бутил [4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-1H-імідазол-1-іл]карбамату

Трет-бутил 2-етанімідоілгідразинкарбоксилат (5,9 г, 34 ммоль), 2-бром-1-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)етанон (з попередньої стадії, 8,00 г, приблизно 24 ммоль) та N, N-діізопропілетиламін (10,9 мл, 62,6 ммоль) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником в суміші 2-метилтетрагідрофурану (200 мл) та 1,2-диметоксietану (50 мл). Через 2,5 години, реакційну суміш охолоджували та промивали 50 % насиченим водним розчином натрію хлориду (75 мл). Водний шар екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (50 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок хроматографували (Gradient: 0 % - 8 % метанол в дихлорметані), та очищену речовину (7,5 г) розчиняли в діетиловому етері (25 мл), обробляли гексагом (4 краплі), та давали кристалізуватися. Одержану в результаті тверду речовину збирали та промивали невеликою кількістю холодного діетилового етеру, одержуючи продукт у вигляді дуже світло-рожевої твердої речовини. Вихід: 6,49 г, 18,2 ммоль, 59 % за 2 стадії. PX-МС m/z 358,4 ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ 1,49 (ш с, 9H), 2,16 (ш с, 3H), 3,85 (с, 3H), 7,17 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,8-9,3 (дуже ш с, 1H).

Стадія 5. Синтез 4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-1H-імідазол-1-аміну, трифлуорацетатної солі

Трет-бутил [4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-1H-імідазол-1-іл]карбамат (5,00 г, 14,0 ммоль) розчиняли в дихлорметані (120 мл), обробляли трифлуороцтовою кислотою (20,9 мл, 281 ммоль) та перемішували протягом 2,5 годин. Після видалення летких речовин в вакуумі, олійний залишок розбавляли діетиловим етером (100 мл). Одержану в результаті суспензію перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, та потім тверду речовину збирали та промивали діетиловим етером, одержуючи продукт у вигляді майже білої твердої речовини. Вихід: 4,98 г, 13,5 ммоль, 96 %. PX-МС m/z 256,3 ($M+1$). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD) δ 2,65 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,86 (с, 1H).

Стадія 6. Синтез N-[4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-1H-імідазол-1-іл]імідоформаміду

4-(5-Бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-1H-імідазол-1-амін, трифлуорацетатну сіль (4,90 г, 113,2 ммоль) змішували з формамідинацетатом (98 %, 4,92 г, 46,3 ммоль) в 2-бутанолі (40 мл), та реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 6 годин, потім давали охолонути до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Майже білу тверду речовину збирали фільтруванням та промивали 2-пропанолом, потім діетиловим етером. Далі тверду речовину розтирали з водним гідроксидом амонію (7,5 М, 40 мл); фільтрування давало білу тверду речовину, яку промивали 2-пропанолом, потім діетиловим етером, одержуючи продукт. Вихід: 2,70 г, 9,54 ммоль, 72 %. ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD), передбачається, що існує як суміш ротамерів або таутомерів: δ 2,26 та 2,31 (2 с, 3H), 3,89 та 3,89 (2 с, 3H), 7,26 та 7,40 (2 с, 1H), 7,41 та 7,96 (2 ш с, 1H), 7,85 та 7,82 (2 с, 1H).

Стадія 7. Синтез 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (C3)

1,1'-Карбонілбіс(1H-1,2,4-триазол) (90 %, 2,69 г, 14,8 ммоль) та N-[4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-метил-1H-імідазол-1-іл]імідоформамід (2,69 г, 9,50 ммоль) змішували в 1,4-діоксані (63 мл), та суміш перемішували протягом 3,5 годин при кімнатній температурі, потім нагрівали до 50 °C протягом 1 години. Додавали додатковий 1,1'-карбонілбіс(1H-1,2,4-триазол) (90 %, 1,34 г, 7,35 ммоль), та нагрівання продовжували протягом 30 хвилин. Після іншого додавання 1,1'-карбонілбіс(1H-1,2,4-триазолу) (90 %, 269 мг, 1,48 ммоль), проводили нагрівання при 50 °C протягом додатковий 75 хвилин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та потім концентрували до половини від початкового об'єму; осад збирали та промивали етилацетатом, одержуючи білу тверду речовину. Одержану речовину розчиняли в метанолі (50 мл), концентрували насухо та розтирали з водою (25 мл). Після того як тверду речовину збрали, її промивали 2-пропанолом, потім діетиловим етером, одержуючи C3 у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 1,95 г, 6,31 ммоль, 66 %. PX-MC m/z 309,4 (M+1). ¹H ЯМР (500 Мгц, DMSO-d₆) δ 2,53 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 7,87 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 11,69 (ш с, 1H).

Стадія 8. Синтез 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

1H-1,2,4-Триазол (4,49 г, 65,0 ммоль) змішували з ацетонітрилом (40 мл) та охолоджували до 0 °C. додавали фосфору оксихлорид (1,78 мл, 19,4 ммоль), потім по краплям додавали триетиламін (10,9 мл, 78,2 ммоль). Після завершення додавання температуру утримували на 15-20 °C протягом 30 хвилин. При цій температурі додавали 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2, 4]триазин-4(3H)-он (2,0 г, 6,5 ммоль), та реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, потім нагрівали до 70 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували та виливали в охолоджений до 10 °C розчин фосфату калію (97 %, 6,56 г, 30,0 ммоль) у воді (30 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин суміш обробляли твердим хлоридом натрію (5 г) та перемішували протягом додатковий 5 хвилин. Шари розділяли, та водний шар двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Видалення розчинників в вакуумі давало сирий продукт у вигляді оранжевої пасту (2,1 г; містив деяку кількість триетиламіну за ¹H ЯМР), який використовували в наступній реакції без додаткової очистки. ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃), піки продукту: δ 2,86 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 7,66 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,95 (с, 1H).

Стадія 9. Синтез 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (C4)

Метиламін (4,31 мл 2 М розчину в тетрагідрофурані, 8,62 ммоль) додавали до суміші карбонату цезію (9,78 г, 30,0 ммоль) та 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (з попередньої реакції, 2,1 г) в N, N-диметилформаміді (12 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 годин. Суміш гасили 1:1 сумішшю води та насиченого водного розчину натрію хлориду, потім екстрагували етилацетатом (2 × 20 мл) та тетрагідрофураном (10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи C4. Вихід: 1,65 г, 5,12 ммоль, 78 % за 2 стадії. PX-MC m/z 322,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 Мгц, CDCl₃) δ 2,70 (с, 3H), 3,10 (д, J=4,9 Гц, 3H), 4,00 (с, 3H), 5,46-5,52 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,97 (с, 1H).

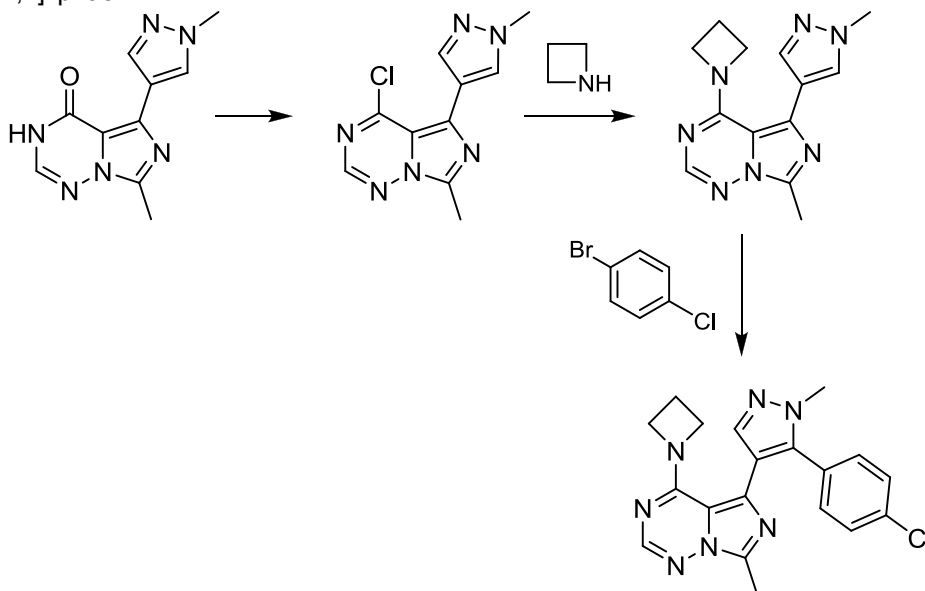
Стадія 10. Синтез N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

5-(5-Бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін (13,26 г, 41,16 ммоль) та [4-(трифлуорметил)феніл]боронову кислоту (98 %, 9,72 г, 50,2 ммоль) змішували в етанолі (126 мл), та одержану в результаті глинисту суспензію обробляли розчином фосфату калію (98 %, 11,13 г, 51,39 ммоль) у воді (42 мл) та нагрівали до 70 °C протягом 40 хвилин, в той же час енергійно пропускали азот, застосовуючи барботування. Після додавання тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (482 мг, 0,417 ммоль) реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 3,5 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 16 годин. Суміш фільтрували через шар вати, та фільтрат концентрували в вакуумі, потім знову концентрували з 2-метилтетрагідрофураном (2 × 200 мл). Залишок відновлювали в 2-метилтетрагідрофурані (150 мл) та екстрагували водною гідрохлоридною кислотою (1 М, 70 мл, перемішували протягом 20 хвилин). Водний шар (pH ~2-3) відкидали. [На цій стадії видаляється найбільша частина дебромованої вихідної речовини; важливо, щоб pH промивної HCl становила > 2.] Органічний шар потім двічі екстрагували 1 М водною гідрохлоридною кислотою: перший 100 мл (перемішування протягом 40 хвилин), потім 75 мл (перемішування протягом 20 хвилин). 100 мл

водного шару знову екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (80 мл, перемішували протягом 30 хвилин), щоб видалити незначне забарвлення. Два шари гідрохлоридної кислоти змішували та обробляли водним розчином гідроксиду натрію (5 М, 35,5 мл), рН яких корегували до 6. Одержану в результаті суміш екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (130 мл); органічний шар пропускати крізь шар сульфату натрію (74 г) та концентрували в вакуумі до об'єму приблизно 150 мл. Одержане обробляли Darco® G-60 активованим вугіллям (5,03 г), та крутили на роторному випарнику на водяній бані при 50 °С протягом 1 годин. Теплий розчин фільтрували через шар целіту, промиваючи 2-метилтетрагідрофураном, та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Одержану в результаті світло-жовту піну обробляли трет-бутилметиловим етером (150 мл) та перемішували на водяній бані при 50 °С протягом 5 хвилин, потім охолоджували до кімнатної температури з перемішуванням протягом 1 години. Одержану в результаті глинисту суспензію охолоджували на крижаній бані та витримували протягом додаткових 30 хвилин. Тверду речовину збирали фільтруванням та промивали охолодженням трет-бутилметиловим етером (охолоджували на крижаній бані - насичений водний розчин натрію хлориду; 79 мл), потім суспендували в гептані (150 мл). Дану суміш концентрували в вакуумі, до маленького об'єму та зновк концентрували з гептаном (2 × 150 мл), до кінцевого об'єму приблизно 50 мл. Фільтрування давало продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 11,91 г, 30,75 ммоль, 75 %. РХ-МС m/z 388,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃) δ 2,65 (ш с, 3H), 3,00 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,49-5,57 (м, 1H), 7,61 (ш АВ кuartет, J_{AB}=8,2 Гц, Δν_{AB}=41,4 Гц, 4H), 7,73 (с, 1H), 7,91 (ш с, 1H).

Приклад 4

4-(Азетидин-1-іл)-5-[5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин



Стадія 1. Синтез 4-хлор-7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

Фосфору оксихлорид (16,07 г, 104,8 ммоль) додавали протягом 5 хвилин до глинистої суспензії 7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (11,98 г, 52,03 ммоль) в толуолі (180 мл). додавали N, N-діізопропілетиламін (27,04 г, 209,2 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 15 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, при якій РХ-МС аналіз показав, що реакція не завершилась; додавали додатковий фосфору оксихлорид (3,98 г, 26,0 ммоль), та реакційну суміш нагрівали при 100 °С протягом 22 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли дихлорметаном (24 мл) та перемішували протягом 48 годин при кімнатній температурі. Протягом 50 хвилин, реакційну суміш додавали до суміші триетиламіну (58 мл), толуолу (60 мл) та води (120 мл), в той же час температуру в середині витримували нижче 34 °С. Перемішування продовжували протягом додаткових 15 хвилин. Водний шар один раз екстрагували толуолом (120 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (200 мл) та сушили пропускаючи через шар сульфату натрію (71 г). Фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт у вигляді темно-оранжевої твердої речовини (9,77 г); її обробляли тетрагідрофураном (60 мл) та нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин, одержуючи розчин. Розчин охолоджували до кімнатної температури протягом 30 хвилин, гранулювали протягом 30 хвилин, потім охолоджували на крижаній бані та

перемішували протягом 30 хвилин. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтруванням та осад на фільтрі промивали попередньо охолодженим трет-бутилметиловим етером (охолоджували на крижаній бані - насичений водний розчин натрію хлориду; 65 мл). Продукт одержували у вигляді яскраво-оранжевої твердої речовини. Вихід: 7,59 г, 30,5 ммоль, 59 %. PX-МС m/z 249,0 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,75 (с, 3H), 3,99 (с, 3H), 7,90 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 8,12 (с, 1H).

Стадія 2. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

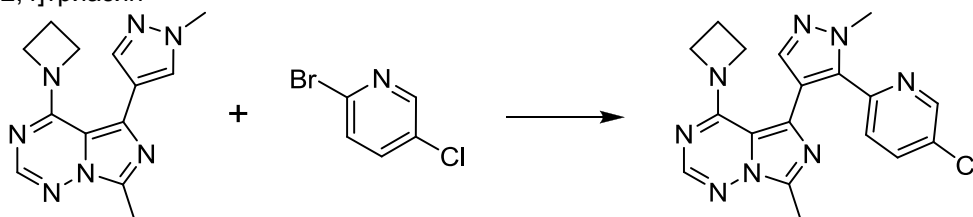
Розчин азетидину (9,21 г, 161 ммоль) в дихлорметані (75 мл) додавали до розчину 4-хлор-7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (38,14 г, 153,4 ммоль) в дихлорметані (310 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин, реакційну суміш обробляли водним розчином бікарбонату натрію (0.89 М, 260 мл, 231 ммоль) та енергійно перемішували протягом 2 годин. Після розділення фаз білу тверду речовину збирали фільтруванням та змішували з водою та дихлорметаном; вона повністю не розчинилась. Фільтрування давало другу суміш вода/дихлорметан, яку змішували з початковим фільтратом. Шари розділяли, та водний шар екстрагували дихлорметаном (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (250 мл), потім сушили над сульфатом натрію та фільтрували. Фільтрат концентрували на ротаторному випарнику при 45 °C до початку утворення твердої речовини в колбі. Трет-бутилметиловий етер (400 мл) додавали з перемішуванням, та суміш гранулювали протягом 1 годин. Фільтрування давало продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 36,07 г, 133,9 ммоль, 87 %. ^1H ЯМР (400 Мгц, CDCl_3) δ 2,23-2,31 (м, 2H), 2,65 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 3,98-4,08 (м, 4H), 7,61 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,85 (с, 1H).

Стадія 3. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

4-(Азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (10.0 г, 37.1 ммоль), 1-бром-4-хлорбензол (14.2 г, 74.2 ммоль), свіжоподрібнений калію карбонат (15.4 г, 111 ммоль) та димер алілпаладію(II) хлориду (970 мг, 2.60 ммоль) змішували в реакційній колбі; потім колбу відкачали під вакуумом та заповнили її азотом. додавали 1,4-діоксан (180 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Суміш дегазували під вакуумом, та азот барботували через неї протягом 5 хвилин. Процедуру відкачування-пропускання азоту додатково повторювали двічі. Реакційну суміш нагрівали до 100 °C протягом 72 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та змішували з ідентичною реакцією виконаною з 5,0 г 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину. Об'єднані реакційні суміші концентрували в вакуумі, та після суспендування в етилацетаті залишок виважували на шар силікагелю, вкритий зверху целітом. Шар елюювали етилацетатом (1,5 л), потім 9:1 сумішшю етилацетат/метанол (1 л). Об'єднані елюенти концентрували в вакуумі, одержуючи олію (25 г), яку розчиняли в етилацетаті (500 мл) та екстрагували водною гідрохлоридною кислотою (1 М, 300 мл). Водний шар підлучнювали водним розчином 1 М гідроксиду натрію та екстрагували етилацетатом (2 × 250 мл). Два органічні шари змішували та промивали водним розчином лимонної кислоти (1 М, 200 мл), та шар водної лимонної кислоти екстрагували етилацетатом (8 × 100 мл). Об'єднані органічні шари потім промивали 1:1 сумішшю насиченого водного розчину натрію бікарбонату/насиченого водного розчину натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Одержану в результаті тверду речовину перемішували в гарячій суміші гептану (~100 мл) та етилацетату (~15 мл), охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Тверду речовину виділяли фільтруванням, одержуючи білий порошок (10,6 г). Для видалення залишкового паладію (0,3 % за даними аналізу QTI Analytical Services), дану речовину розчиняли в суміші етилацетату (100 мл) та 2-метилтетрагідрофурану (150 мл) при кімнатній температурі та обробляли SiliaBond® тіолом (SiliCycle, 1,35 ммоль/г, 5 г, 6,75 ммоль активності). Суміш перемішували протягом 20 годин, потім фільтрували через целіт. Фільтрат обробляли Darco® активованим вугіллям (500 мг) та перемішували протягом 15 хвилин, після чого фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Одержану в результаті олію азеотропно дистильовали з 1:1 сумішшю гептану та етилацетату, одержуючи білу тверду речовину (9,9 г), яку розтирали з сумішшю гептану (80 мл) та етилацетату (10 мл) при кип'ятінні зі зворотним холодильником, потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 36 годин. Фільтрування давало продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 9,48 г, 25,0 ммоль, 67 %. PX-МС m/z 380,0 (M+1). ^1H ЯМР (500 Мгц, CDCl_3) δ 2,21-2,28 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 3,4-4,4 (дуже ш м, 4H), 3,90 (с, 3H), 7,31-7,36 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 7,80 (с, 1H).

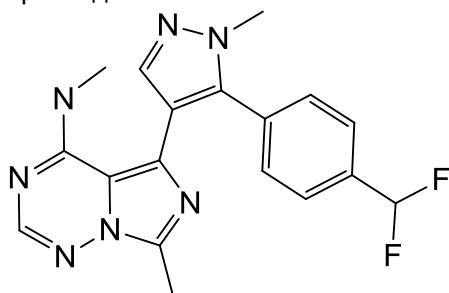
Приклад 5

4-(Азетидин-1-іл)-5-{5-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1-
f][1,2,4]триазин



Синтез названого продукту виконували відповідно до методики для синтезу 4-(азетидин-1-
іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-
f][1,2,4]триазину в прикладі 2, за виключенням того, що 2-бром-5-хлорпіридин застосовували
замість 2-бром-5-(трифлуорметил)піридину. В даному випадку, після промивання лимонною
кислотою органічний шар сушили, фільтрували та концентрували під зниженим тиском,
одержуючи світло-жовту тверду речовину, яку потім перекристалізовували з метанолу. Тверду
речовину розчиняли в 2-метилтетрагідрофурані (300 мл), обробляли силікагелем та
перемішували протягом 18 годин. Додавали Darco® активоване вугілля (2 г), та суміш
перемішували протягом 30 хвилин, після цього проміжку часу її фільтрували через шар целіту
та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді твердої білої речовини. Вихід: 17,6 г,
46,2 ммоль, 52 %. РХ-МС m/z 381,0 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,16-2,25 (м, 2H), 2,69 (с,
3H), 3,3-3,8 (дуже ш м, 2H), 3,8-4,3 (дуже ш м, 2H), 4,12 (с, 3H), 7,40 (дд, J=8,5, 0,7 Гц, 1H), 7,54
(дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,81(с, 1H), 8,65 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H).

Приклад 6



5-{5-[4-(Дифлуорметил)феніл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-N, 7-диметилімідазо[5,1-
f][1,2,4]триазин-4-амін

Стадія 1. Синтез 2-[4-(дифлуорметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану (C5).

А. Синтез 1-бром-4-(дифлуорметил)бензолу. (Діетиламіно)сульфуру трифлуорид (46 г, 0,29
моль) додавали порціями протягом 20 хвилин до розчину 4-бромбензальдегіду (37,7 г, 0,204
ммоль) в дихлорметані (170 мл), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним
холодильником протягом 1 годин. Потім суміші давали охолонути до кімнатної температури,
перемішували протягом 18 годин, та повільно додавали протягом 30 хвилин до розчину, що
перемішувався, насиченого водного натрію бікарбонату (377 мл) при 0 °С. Двофазній суміші
давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 15 хвилин. Водний шар
екстрагували дихлорметаном (2 × 80 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим
водним розчином натрію хлориду (80 мл), сушили над сульфатом магнію та концентрували в
вакуумі, одержуючи золотистого кольору олію. Реакцію додатково повторювали 10 разів на 60
грамових порціях 4-бромбензальдегіду (всього вихідної речовини: 638 г, 3,45 моль), та одержані
в результаті олії змішували та чистили дистиляцією (т.к. 102 °С при 37 мм рт. ст.), одержуючи
продукт у вигляді безбарвної олії. Вихід: 577,3 г, 2,79 моль, 81 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ
6,62 (т, J=56,3 Гц, 1H), 7,40 (ш д, J=8,4 Гц, 2H), 7,61 (ш д, J=8,6 Гц, 2H).

В. Синтез 2-[4-(дифлуорметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолану

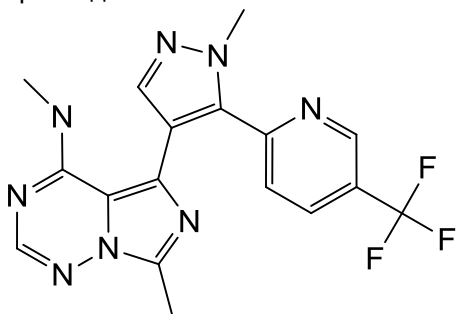
[1,1'-Біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) (25,25 г, 34,5 ммоль) додавали однією
порцією до дегазованої суміші 1-бром-4-(дифлуорметил)бензолу (160 г, 0,77 моль),
4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (392,5 г, 1,55 моль) та калію ацетату (303
г, 3,09 моль) в 1,4-діоксані (2,42 л), та реакційну суміш нагрівали до 100 °С протягом 18 годин.
Потім суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт, промиваючи
етилацетатом (3 л). Фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи темно-коричневу олію.
Реакцію повторювали додатково тричі, на порціях з 50 г, 160 г та 156 г 1-бром-4-
(дифлуорметил)бензолу (всього вихідної речовини 526 г, 2,54 моль), та об'єднані сирі продукти
двічі чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (Гradient: 0 % - 3 % етилацетат в
гептані), одержуючи жовто-білу тверду речовину (803 г). Одержану речовину

перекристалізовували з метанолу (1,6 л) при -20 °С, та фільтрат концентрували до половини від вихідного об'єму, охолоджували, та одержану в результаті тверду речовину збирали фільтруванням. Об'єднані тверді речовини (426 г) перекристалізовували з гептану (500 мл) при -20 °С, потім розтоплювали та виливали в метанол (200 мл), охолоджували на метанольно-крижаній бані. Суміш розбивали та фільтрували, одержуючи С5 у вигляді твердої речовини. Вихід: 250,7 г, 0,987 ммоль, 39 %. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,37 (с, 12Н), 6,65 (т, J=56,4 Гц, 1Н), 7,52 (ш д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,92 (ш д, J=8,0 Гц, 2Н).

Стадія 2. Синтез 5-{5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

[5-(5-Бром-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін (13,01 г, 40,38 ммоль) та 2-[4-(дифлуорметил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан (12,75 г, 50,18 ммоль) змішували в етанолі (126 мл), та одержану в результаті глинисту суспензію обробляли розчином фосфату калію (98 %, 11,04 г, 50,97 ммоль) у воді (42 мл) та нагрівали до 70 °С протягом 30 хвилин, в той же час енергійно продували азотом, застосовуючи барботування. Після додавання тетра(трифенілфосфіну)паладію (0) (481 мг, 0,416 ммоль) реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та перемішували протягом додаткових 16 годин. Суміш фільтрували через шар вати, та фільтрат концентрували в вакуумі, потім повторно концентрували з 2-метилтетрагідрофураном (2 × 150 мл). Залишок розчиняли в 2-метилтетрагідрофурані (150 мл) та екстрагували водною гідрохлоридною кислотою (1 М, 70 мл, перемішували протягом 20 хвилин). Водний шар (рН ~2-3) відкидали. Органічний шар двічі екстрагували 1 М водною гідрохлоридною кислотою: спочатку 100 мл (перемішування протягом 1 годин), потім 75 мл (перемішування протягом 20 хвилин). 100 мл водного шару знову екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (75 мл, перемішували протягом 20 хвилин) видаляли з цього органічного шару світло-жовтого кольору тверду речовину, що оса ждалася, яку збирали та промивали трет-бутилметиловим етером, одержуючи кристали рентгенівської якості. Рентгено-структурний аналіз монокристалу показав, що дана речовина представляє собою моногідрат гідрохлоридної солі продукту. Два шари гідрохлоридної кислоти змішували та обробляли водним розчином гідроксиду натрію (5 М, 35,5 мл), рН корегували до 6. Одержану в результаті суміш екстрагували 2-метилтетрагідрофураном (150 мл); органічний шар пропускали через шар сульфату натрію (58 г) та концентрували в вакуумі до об'єму приблизно 150 мл. Одержаний жовтий розчин обробляли Darco® G-60 активованим вугіллям (5,03 г), та крутили на роторному випарнику на водяній бані при 50 °С протягом 1,5 годин. Теплий розчин фільтрували через шар целіту, та фільтрат концентрували під зниженим тиском. Одержану в результаті світло-жовту тверду речовину обробляли трет-бутилметиловим етером (250 мл) та крутили на роторному випарнику на водяній бані при 55 °С протягом 1 годин. Близько 100 мл розчинника видаляли, використовуючи роторний випарник, та одержану в результаті суміш охолоджували до кімнатної температури з перемішуванням протягом 1 години. Потім глинисту суспензію охолоджували на крижаній бані та перемішували протягом додаткових 30 хвилин. Тверді речовини збирали фільтруванням та промивали охолодженим трет-бутилметиловим етером (охолоджували на бані крига - насичений водний розчин натрію хлориду; 50 мл), одержуючи продукт у вигляді білої порошкоподібної твердої речовини. Вихід: 11,27 г, 30,51 ммоль, 76 %. РХ-МС m/z 370,2 (M+1). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,65 (ш с, 3Н), 2,98 (д, J=5,1 Гц, 3Н), 3,94 (с, 3Н), 5,48-5,55 (м, 1Н), 6,65 (т, J=56,3 Гц, 1Н), 7,52 (ш АВ кuartет, J_{AB}=8,4 Гц, Δν_{AB}=17,9 Гц, 4Н), 7,73 (с, 1Н), 7,90 (ш с, 1Н).

Приклад 7



N, 7-Диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін

Стадія 1. Синтез N-(4-метоксибензил)-N, 7-диметил-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (С6)

Продукт синтезували за способом аналогічним до того, який описаний для 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину в прикладі 2, за виключенням того, що застосовували 1-(4-метоксифеніл)-N-метилметанамін замість азетидину гідрохлориду, та обробка була дещо модифікованою: після того, як глинисту суспензію екстрагували дихлорметаном, об'єднані органічні шари промивали 1 N водним розчином гідроксиду натрію, промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, та сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування, фільтрат концентрували в вакуумі та пропускали крізь коротку силікагелеві колонку (елюєнт: 5 % метанол в етилацетаті). Елюєнт концентрували під зниженим тиском, та одержану в результаті тверду речовину промивали трет-бутилметиловий етером, потім діетиловим етером, одержуючи С6. Вихід: 36,0 г, 99,1 ммоль, 76 %. РХ-МС *m/z* 364,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,67 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,88 (с, 3H), 4,66 (с, 2H), 6,82 (ш д, J=8,7 Гц, 2H), 7,07 (ш д, J=8,6 Гц, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,89 (с, 1H).

Стадія 2. Синтез N-(4-метоксibenзил)-N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-аміну

N-(4-Метоксibenзил)-N, 7-диметил-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-аміну (10,0 г, 27,5 ммоль), 2-бром-5-(трифлуорметил)піридин (12,4 г, 54,9 ммоль) та порошкоподібний калію карбонат (11,4 г, 82,5 ммоль) змішували в 1,4-діоксані (90 мл) та нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Додавали димер алілпаладію хлориду (98 %, 514 мг, 1.38 ммоль), та реакційну суміш нагрівали протягом 22 годин при 160 °C в герметично закритій пробірці накрицій Q-Tube™ (Q Labtech). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували в вакуумі. Залишок суспендували в етилацетаті, фільтрували через целіт та концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на силікагелі (Градiєнт: 50 % - 100 % етилацетат в гептані) давала світло-коричневу піну (7.85 г), яку кристалізували з гептану (~100 мл) та етилацетату (~5 мл), одержуючи продукт у вигляді світло-коричневого порошку. Вихід: 7,00 г, 13,8 ммоль, 50 %. РХ-МС *m/z* 509,1 (M+1). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 2,54 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 4,14 (с, 3H), 4,34 (ш с, 2H), 6,76 (ш д, J=8,8 Гц, 2H), 6,94 (ш д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,76 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,95-8,96 (м, 1H).

Стадія 3. Синтез N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-аміну

N-(4-Метоксibenзил)-N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-аміну (7,00 г, 13,8 ммоль) розчиняли в дихлорметані (46 мл) та обробляли трифлуороцтовою кислотою (40 мл, 520 ммоль) та метоксibenзолом (99,7 %, 7,0 мл, 64 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 40 °C протягом 4 годин, потім концентрували в вакуумі. додавали водний розчин 1 N гідроксиду натрію, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар концентрували під зниженим тиском, одержуючи сирий продукт (12 г), який змішували із сирим продуктом з двох додаткових перебігів даної реакції (всього вихідної речовини: 18,09 г, 35,57 ммоль). Об'єднану речовину розчиняли в гарячому метанолі, давали злегка охолонути та обробляли Darco® активованим вугіллям (8 г); дану суміш нагрівали протягом 1 годин при 50 °C та фільтрували через целіт. Об'єм фільтрату зменшували, та розчин залишали для кристалізації на 18 годин. Використовуючи ¹H ЯМР визначено, що одержані в результаті бежеві кристали містять залишковий метоксibenзол. Розтирання з діетиловим етером давало продукт у вигляді твердої білої речовини. Об'єднаний вихід: 8,73 г, 22,5 ммоль, 63 %. РХ-МС *m/z* 389,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 2,58 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 4,15 (с, 3H), 7,38 (ш д, J=8,3 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,98-8,01 (м, 1H), 9,02-9,04 (м, 1H).

Альтернативне одержання N-(4-метоксibenзил)-N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4-аміну

Стадія 1. Синтез 5-(5-бром-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-хлор-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину

Суміш 5-(5-бром-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (10,00 г, 32,35 ммоль) в толуолі (100 мл) обробляли оксихлоридом фосфору (9,05 мл, 97,1 ммоль). Після додавання по краплям N, N-діізопропілетиламіну (28,2 мл, 162 ммоль), суміш нагрівали при 105 °C протягом 24 годин. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, та потім розбавляли дихлорметаном (20 мл) та додавали протягом 10 хвилин до розчину, який складається з триетиламіну (30 мл), толуолу (50 мл) та води (80 мл), в той же час утримуючи температуру в середині нижче 36 °C. Після додаткових 20 хвилин перемішування, фази розділяли, та водний шар (pH ~7) екстрагували толуолом (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водним розчином лимонної кислоти (1 M, 150 мл), потім промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію та фільтрували. Фільтрат концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 9,80 г, 29,9

ммоль, 92 %. PX-МС m/z 328,9 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,78 (с, 3H), 3,97 (с, 3H), 7,75 (с, 1H), 8,18 (с, 1H).

Стадія 2. Синтез 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-(4-метоксибензил)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

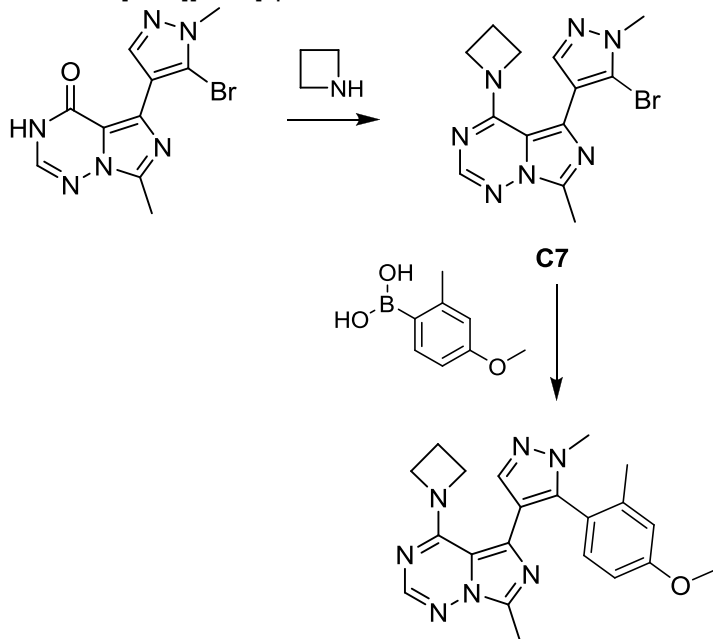
Розчин 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-хлор-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (9,80 г, 29,9 ммоль) в дихлорметані (100 мл) обробляли 1-(4-метоксифеніл)-N-метилметанаміном (4,52 г, 29,9 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, реакційну суміш розбавляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (100 мл) та перемішували протягом додаткової години. Органічний шар далі промивали насиченим водним розчином натрію хлориду, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 12,9 г, 29,2 ммоль, 98 %. PX-МС m/z 443,9 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,71 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,67 (ш с, 2H), 6,82 (ш д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,10 (ш д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,92 (с, 1H).

Стадія 3. Синтез N-(4-метоксибензил)-N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

Розчин 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N-(4-метоксибензил)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (3,35 г, 7,57 ммоль) в тетрагідрофурані (75 мл) охолоджували до -78°C та обробляли протягом 5 хвилин н-гексиллітієм (2,3 М розчином в гексані, 3,46 мл, 7,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім обробляли однією порцією охолодженого до -78°C розчину хлориду цинку (99,5 %, 1,30 г, 9,49 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл). Після перемішування протягом 5 хвилин при -78°C , реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Після додавання 2-бром-5-(трифлуорметил)піридину (2,57 г, 11,4 ммоль), реакційну суміш, нагріту до 50°C , обробляли тетра(трифенілфосфін)паладієм(0) (99,9 %, 87,9 мг, 0,076 ммоль), та витримували при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували та концентрували в вакуумі; залишок розчиняли в етилацетаті та промивали послідовно водою, насиченим водним розчином хлориду амонію, та насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Після висушування над сульфатом магнію, розчин продукту фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Градiєнт: 0 % - 100 % етилацетат в гептані) давала світло-жовту олію (2,3 г), яку кристалізували з гептану, одержуючи продукт у вигляді білого порошку. Вихід: 1,58 г, 3,11 ммоль, 41 %. ХІАТ m/z 509,5 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 2,54 (с, 3H), 2,72 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,14 (с, 3H), 4,34 (ш с, 2H), 6,76 (ш д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,94 (ш д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,76 (дд, $J=8,4, 2,2$ Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,94-8,96 (м, 1H).

Приклад 8

4-(Азетидин-1-іл)-5-[5-(4-метокси-2-метилфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин



Стадія 1. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C7)

Суміш 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (5,02 г, 16,2 ммоль) та толуолу (100 мл) обробляли оксихлоридом фосфору (7,50 мл, 80,5 ммоль) та нагрівали до 45 °C. Додавали N, N-діізопропілетиламін (17,0 мл, 97,6 ммоль) чотирма рівними порціями, чекаючи доки екзотерма вщухне перед додаванням наступної порції. Реакційну суміш нагрівали до 95 °C протягом 42 годин, охолоджували до 35 °C та додавали до водного розчину фосфату калію (2,5 М, 45,0 мл), також при 35 °C, чотирма порціями; під час додавання температура зростала до 63 °C. Одержану в результаті суміш фільтрували через целіт, який потім промивали додатковою кількістю толуолу. Органічний шар фільтрату промивали водним розчином лимонної кислоти (0,57 М, 30 мл), потім промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (25 мл) та сушили над сульфатом натрію. Після фільтрування, фільтрат концентрували в вакуумі до об'єму приблизно 100 мл. Його додавали до розчину азетидину (2,34 г, 41,0 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 1 годин при кімнатній температурі, після чого її виливали чотирма порціями у водний розчин натрію бікарбонату (0,65 М, 125 мл) при інтенсивному перемішуванні. Водний шар екстрагували толуолом (3 × 50 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрію хлориду (25 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі до об'єму приблизно 75 мл. При інтенсивному перемішуванні додавали гептан (100 мл), та суміш гранулювали при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім охолоджували на крижаній бані протягом 15 хвилин. Одержану в результаті тверду речовину збирали, використовуючи вакуумне фільтрування, одержуючи C7. Вихід: 4,45 г, 12,8 ммоль, 79 %. ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃) δ 2,24-2,33 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,5-4,5 (дуже ш м, 4H), 3,96 (с, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,88 (с, 1H).

Стадія 2. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-метокси-2-метилфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазину

4-(Азетидин-1-іл)-5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (200 мг, 0,574 ммоль) змішували з (4-метокси-2-метилфеніл)бороновою кислотою (180 мг, 1,08 ммоль), фосфатом калію дигідратом (98 %, 571 мг, 2,25 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладієм(0) (99,9 %, 65,9 мг, 0,057 ммоль) та N, N-диметилформамідом (12 мл) та нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 60 хвилин. Дану реакційну суміш змішували з сирими продуктами реакції з трьох інших ідентичних реакцій та виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари промивали водою, потім насиченим водним розчином натрію хлориду. Після висушування над сульфатом натрію, органічні екстракти фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (елюенти: суміші гептан/етилацетат/метанол з наступними співвідношеннями 90:15:10, потім 60:30:10, 45:55:10, 30:70:10) давала продукт у вигляді твердої речовини. Об'єднаний вихід: 508 мг, 1,30 ммоль, 56 %. PX-MC m/z 390,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃) δ 2,08 (с, 3H), 2,26-2,35 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 3,8-4,2 (дуже ш м, 4H), 6,72-6,76 (м, 2H), 7,17-7,24 (ш м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,78 (с, 1H).

Приклад 9

[4-(Метиламіно)-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-іл]метанол



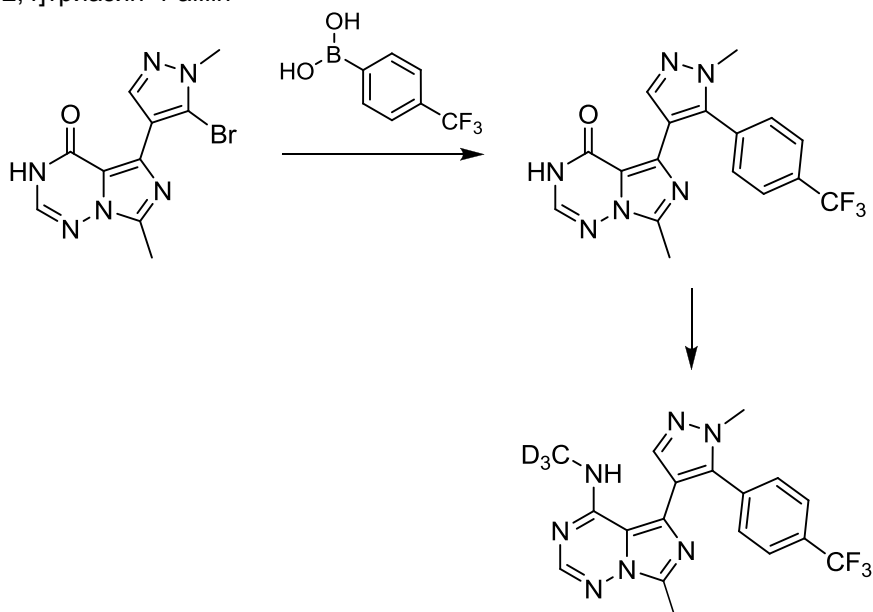
N, 7-Диметил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін, при концентрації субстрату 50 мкМ, культивували протягом 1 годин з мікротомами печінки щура та NADPH (1 мМ) (21,1 мг/мл концентрація протеїну; 25 мл інкубаційний об'єм). Культивоване екстрагували 4 об'ємами ацетонітрилу. Далі центрифугували на 3400 обертах на хвилину, супернатант випаровували при 25 °C в Turbovap. Залишок розчиняли в 5 % водному ацетонітрилі та піддавали очистці препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (Колонка: Zorbax Rx-C8 [Agilent], 250 × 9,6 мм, 5 мкм; Рухома фаза А: водний 5 мМ

амонію форміат, рН 3; Рухома фаза В: ацетонітрил; Градієнт: 10 % - 90 % В; УФ детектування на 254 мм). Фракції, що містили М+16 метаболіт сушили, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. МС m/z 404 (М+Н). ^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 2,71 (д, $J=4,8$ Гц, 3Н), 3,86 (с, 3Н), 4,69 (с, 2Н), 6,68 (ш кв, $J=4,7$ Гц, 1Н), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,70 (с, 1Н), 7,76 (д, $J=8,0$ Гц, 2Н), 7,85 (с, 1Н).

5

Приклад 10

7-Метил-N-(метил- d_3)-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



10

Стадія 1. Синтез 7-метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону

5-(5-Бром-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он (200 мг, 0,647 ммоль), [4-(трифлуорметил)феніл]боронову кислоту (96 %, 128 мг, 0,647 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (60,1 мг, 0,052 ммоль) та карбонат натрію (206 мг, 1,94 ммоль) змішували в етанолі (4 мл) та піддавали дії мікрохвильового випромінювання при 130 °С протягом 45 хвилин, потім нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Розчинник видаляли в вакуумі, та залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Водний шар тричі екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари концентрували в вакуумі та чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (Градієнт: 50 % - 100 % [5 % метанол/5 % триетиламін/90 % етилацетат] в гептані), одержуючи продукт. Вихід: 90 мг, 0,24 ммоль, 37 %. РХ-МС m/z 375,4 (М+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,47 (с, 3Н), 3,84 (с, 3Н), 7,56 (ш д, $J=8$ Гц, 2Н), 7,63 (с, 1Н), 7,71 (ш д, $J=8$ Гц, 2Н), 7,98 (с, 1Н).

15

20

Стадія 2. Синтез 7-метил-N-(метил- d_3)-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

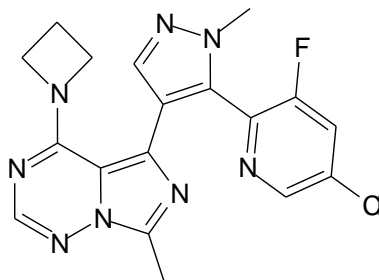
25

7-Метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он перетворювали у продукт відповідно до загальної методики для синтезу 4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)імідазо[1,5-f][1,2,4]триазину в прикладі 2, за виключенням того, що метил- d_3 -амін застосовували замість азетидину гідрохлориду. В даному випадку, реакцію проводили шляхом видалення розчинника в вакуумі, з наступним додаванням води та екстракцією етилацетатом. Об'єднані органічні шари концентрували під зниженим тиском та чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (Градієнт: 0 % - 100 % [5 % метанол/5 % триетиламін/90 % етилацетат] в гептані), одержуючи продукт у вигляді смолистої олії. Вихід: 20 мг, 0,051 ммоль, 42 %. РХ-МС m/z 391,4 (М+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,57 (с, 3Н), 3,94 (с, 3Н), 7,51 (ш д, $J=8,1$ Гц, 2Н), 7,70 (ш д, $J=8,2$ Гц, 2Н), 7,75 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н).

30

Приклад 11

35



4-(Азетидин-1-іл)-5-[5-(5-хлор-3-флуорпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин

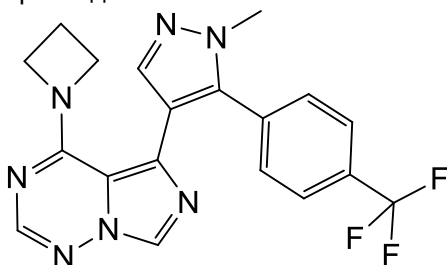
Стадія 1. Синтез 5-хлор-3-флуор-2-(триметилстаніл)піридину

2,5-Дихлор-3-флуорпіридин (98 %, 254 мг, 1,50 ммоль) розчиняли в безводному 1,4-діоксані (10 мл) в пробірці, що герметично закривається. Додавали гексаметилдистанан (99 %, 0,346 мл, 1,65 ммоль), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (99 %, 138 мг, 0,195 ммоль) та трифеніларсін (97 %, 47,4 мг, 0,150 ммоль); потім пробірку продували азотом, герметично закривали та нагрівали при 80 °С протягом 16 годин. Після охолодження, реакційну суміш концентрували в вакуумі, та залишок двічі хроматографували на основному алюмінію (Гradient: 0 % - 20 % етилацетат в гептані), одержуючи продукт. Вихід: 390 мг, 1,32 ммоль, 88 %. РХ-МС *m/z* 296,0 (*M*+1). ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃) δ 0,34-0,49 (м, 9H), 7,29 (дд, *J*=6,5, 1,9 Гц, 1H), 8,59 (дд, *J*=2,0, 2,0 Гц, 1H).

Стадія 2. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(5-хлор-3-флуорпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазину

4-(Азетидин-1-іл)-5-(5-бром-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-7-метилімідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин (35 мг, 0,10 ммоль) та 5-хлор-3-флуор-2-(триметилстаніл)піридин (59,5 мг, 0,202 ммоль) змішували в толуолі (1 мл) в пробірці, що герметично закривається, та обробляли дихлорбіс(трифенілфосфін)паладієм(II) (99 %, 3,50 мг, 0,0050 ммоль). Пробірку герметично закривали, та реакційну суміш нагрівали при 120 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через целіт та підкладку промивали етилацетатом. Після видалення розчинника з фільтрату під зниженим тиском залишок чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (елюент: 1 % метанол в етилацетаті), одержуючи продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 20 мг, 0,050 ммоль, 50 %. РХ-МС *m/z* 399,1 (*M*+1). ¹H ЯМР (400 Мгц, CDCl₃) δ 2,21-2,30 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 3,86-4,14 (ш м, 4H), 3,98 (с, 3H), 7,40 (дд, *J*=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,51-8,53 (м, 1H).

Приклад 12



4-(Азетидин-1-іл)-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин, трифлуорацетатна сіль

Стадія 1. Синтез метил 2-[(4-метоксибензил)аміно]метилєн}гідразин-карбоксилату.

Метил 2-(етоксиметилєн)гідразинкарбоксилат (одержаний відповідно до способу N. Shao et al., Tetrahedron Lett. 2006, 47, 6743-6746; 5,00 г, 34,2 ммоль) та 4-метоксибензиламін (4,44 мл, 34,2 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл), та реакційну суміш нагрівали до 50 °С протягом 2 годин, потім давали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Фільтрування давало продукт у вигляді твердої речовини. Вихід: 4,80 г, 20,2 ммоль, 59 %. ¹H ЯМР (400 Мгц, CD₃OD) δ 3,69 (ш с, 3H), 3,78 (с, 3H), 4,27 (ш с, 2H), 6,80 та 7,62 (2 ш с, 1H), 6,89 (ш д, *J*=8,5 Гц, 2H), 7,19-7,28 (ш м, 2H).

Стадія 2. Синтез метил 2-[2-(5-бром-1-метил-1Н-піразол-4-іл)-2-оксоетил]-2-формілгідразинкарбоксилату.

Метил 2-[(4-метоксибензил)аміно]метилєн}гідразинкарбоксилат (3,28 г, 13,8 ммоль), 2-бром-1-(5-бром-1-метил-1Н-піразол-4-іл)етанон (3,90 г, 13,8 ммоль) та карбонат натрію (1,16 г, 13,8 ммоль) змішували в суміші N, N-діізопропілетиламіну (99,5 %, 2,30 мл, 13,8 ммоль) та

ацетонітрилу (30 мл). Реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 18 годин, після чого додавали воду, та продовжували нагрівання протягом 10 хвилин. Після видалення розчинника в вакуумі, водний залишок розподіляли між водою та етилацетатом (100 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (4 × 100 мл), та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Градiєнт: 0 % - 100 % етилацетат в гептані) давала продукт (1,20 г), що містить невелику кількість домішок. Одержану речовину безпосередньо пускали на наступну стадію. РХ-МС m/z 319,0 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CD_3OD) δ , піки продукту: 3,74 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,82 (ш с, 2H), 8,14 (с, 1H), 8,24 (с, 1H).

Стадія 3. Синтез метил [4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-іл]карбамату.

Метил 2-[2-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-2-оксоетил]-2-формілгідрозин-карбоксилат (1,20 г, 3,76 ммоль) змішували з ацетатом амонію (1,16 г, 15,0 ммоль), формамідом (4 мл) та ацетонітрилом (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 130 °С, та ацетонітрилу давали випаритися протягом 10 хвилин. Нагрівання продовжували протягом додаткових 4 годин. Після додавання води сиру суміш екстрагували вісім разів етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі; очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Градiєнт: 0 % - 100 % [10 % метанол в етилацетаті] в гептані) давала продукт у вигляді розуватої твердої речовини. Вихід: 800 мг, 2,67 ммоль, 19 % за дві стадії. РХ-МС m/z 299,8 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CD_3OD) δ 3,80 (ш с, 3H), 3,90 (с, 3H), 7,52 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,77 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H).

Стадія 4. Синтез 4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-аміну.

Суміш метил [4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-іл]карбамату (400 мг, 1,33 ммоль) та водного розчину гідроксиду натрію (1 М, 1,33 мл, 1,33 ммоль) нагрівали при 100 °С протягом 18 годин. Після охолодження водну суміш екстрагували п'ять разів 2-бутанолом, та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи продукт у вигляді бежевої твердої речовини. Вихід: 310 мг, 1,28 ммоль, 96 %. ^1H ЯМР (400 Мгц, CD_3OD) δ 3,89 (с, 3H), 7,46 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=1,3 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H).

Стадія 5. Синтез 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону.

Формамідину ацетат (98 %, 132 мг, 1,24 ммоль) та 4-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-1H-імідазол-1-амін (300 мг, 1,24 ммоль) змішували в 2-бутанолі (10 мл) та нагрівали при 110 °С протягом 3 годин. Додавали додатковий ацетат формамідину (98 %, 132 мг, 1,24 ммоль), та нагрівання продовжували протягом додаткових 18 годин. Потім реакційну суміш охолоджували, додавали воду та етилацетат. Водний шар двічі екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи проміжний амідин у вигляді твердої білої речовини (260 мг, 0,966 ммоль). РХ-МС m/z 269,1 (M+1). Одержану речовину розчиняли в 1,4-діоксані (4 мл) та обробляли 1,1'-карбонілбіс(1H-1,2,4-триазолом) (212 мг, 1,16 ммоль); реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 18 годин, потім концентрували під зниженим тиском. Після додавання дихлорметану та метанолу до залишку, суміш фільтрували, та фільтрат загрузали в силікагелеву колонку та елюювали (Градiєнт: 0 % - 100 % [90:5:5 етилацетат/триетиламін/метанол] в гептані) одержуючи продукт. Вихід: 55 мг, 0,19 ммоль, 19 %. РХ-МС m/z 295,0 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CD_3OD) δ 3,95 (с, 3H), 7,73 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,34 (с, 1H).

Стадія 6. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину (C8).

Фосфору оксихлорид (0,046 мл, 0,503 ммоль) додавали до суміші 5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (50 мг, 0,17 ммоль) в толуолі (1 мл). Після додавання N, N-діізопропілетиламіну (99,5 %, 0,149 мл, 0,84 ммоль), реакційній суміші давали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після видалення розчинника в вакуумі залишок розчиняли в дихлорметані та обробляли азетидином (0,023 мл, 0,34 ммоль). Через 66 годин, реакцію концентрували під зниженим тиском та залишок чистили, використовуючи хроматографію на силікагелі (Градiєнт: 0 % - 10 % метанол в етилацетаті), одержуючи C8. Вихід: 25 мг, 0,075 ммоль, 44 %. РХ-МС m/z 336,1 (M+1). ^1H ЯМР (400 Мгц, CD_3OD) δ 2,26-2,34 (м, 2H), 3,5-4,4 (дуже ш м, 4H), 3,97 (с, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,47 (с, 1H).

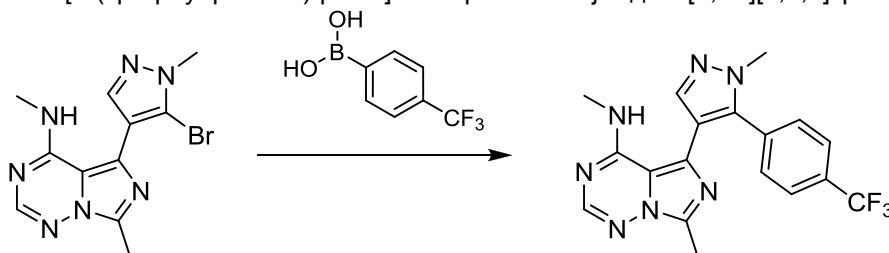
Стадія 7. Синтез 4-(азетидин-1-іл)-5-(1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазину, трифлуорацетатної солі

4-(Азетидин-1-іл)-5-(5-бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин (15 мг, 0,045 ммоль), [4-(трифлуорметил)феніл]боронову кислоту (9,50 мг, 0,0500 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладій(0) (4,6 мг, 0,0040 ммоль) та карбонат натрію (9,5 мг, 0,090

ммоль) змішували в етанолі (4 мл), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після фільтрування, фільтрат концентрували в вакуумі та чистили, використовуючи ВЕРХ з оберненою фазою (Колонка: Waters Sunfire C18, 19 × 100 мм, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,05 % ТФО у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,05 % ТФО в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: 5 % - 100 % В). Вихід: 4,5 мг, 0,011 ммоль, 24 %. Час утримання: 2,32 хвилини (Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,05 % ТФО у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,05 % ТФО в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: лінійний, 5 % - 95 % В понад 4,0 хвилини; Швидкість потоку: 2 мл/хвилину). РХ-МС m/z 400,2 (M+1).

Спосіб А

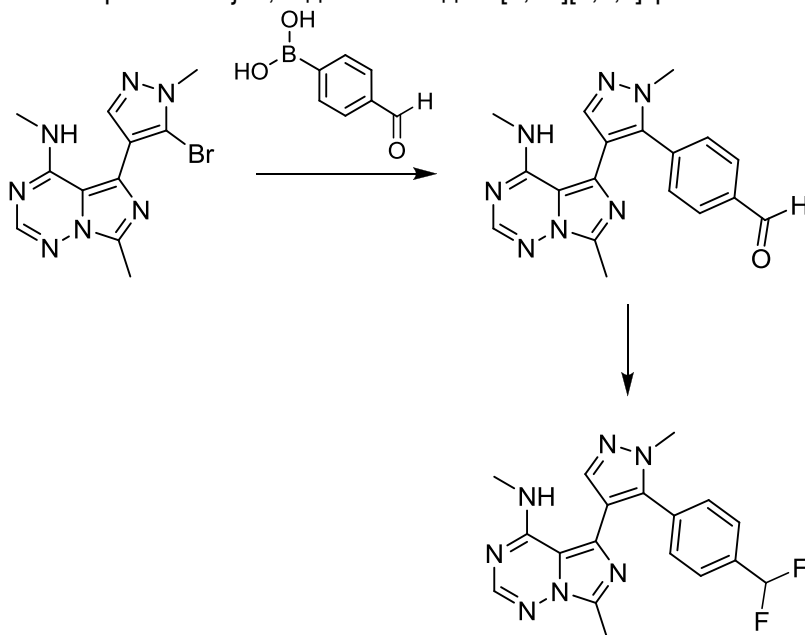
Реакція Судзукі при мікрохвильових умовах: альтернативний синтез N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



5-(5-Бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін (500 мг, 1,55 ммоль), [4-(трифлуорметил)феніл]боронову кислоту (590 мг, 3,11 ммоль), карбонат натрію (329 мг, 3,10 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (179 мг, 0,155 ммоль) та етанол (10 мл) змішували в мікрохвильовій ємності. Реакційну суміш піддавали дії мікрохвильового випромінювання при 130 °C протягом 45 хвилин при 200 Вт. Реакційну суміш сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (елюент: 20 % тетрагідрофуран в дихлорметані) давала продукт у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід: 423 мг, 1,13 ммоль, 73 %. РХ-МС m/z 388,2 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,62 (с, 3H), 2,99 (д, J=4,9 Гц, 3H), 3,96 (с, 3H), 5,46-5,53 (м, 1H), 7,60 (ш АВ кватет, J_{AB}=8 Гц, Δν_{AB}=48 Гц, 4H), 7,73 (с, 1H), 7,90 (с, 1H).

Спосіб В

Флуорування карбонільної групи: альтернативний синтез 5-{5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну



Стадія 1. Синтез 4-{1-метил-4-[7-метил-4-(метиламіно)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-1H-піразол-5-іл}бензальдегіду

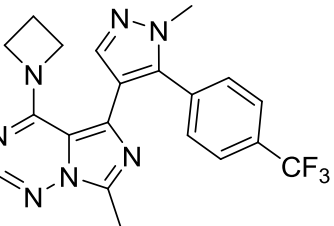
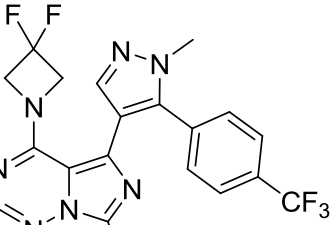
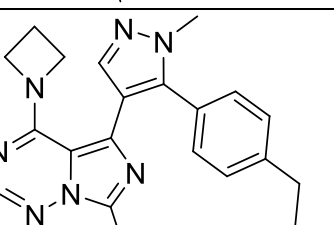
5-Бром-1-метил-1H-піразол-4-іл)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін (1,18 г, 3,66 ммоль), (4-формілфеніл)боронову кислоту (604 мг, 4,03 ммоль), тетра(трифенілфосфін)паладію(0) (423 мг, 0,366 ммоль) та карбонат натрію (776 мг, 7,32 ммоль) змішували в етанолі (20 мл), та реакційну суміш нагрівали при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 18 годин. Після охолодження розчинник видаляли в вакуумі, та

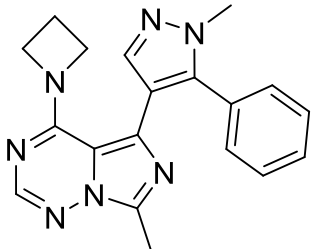
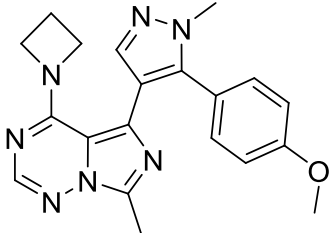
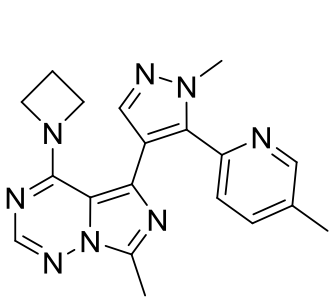
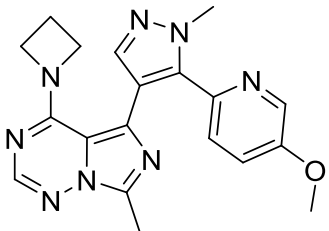
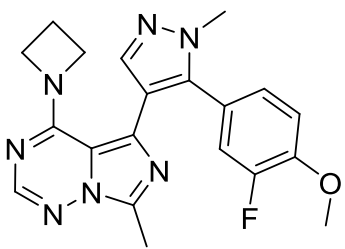
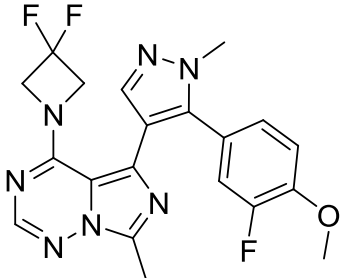
залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Гradient: 0 % - 100 % [18:1:1 етилацетат/метанол/триетиламін] в гептані) давала сирий продукт (900 мг), який безпосередньо використовували на наступній стадії. РХ-МС m/z 348,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD), тільки піки продукту: δ 2,57 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 3,95 (с, 3H), 7,51 (ш д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,92 (ш д, $J=8,5$ Гц, 2H), 9,98 (с, 1H).

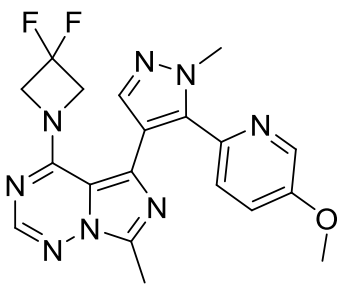
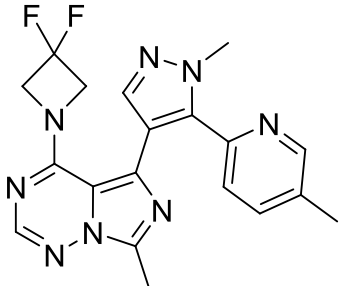
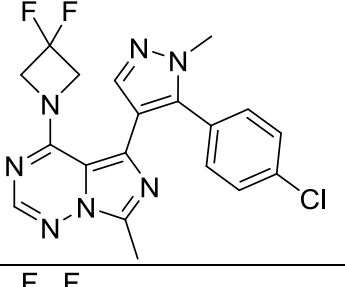
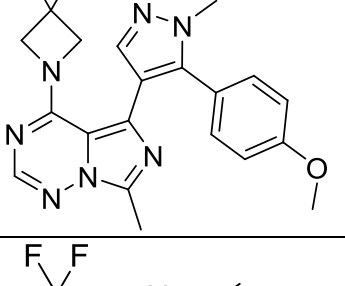
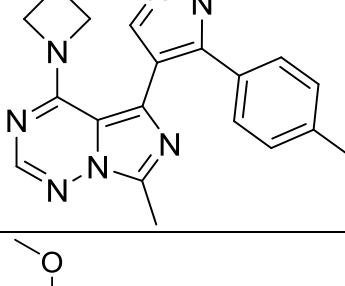
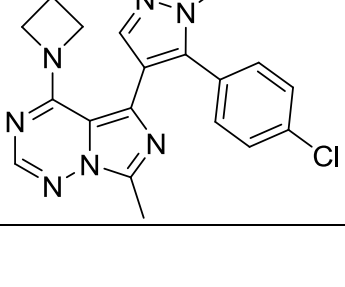
Стадія 2. Синтез 5-{5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну

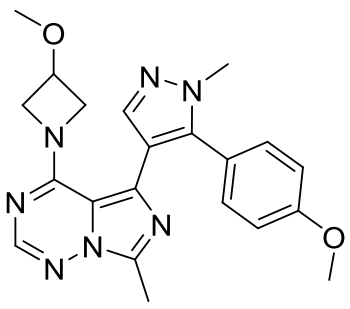
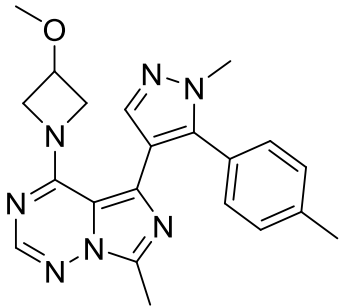
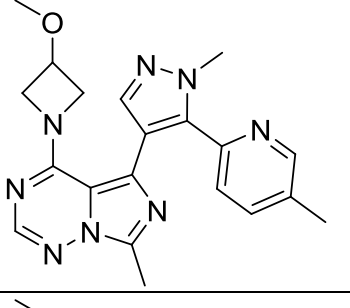
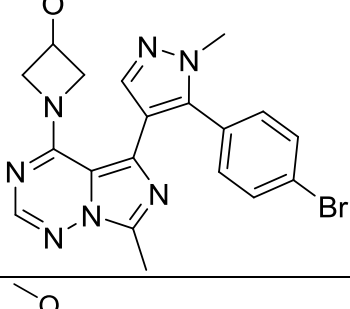
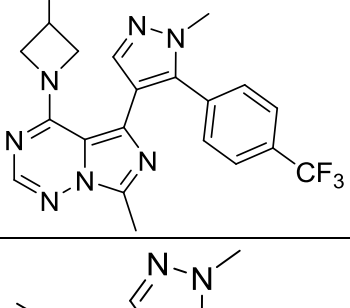
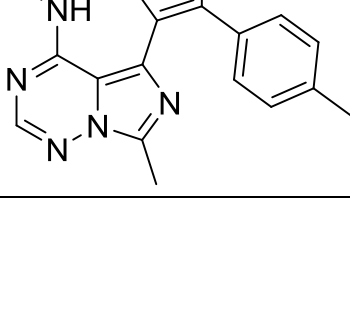
4-{1-Метил-4-[7-метил-4-(метиламіно)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-5-іл]-1H-піразол-5-іл}бензальдегід (з попередньої стадії, 900 мг) розчиняли в дихлорметані (8,6 мл) та обробляли трифлуоридом (діетиламіно)сульфуру (0,34 мл, 2,6 ммоль). Далі реакційну суміш перемішували протягом 18 годин, додавали додаткову кількість трифлуориду (діетиламіно)сульфуру (0,40 мл, 3,0 ммоль), та продовжували перемішування протягом 3 годин. Через 1 годину перемішування додавали ще одну порцію трифлуориду (діетиламіно)сульфуру (0,40 мл, 3,0 ммоль). Реакційну суміш потім розбавляли дихлорметаном та водним розчином натрію бікарбонату, та водний шар екстрагували етилацетатом (4 × 400 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували в вакуумі; очистка з використанням хроматографії на силікагелі (Gradient: 0 % - 100 % {18:1:1 етилацетат/метанол/триетиламін} в гептані) давала продукт у вигляді бежевої піни. Вихід: 370 мг, 1,00 ммоль, 27 % за 2 стадії. РХ-МС m/z 370,1 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 2,57 (с, 3H), 2,82 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 6,76 (т, $J=56,1$ Гц, 1H), 7,50 (ш АВ кватет, $J_{\text{AB}}=8$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}}=54$ Гц, 4H), 7,74 (с, 1H), 7,78 (с, 1H).

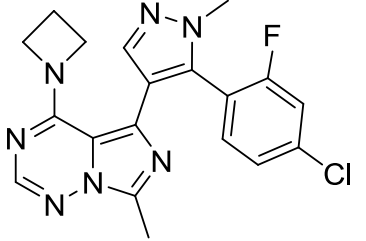
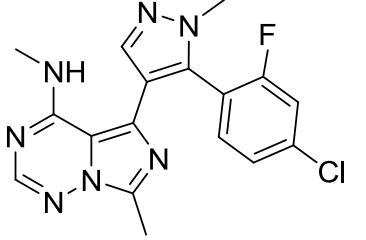
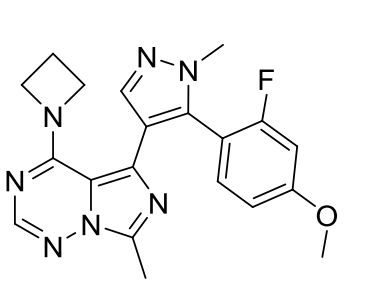
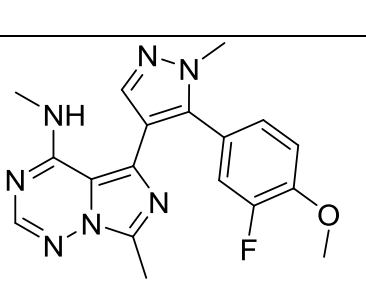
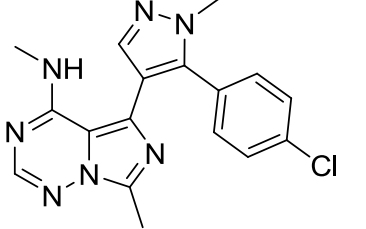
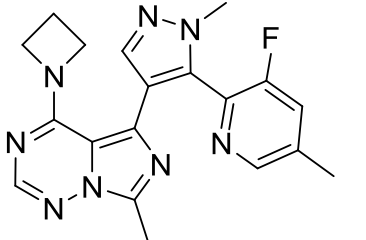
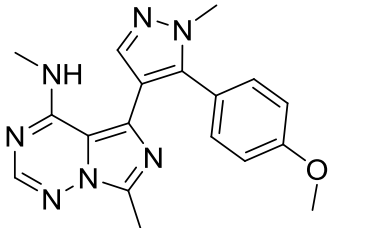
Таблиця 1

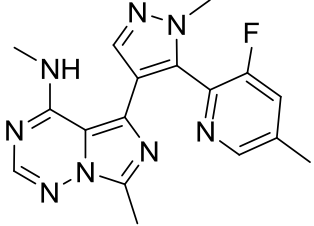
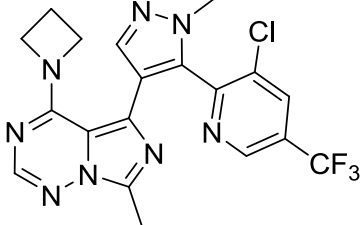
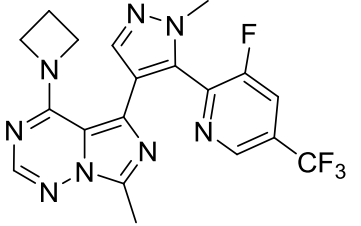
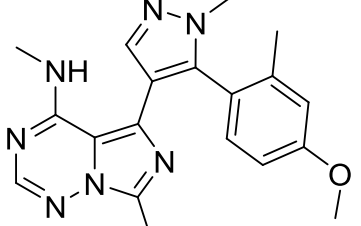
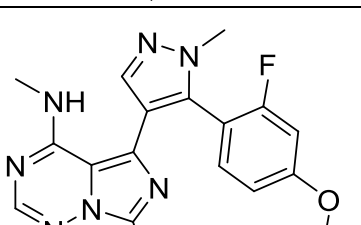
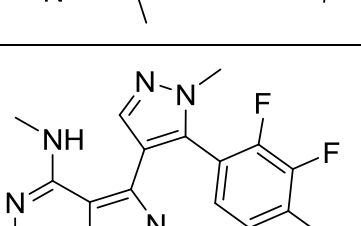
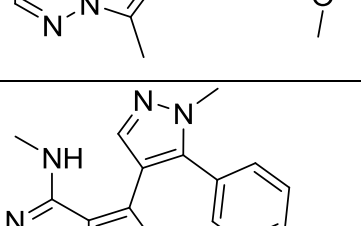
№ пр.	Структурна формула	Спосіб одерж.; вихідна речовина	IUPAC назва	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), δ (м, ч.); РХ-МС, іон, який спостерігається m/z (M+1) або ВЕРХ час утримання (хв,); МС іон, який спостерігається m/z (M+1) (якщо не вказане інше)
113		Пр. 1	4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	2,22-2,31 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 3,5-4,4 (дуже ш м, 4H), 3,93 (с, 3H), 7,55 (ш д, $J=8$ Гц, 2H), 7,65 (ш д, $J=8$ Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,82 (с, 1H); 414,5
114		Пр. 1	4-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)-феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	2,68 (с, 3H), 3,96 (с, 3H), 4,08-4,21 (ш м, 4H), 7,53 (ш д, $J=8$ Гц, 2H), 7,66 (ш д, $J=8$ Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,87 (с, 1H); 450,5
115		Пр. 2 ¹ ; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-етилфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): 1,22 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 2,19-2,26 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 2,64 (кв, $J=7,7$ Гц, 2H), 3,5-3,9 (дуже ш м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,9-4,3 (дуже ш м, 2H), 7,18 (ш д, $J=8,3$ Гц,

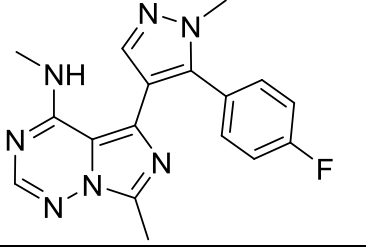
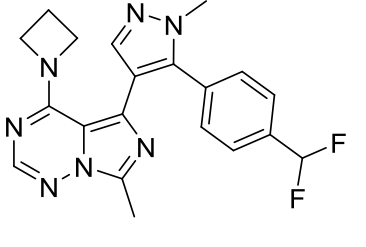
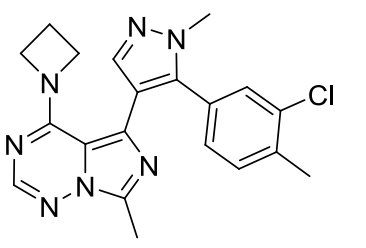
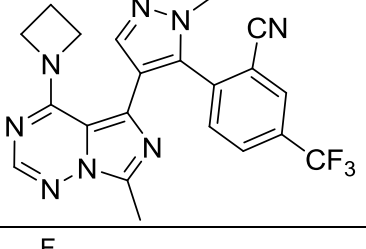
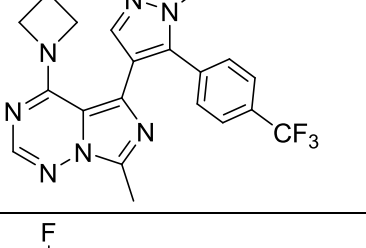
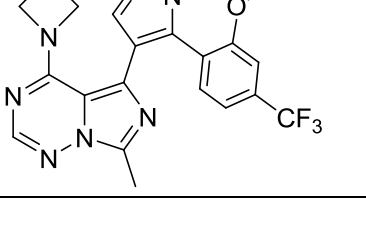
				2H), 7,27 (ш д, J=8,2 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,77 (с, 1H); 374,1
116		Пр. 2 ¹ ; C2	4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-(1-метил-5-феніл-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): 2,20-2,27 (м, 2H), 2,63 (с, 3H), 3,5-3,9 (дуже ш м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,9-4,3 (дуже ш м, 2H), 7,32-7,38 (м, 5H), 7,65 (с, 1H), 7,77 (с, 1H); 346,1
117		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	2,17-2,27 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 3,5-4,3 (дуже ш м, 4H), 3,77 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 6,86 (с, 2H), 7,27 (ш д, J=8,8 Гц, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,76 (с, 1H); 376,1
118		Пр. 2 ¹ ; C2	4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(5-метилпіридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	2,15-2,24 (м, 2H), 2,34 (ш с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,5-3,8 (дуже ш м, 2H), 3,9-4,2 (дуже ш м, 2H), 4,11 (с, 3H), 7,25-7,28 (м, 1H, передбачається, що частково прихований піком розчинника), 7,34-7,38 (м, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,51-8,53 (ш с, 1H); 361,5
119		Пр. 2 ¹ ; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(5-метоксипіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	2,16-2,24 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,5-3,8 (дуже ш м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,9-4,2 (дуже ш м, 2H), 4,09 (с, 3H), 7,05 (дд, J=8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,9 Гц, 1H); 377,5
220		Пр. 2 ¹ ; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(3-флуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	2,24-2,32 (м, 2H), 2,66 (с, 3H), 3,5-3,9 (дуже ш м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,9-4,3 (дуже ш м, 2H), 6,95 (дд, J=8,9, 8,5 Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,83 (с, 1H); ХІАТ m/z 394,2 (M+1)
221		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)-5-[5-(3-флуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	2,68 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,07-4,24 (ш м, 4H), 6,95 (дд, J=8,6, 8,4 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,5, 2,1, 1,2 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=11,7, 2,1 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,86 (с, 1H)

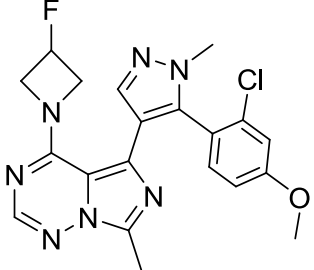
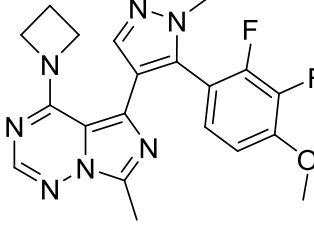
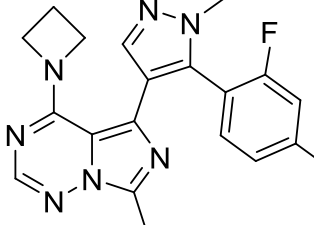
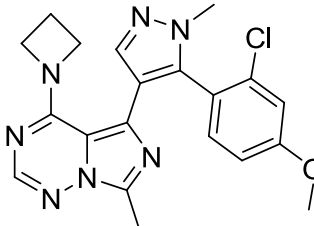
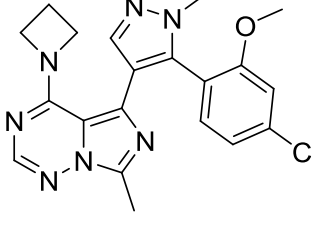
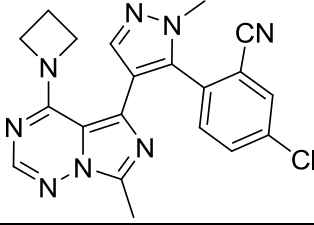
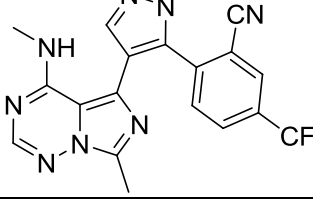
222		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)-5-[5-(5-метоксипіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,71 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,09 (с, 3H), 4,07-4,23 (ш м, 4H), 7,06 (дд, <i>J</i> =8,7, 3,0 Гц, 1H), 7,27-7,29 (м, 1H, передбачається, що частково прихований піком розчинника), 7,66 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,39 (ш д, <i>J</i> =3,0 Гц, 1H); 413,5
223		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(5-метилпіридин-2-іл)-1Н-піразол-4-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,34 (с, 3H), 2,71 (с, 3H), 4,05-4,22 (дуже ш м, 4H), 4,10 (с, 3H), 7,24-7,27 (м, 1H, передбачається, що частково прихований піком розчинника), 7,36-7,40 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 8,52-8,54 (м, 1H); 397,5
224		Пр. 2 ¹ ; C1	5-[5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-4-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,67 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,06-4,22 (ш м, 4H), 7,33 (ш АВ кuartет, <i>J</i> _{AB} =8,8 Гц, $\Delta\nu_{AB}$ =26,4 Гц, 4H), 7,69 (с, 1H), 7,86 (с, 1H); ХІАТ <i>m/z</i> 416,3, 418,4 (<i>M</i> +1)
225		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)-5-[5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,68 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 3,92 (с, 3H), 4,03-4,24 (ш м, 4H), 6,89 (ш д, <i>J</i> =8,9 Гц, 2H), 7,25 (ш д, <i>J</i> =9,0 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,83 (с, 1H); ХІАТ <i>m/z</i> 412,4 (<i>M</i> +1)
226		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3,3-дифлуоразетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1Н-піразол-4-іл]імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,35 (ш с, 3H), 2,68 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,03-4,25 (ш м, 4H), 7,19 (ш АВ кuartет, <i>J</i> _{AB} =8 Гц, $\Delta\nu_{AB}$ =16 Гц, 4H), 7,68 (с, 1H), 7,83 (с, 1H); 396,1
227		Пр. 2 ¹ ; C1	5-[5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-4-(3-метоксіязетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	¹ Н ЯМР (500 Мгц, CDCl ₃), характеристичні піки: 2,64 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 7,33 (AB кuartет, <i>J</i> _{AB} =8,5 Гц, $\Delta\nu_{AB}$ =22,5 Гц, 4H), 7,66 (с, 1H), 7,81 (с, 1H); 410,6

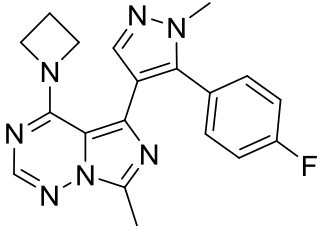
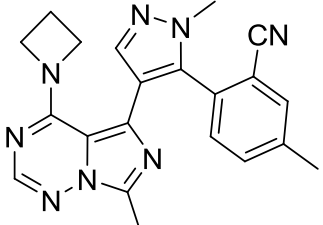
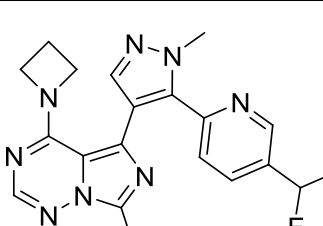
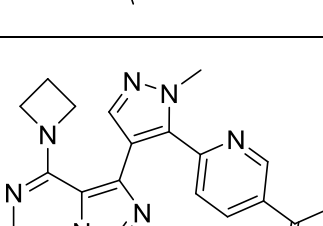
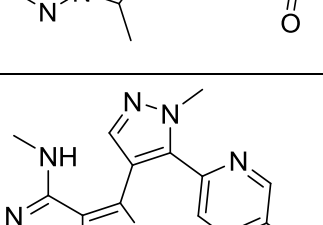
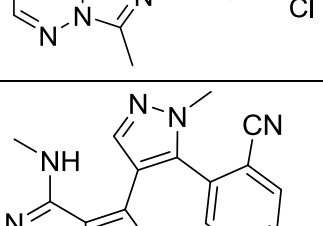
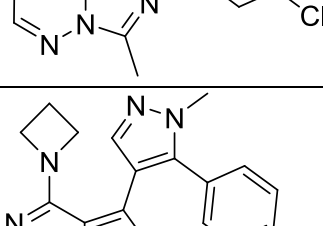
228		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3-метоксіязетидин-1-іл)-5-[5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃), характеристичні піки: 2,65 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,90 (с, 3H), 4,09-4,12 (м, 1H), 6,88 (ш д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26-7,28 (м, 2H), передбачається, що частково прихований піком розчинника), 7,65 (с, 1H), 7,79 (с, 1H); 406,6
229		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3-метоксіязетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	Характеристичні піки: 2,34 (с, 3H), 2,64 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 7,15-7,24 (м, 4H), 7,65 (с, 1H), 7,78 (с, 1H); 390,6
330		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3-метоксіязетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(5-метилпіридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	Характеристичні піки: 2,33 (ш с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 4,11 (с, 3H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 8,51-8,52 (м, 1H); 391,6
331		Пр. 2 ¹ ; C1	5-[5-(4-бром-феніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-4-(3-метоксіязетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	Характеристичні піки: 2,64 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 7,24 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,81 (с, 1H); 454,6
332		Пр. 2 ¹ ; C1	4-(3-метоксіязетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	Характеристичні піки: 2,65 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 3,93 (с, 3H), 4,10-4,13 (м, 1H), 7,52 (ш д, J=8 Гц, 2H), 7,64 (ш д, J=8 Гц, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,82 (с, 1H); 444,6
333		Пр. 8 ² ; C4	N, 7-диметил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): 2,36 (с, 3H), 2,63 (с, 3H), 2,89 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,93 (с, 3H), 5,40-5,45 (м, 1H), 7,20 (ш АВ кватет, J _{AB} =8,3 Гц, Δν _{AB} =18,3 Гц, 4H), 7,72 (с, 1H), 7,84 (с, 1H); 334,5

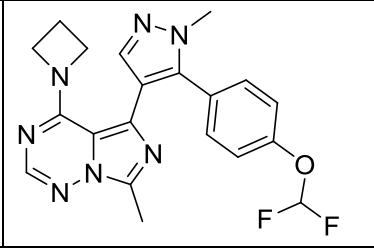
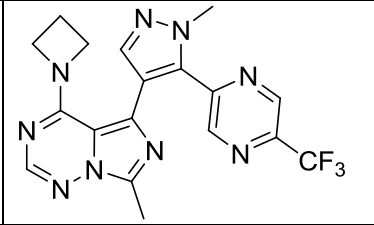
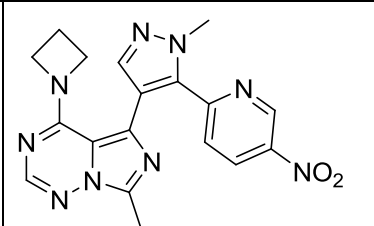
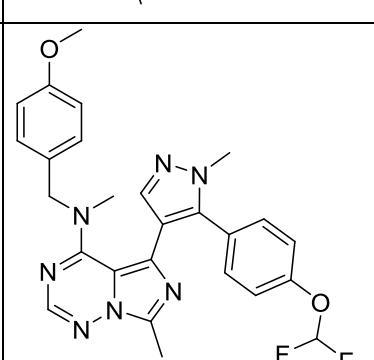
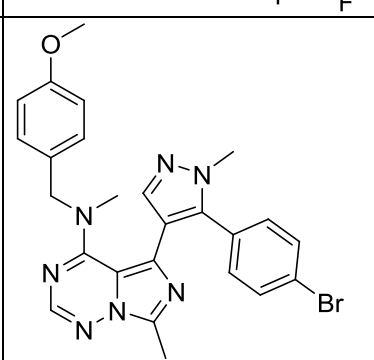
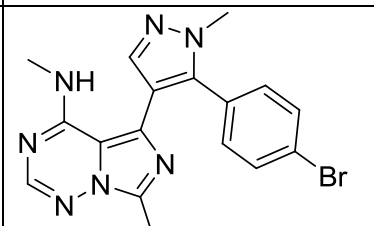
334		Пр. 10; C3	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-хлор-2-флуорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 2,23-2,32 (м, 2Н), 2,56 (с, 3Н), 3,6-4,3 (дуже ш м, 4Н), 3,85 (д, J=1,4 Гц, 3Н), 7,19-7,27 (м, 2Н), 7,37 (дд, J=10,2, 1,8 Гц, 1Н), 7,73 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н); 398,4, 400,4
335		Пр. 10; C3	5-[5-(4-хлор-2-флуорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N,7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 2,55 (с, 3Н), 2,90 (с, 3Н), 3,85 (д, J=1,2 Гц, 3Н), 7,18-7,25 (м, 2Н), 7,35 (дд, J=10,2 Гц, 1Н), 7,77 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н); 372,4
336		Пр. 10 ³ ; C3	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(2-флуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 2,22-2,31 (м, 2Н), 2,56 (с, 3Н), 3,6-3,9 (дуже ш м, 2Н), 3,78 (с, 3Н), 3,82 (ш с, 3Н), 4,0-4,3 (дуже ш м, 2Н), 6,71 (дд, J=8,6, 2,4 Гц, 1Н), 6,82 (дд, J=12,4, 2,4 Гц, 1Н), 7,09 (дд, J=8,6, 8,5 Гц, 1Н), 7,69 (с, 1Н), 7,71 (с, 1Н); 394,3
337		Пр. 8 ² ; C4	5-[5-(3-флуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N,7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	2,63 (с, 3Н), 2,97 (д, J=5,0 Гц, 3Н), 3,90 (с, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 5,46-5,51 (м, 1Н), 6,96 (дд, J=8,7, 8,5 Гц, 1Н), 7,08-7,15 (м, 2Н), 7,70 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н); 368,2
338		Пр. 8 ² ; C4	5-[5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N,7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	2,61 (с, 3Н), 2,97 (д, J=5,0 Гц, 3Н), 3,93 (с, 3Н), 5,45-5,51 (м, 1Н), 7,33 (АВ кватет, J _{AB} =8,8 Гц, Δν _{AB} =22,4 Гц, 4Н), 7,70 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н); 354,0
339		Пр. 11; C7	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(3-флуор-5-метилпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,19-2,28 (м, 2Н), 2,38 (ш с, 3Н), 2,59 (с, 3Н), 3,8-4,1 (ш м, 4Н), 3,97 (с, 3Н), 7,15 (ш д, J=10 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н), 8,34-8,36 (м, 1Н); 379,2
440		Пр. 8 ² ; C4	5-[5-(4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N,7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	2,63 (с, 3Н), 2,90 (д, J=5,0 Гц, 3Н), 3,81 (с, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 5,42-5,49 (м, 1Н), 6,90 (ш д, J=8,9 Гц, 2Н), 7,26 (ш д, J=8,9 Гц, 2Н), 7,71 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н); 350,1

441		Пр. 11; C4	5-[5-(3-флуор-5-метилпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N, 7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	2,39 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,95 (д, J=5,1 Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,87-5,93 (м, 1H), 7,21 (ш д, J=10 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,34 (ш с, 1H); 353,1
442		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-{5-[3-хлор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,24-2,31 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,95-4,07 (ш м, 4H), 7,77 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,92 (ш д, J=1,7 Гц, 1H), 8,89-8,91 (м, 1H); 449,0
443		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-{5-[3-флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,22-2,31 (м, 2H), 2,58 (с, 3H), 3,86-4,08 (ш м, 4H), 4,03 (с, 3H), 7,59 (дд, J=9,0, 1,4 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,83 (ш с, 1H); 433,1
444		Пр. 8 ² ; C4	5-[5-(4-метокси-2-метилфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N, 7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	¹ H ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): 2,03 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 2,99 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,73 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 5,52-5,57 (м, 1H), 6,74-6,78 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,3 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,85 (с, 1H); 364,1
445		Пр. 8 ² ; C4	5-[5-(2-флуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N, 7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	2,63 (с, 3H), 2,94 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,80 (с, 3H), 3,84 (д, J=1,5 Гц, 3H), 5,44-5,51 (м, 1H), 6,64 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=11,9, 2,4 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,6, 8,6 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,82 (с, 1H); 368,2
446		Пр. 8 ² ; C4	5-[5-(2,3-дифлуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N, 7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	2,63 (с, 3H), 2,98 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,86 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,43-5,49 (м, 1H), 6,71 (ддд, J=8,7, 7,6, 1,8 Гц, 1H), 6,95 (ддд, J=8,8, 7,6, 2,4 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,85 (с, 1H); 386,2
447		Спосіб А; C4	N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметокси)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-4-амін	2,62 (с, 3H), 2,98 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,95 (с, 3H), 5,44-5,51 (м, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,44 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,71 (с, 1H), 7,89 (с, 1H); 404,1

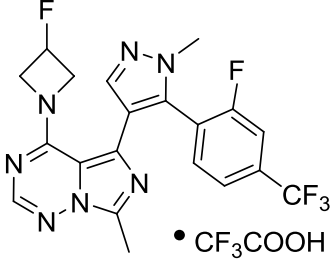
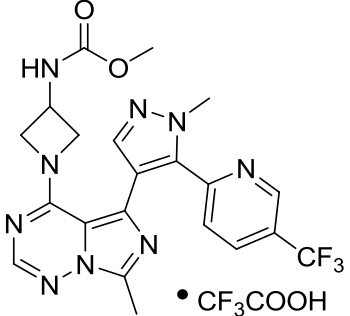
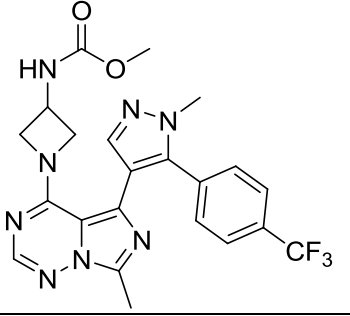
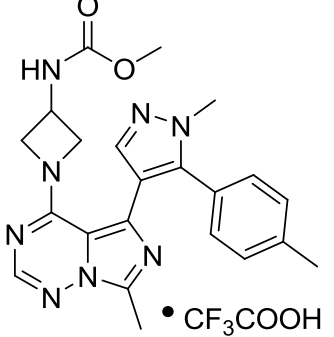
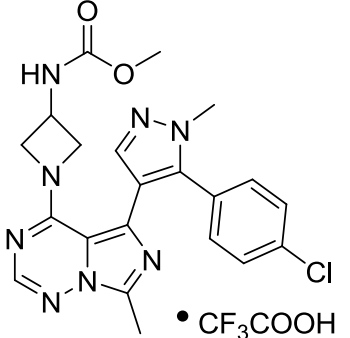
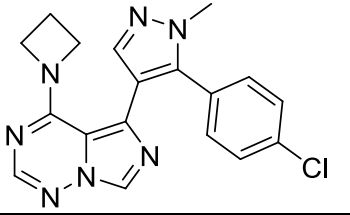
448		Пр. 7; С1 ⁴	5-[5-(4-флуорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-N,7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-4-амін	¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): 2,63 (с, 3Н), 2,97 (д, J=5,1 Гц, 3Н), 3,92 (с, 3Н), 5,46-5,53 (м, 1Н), 7,09 (дд, J=8,7, 8,6 Гц, 2Н), 7,34 (ш дд, J=8,8, 5,3 Гц, 2Н), 7,71 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н); 338,1
449		Спосіб В; С7	4-(азетидин-1-іл)-5-{5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 2,24-2,33 (м, 2Н), 2,57 (с, 3Н), 3,6-3,9 (дуже ш м, 2Н), 3,93 (с, 3Н), 3,9-4,2 (дуже ш м, 2Н), 6,76 (т, J=56,1 Гц, 1Н), 7,53 (ш АВ кuartет, J _{AB} =8 Гц, Δν _{AB} =32 Гц, 4Н), 7,71 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н); 396,5
550		Пр. 2; С2	4-(азетидин-1-іл)-5-{5-[3-хлор-4-метилфеніл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин	¹ Н ЯМР (500 МГц, CDCl ₃): 2,21-2,30 (м, 2Н), 2,35 (с, 3Н), 2,62 (с, 3Н), 3,4-4,3 (дуже ш м, 4Н), 3,89 (с, 3Н), 7,14 (дд, J=7,8, 1,7 Гц, 1Н), 7,20 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,63 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н); 394,1
551		Пр. 8 ^{5,6} ; С7	2-{4-[4-(азетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин-5-іл]-1-метил-1Н-піразол-5-іл}-5-(трифлуорметил)бензонітрил	2,27-2,35 (м, 2Н), 2,59 (с, 3Н), 3,91 (с, 3Н), 3,9-4,1 (ш м, 4Н), 7,72 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,85-7,88 (м, 2Н), 7,99 (ш с, 1Н); 439,1
552		Спосіб А; С3	4-(3-флуоразетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин	2,71 (с, 3Н), 3,8-4,0 (ш м, 2Н), 3,93 (с, 3Н), 4,0-4,3 (ш м, 2Н), 5,13-5,33 (м, J _{HF} =57,0 Гц, 1Н), 7,62 (АВ кuartет, J _{AB} =8,1 Гц, Δν _{AB} =35,7 Гц, 4Н), 7,70 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н); ГХ-МС m/z 431 (М)
553		Пр. 8; С3	4-(3-флуоразетидин-1-іл)-5-{5-[2-метокси-4-(трифлуорметил)феніл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]тріазин	2,64 (с, 3Н), 3,78 (с, 3Н), 3,89 (ш с, 3Н), 3,9-4,5 (дуже ш м, 4Н), 5,11-5,31 (м, J _{HF} =57,3 Гц, 1Н), 7,16 (ш с, 1Н), 7,18 (ш д, J=8 Гц, 1Н), 7,41 (ш д, J=8 Гц, 1Н), 7,67 (с, 1Н), 7,79 (с, 1Н); 462,2

554		Пр. 8; C3	5-[5-(2-хлор-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-4-(3-флуоразетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	Характеристичні піки: 2,95 (ш с, 3Н), 3,80 (с, 3Н), 3,83 (с, 3Н), 3,9-4,7 (дуже ш м, 4Н), 5,16-5,38 (м, $J_{HF}=56$ Гц, 1Н), 6,96-7,02 (м, 2Н), 7,70 (с, 1Н), 8,01 (с, 1Н); 428,1
555		Спосіб А; C7	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(2,3-дифлуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,21-2,30 (м, 2Н), 2,63 (с, 3Н), 3,4-4,4 (дуже ш м, 4Н), 3,84 (д, $J=1,6$ Гц, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 6,68 (ддд, $J=8,8, 7,6, 1,8$ Гц, 1Н), 7,02 (ддд, $J=8,8, 7,6, 2,3$ Гц, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,77 (с, 1Н); 412,1
556		Спосіб А; C7	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(2,4-дифлуорфеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): 2,22-2,32 (м, 2Н), 2,55 (с, 3Н), 3,5-4,4 (дуже ш м, 4Н), 3,84 (д, $J=0,8$ Гц, 3Н), 6,97 (ддд, $J=8,4, 8,4, 2,3$ Гц, 1Н), 7,12 (ддд, $J=10,4, 9,1, 2,3$ Гц, 1Н), 7,25-7,32 (м, 1Н), 7,71 (с, 1Н), 7,74 (с, 1Н); 382,2
557		Пр. 8; C7	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(2-хлор-4-метоксифеніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	2,20-2,29 (м, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 3,6-4,3 (ш м, 4Н), 3,78 (с, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 6,77 (дд, $J=8,6, 2,6$ Гц, 1Н), 6,96 (д, $J=2,5$ Гц, 1Н), 7,39 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,76 (с, 1Н); $XIAT m/z$ 410,3, 412,4 ($M+1$)
558		Пр. 8; C7	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(2-метокси-4-(трифлуорметил)феніл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин	Характеристичні піки: 2,28-2,48 (ш м, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 3,75 (с, 3Н), 3,83-3,93 (ш м, 2Н), 3,90 (с, 3Н), 4,47-4,55 (м, 2Н), 7,18 (ш с, 1Н), 7,37 (ш д, $J=8$ Гц, 1Н), 7,70 (с, 1Н), 7,96 (с, 1Н); 444,1
559		Пр. 8 ^{5,7} ; C7	2-{4-[4-(азетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл]-1-метил-1Н-піразол-5-іл}-5-хлорбензонітрил	2,26-2,35 (м, 2Н), 2,60 (с, 3Н), 3,84-4,20 (ш м, 4Н), 3,89 (с, 3Н), 7,58 (ш с, 2Н), 7,70-7,72 (м, 2Н), 7,80 (с, 1Н); 405,1
660		Пр. 8 ^{5,6} ; C4	2-{1-метил-4-[7-метил-4-(метиламіно)імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]триазин-5-іл]-1Н-піразол-5-іл}-5-(трифлуорметил)бензонітрил	2,54 (с, 3Н), 3,07 (д, $J=5,0$ Гц, 3Н), 3,89 (с, 3Н), 5,56-5,62 (м, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,82 (ш д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,90 (с, 1Н), 7,92 (ш дд, $J=8,2, 1,3$ Гц, 1Н), 7,95 (ш с,

				1H); 413,1
661		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-флуорфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- \bar{f}][1,2,4]триазин	2,20-2,29 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 3,4-4,3 (дуже ш м, 4H), 3,89 (с, 3H), 7,06 (дд, J=8,7, 8,7 Гц, 2H), 7,36 (ш дд, J=8,7, 5,3 Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,79 (с, 1H); 364,1
662		Пр. 2 ⁸ ; C2	2-{4-[4-(азетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1- \bar{f}][1,2,4]триазин-5-іл]-1-метил-1H-піразол-5-іл}-5-метилбензонітрил	2,24-2,35 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,59 (с, 3H), 3,7-4,2 (дуже ш м, 4H), 3,88 (с, 3H), 7,36 (ш дд, J=8,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,76 (с, 1H); 385,2
663		Пр. 2 ⁹ ; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-{5-[5-(дифлуорметил)-піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- \bar{f}][1,2,4]триазин	2,14-2,25 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,4-3,8 (ш м, 2H), 3,8-4,3 (ш м, 2H), 4,16 (с, 3H), 6,71 (т, J=55,8 Гц, 1H), 7,55 (ш д, J=8 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,71 (ш д, J=8 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,83 (ш с, 1H); 397,2
664		Пр. 2 ¹⁰ ; C2	1-(6-{4-[4-(азетидин-1-іл)-7-метилімідазо[5,1- \bar{f}][1,2,4]триазин-5-іл]-1-метил-1H-піразол-5-іл}піридин-3-іл)етанон	2,15-2,24 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,69 (с, 3H), 3,4-3,8 (дуже ш м, 2H), 3,8-4,3 (дуже ш м, 2H), 4,18 (с, 3H), 7,51 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 9,22 (ш д, J=2,2 Гц, 1H); 389,3
665		Пр. 7; C6	5-[5-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-N,7-диметилімідазо[5,1- \bar{f}][1,2,4]триазин-4-амін	2,68 (с, 3H), 2,92 (д, J=5,0 Гц, 3H), 4,13 (с, 3H), 5,46-5,52 (м, 1H), 7,46 (дд, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,4, 2,5 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,66 (дд, J=2,5, 0,7 Гц, 1H); 355,1
666		Пр. 8 ^{5,7} ; C4	5-хлор-2-{1-метил-4-[7-метил-4-(метиламіно)імідазо[5,1- \bar{f}][1,2,4]триазин-5-іл]-1H-піразол-5-іл}бензонітрил	2,56 (с, 3H), 3,05 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,87 (с, 3H), 5,54-5,60 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,89 (с, 1H); 379,1
667		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-бромфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- \bar{f}][1,2,4]триазин	2,19-2,28 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 3,1-4,3 (дуже ш м, 4H), 3,88 (с, 3H), 7,25 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,78 (с, 1H); 426,1

668		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-5-{5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	2,19-2,28 (м, 2H), 2,62 (с, 3H), 3,3-4,4 (дуже ш м, 4H), 3,89 (с, 3H), 6,51 (т, J=73,4 Гц, 1H), 7,11 (ш д, J=8,7 Гц, 2H), 7,39 (ш д, J=8,7 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,78 (с, 1H); 412,2
669		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піразин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	2,18-2,27 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 3,4-4,2 (дуже ш м, 4H), 4,21 (с, 3H), 7,68 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 8,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 9,00 (д, J=1,2 Гц, 1H); 416,2
770		Пр. 2; C2	4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(5-нітропіридин-2-іл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин	2,18-2,26 (м, 2H), 2,70 (с, 3H), 3,3-4,3 (дуже ш м, 4H), 4,21 (с, 3H), 7,67 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,34 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 9,50 (дд, J=2,6, 0,7 Гц, 1H); 392,2
771		Пр. 7; C6	5-{5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл}-N-(4-метоксибензил)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	2,66 (с, 6H), 3,75 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 4,46 (ш с, 2H), 6,51 (т, J=73,4 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,97 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,08 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,80 (с, 1H); 506,4
772		Пр. 7; C6	5-[5-(4-бромфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-N-(4-метоксибензил)-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	2,67 (с, 6H), 3,78 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 4,48 (с, 2H), 6,80 (д, J=7 Гц, 2H), 6,98 (д, J=8 Гц, 2H), 7,14 (д, J=7 Гц, 2H), 7,47 (д, J=7 Гц, 2H), 7,67 (с, 1H), 7,84 (с, 1H); 520,2
773		Пр. 7; Пр. 72	5-[5-(4-бромфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-N, 7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін	2,60 (с, 3H), 2,95 (д, J=4,9 Гц, 3H), 3,91 (с, 3H), 5,42-5,50 (м, 1H), 7,24 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,69 (с, 1H), 7,86 (с, 1H); 400,1

774		Пр. 7; Пр. 71	5-{5-[4-(difluорметокси)феніл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-N, 7-диметилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	2,61 (с, 3H), 2,96 (д, J=5,0 Гц, 3H), 3,92 (с, 3H), 5,43-5,50 (с, 1H), 6,53 (т, J=73,4 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,86 (с, 1H); 386,2
775		Спосіб В; Пр. 64	4-(азетидин-1-іл)-5-{5-[5-(1,1-дифлуоретил)-піридин-2-іл]-1-метил-1Н-піразол-4-іл}-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	1,96 (т, J=18,2 Гц, 3H), 2,16-2,25 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,4-3,9 (ш м, 2H), 3,9-4,3 (ш м, 2H), 4,16 (с, 3H), 7,54 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,69 (ш д, J=8,2 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,83-8,85 (м, 1H); 411,2
776		Пр. 8 ^{5,11} ; C4	5-метил-2-{1-метил-4-[7-метил-4-(метиламіно)-імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-5-іл]-1Н-піразол-5-іл}бензонітрил	2,42 (с, 3H), 2,57 (с, 3H), 3,04 (д, J=5,1 Гц, 3H), 3,86 (с, 3H), 5,55-5,61 (м, 1H), 7,44 (ш с, 2H), 7,51 (ш с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,87 (с, 1H); 359,1
777		Примітка 12; Пр. 70	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(5-бромпіридин-2-іл)-1-метил-1Н-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	2,16-2,25 (м, 2H), 2,69 (с, 3H), 3,4-3,8 (дуже ш м, 2H), 3,8-4,3 (дуже ш м, 2H), 4,12 (с, 3H), 7,35 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,69 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,3 Гц, 1H); 427,2
778		Пр. 7; C6	N, 7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піразин-2-іл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін	2,66 (с, 3H), 3,02 (д, J=5,0 Гц, 3H), 4,23 (с, 3H), 5,48-5,54 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,99-9,01 (м, 2H); 390,1
779		Пр. 12 ¹⁴ ; C3	N, N,7-триметил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин-4-амін, трифлуорацетат salt	2,34 ¹⁵ ; 402,3
880		Пр. 12 ^{5,6,14} , C3	4-(3-флуоразетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[2-метил-4-(трифлуорметил)феніл]-1Н-піразол-4-іл}імідазо[5,1- <i>f</i>][1,2,4]тріазин	2,61 ¹⁵ ; 446,3

881		Пр. 12 ¹⁴ ; C3	4-(3-флуоразетидин-1-іл)-5- {5-[2-флуор-4-(трифлуор- метил)феніл]-1-метил-1Н- піразол-4-іл}-7-метил- імідазо[5,1-ф][1,2,4]триазин, трифлуорацетатна сіль	2,53 ¹⁵ ; 450,3
882		Пр. 2; C1 ^{13,14}	метил [1-(7-метил-5-{1- метил-5-[5- (трифлуорметил)піридин-2- іл]-1Н-піразол-4- іл}імідазо[5,1- ф][1,2,4]триазин-4- іл)азетидин-3-іл]карбамат, трифлуорацетатна сіль	2,14 ¹⁵ ; 488,3
883		Пр. 82; C1	метил [1-(7-метил-5-{1- метил-5-[4-(трифлуор- метил)феніл]-1Н-піразол-4- іл}імідазо[5,1- ф][1,2,4]триазин-4- іл)азетидин-3-іл]карбамат	¹ Н ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): 2,57 (с, 3Н), 3,4-4,6 (дуже ш м, 4Н), 3,63 (с, 3Н), 3,94 (с, 3Н), 4,29-4,39 (м, 1Н), 7,59 (ш д, J=8 Гц, 2Н), 7,70 (ш д, J=8 Гц, 2Н), 7,71 (с, 1Н) 7,75 (с, 1Н); 487,2
884		Пр. 82 ¹⁴ ; C1	метил (1-{7-метил-5-[1- метил-5-(4-метилфеніл)-1Н- піразол-4-іл]імідазо[5,1- ф][1,2,4]триазин-4- іл}азетидин-3-іл)карбамат, трифлуорацетатна сіль	2,05 ¹⁵ ; 433,4
885		Пр. 82 ¹⁴ ; C1	метил (1-{5-[5-(4- хлорфеніл)-1-метил-1Н- піразол-4-іл]-7- метилімідазо[5,1- ф][1,2,4]триазин-4- іл}азетидин-3-іл)карбамат, трифлуорацетатна сіль	2,16 ¹⁵ ; 453,3, 455,3
886		Пр. 12 ¹⁴ ; C8	4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4- хлорфеніл)-1-метил-1Н- піразол-4-іл]імідазо[5,1- ф][1,2,4]триазин	2,21 ¹⁵ ; 366,0, 368,0

1. Паладію(II) ацетат застосовували замість димеру алілпаладію(II) хлориду.

2. В даному випадку, три(дибензиліденацетон)дипаладію(0) та трициклогексилфосфін застосовували замість тетра(трифенілфосфін)паладію(0), та реакцію проводили у водному 1,4-діоксані.

3. Проміжний 5-[5-(2-флуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он перетворювали в 4-хлор-5-[5-(2-флуор-4-метоксифеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин за допомогою оксихлориду фосфору; реакція з азетидином відповідно до загальної методики для одержання C2 в прикладі 4 давала продукт.

4. C1 перетворювали в N, 7-диметил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін, застосовуючи загальну методику для одержання C4 в прикладі 3. Реакція з біс(триметилсиліл)амідом літію та ди-трет-бутилдикарбонатом давала трет-бутил метил[7-метил-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іл]карбамат, який перетворювали в продукт відповідно до методики з прикладу 7.

5. Купруму (I) хлорид (1 еквівалент) та калію бромід (1 еквівалент) додавали до реакції Судзукі, яку проводили в 1,2-диметоксітані.

6. В даному випадку, реакцію проводили з похідною 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-ілу, а не з бороною кислотою.

7. В даному одержанні застосовували 5-хлор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил, який одержували з 2-бром-5-хлорбензонітрилу, застосовуючи загальний спосіб одержання C5 в прикладі 6.

8. Необхідний арилбромід одержували з 2-бром-5-метилбензойної кислоти шляхом перетворення карбонової кислоти в ціано групу.

9. Необхідний піридилбромід одержували з 6-бромнікотинальдегіду шляхом обробки трифлуориду (діетиламіно)сульфуру.

10. Синтез виконували з 2-бром-5-(2-метил-1,3-діоксолан-2-іл)піридином, який можуть одержувати як описано M. Hatanaka et al., Bioorg. Med. Chem. 2005, 13, 6763-6770.

11. В даному одержанні застосовували 5-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензонітрил, який одержували з 2-бром-5-метилбензонітрилу, застосовуючи загальний спосіб протягом одержання C5 в прикладі 6.

12. Сполуку з прикладу 70 гідрогенезували над паладієм на вугіллі, та одержаний в результаті анілін піддавали реакції Зандмейера, застосовуючи трет-бутильнітрил та купруму (II) броміду.

13. 1-(Дифенілметил)азетидин-3-амін піддавали реакції з метилхлорформіатом, з наступним гідрогенуванням над гідроксидом паладію, одержуючи необхідний амінний реагент.

14. Кінцеву сполуку чистили, застосовуючи один з наступних способів: а) ВЕРХ з оберненою фазою; Колонка: Waters Sunfire C18, 19 × 100 мм, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,05 % трифлуороцтова кислота у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,05 % трифлуороцтова кислота в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: 5 % - 100 % В; б) ВЕРХ з тоберненою фазою; Колонка: Waters XBridge C18, 19 × 100 мм, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,03 % гідроксид амонію у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,03 % гідроксид амонію в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: 15 % - 100 % В.

15. Умови ВЕРХ: Колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; Рухома фаза А: 0,05 % трифлуороцтова кислота у воді (об./об.); Рухома фаза В: 0,05 % трифлуороцтова кислота в ацетонітрилі (об./об.); Градієнт: лінійний, 5 % - 95 % В понад 4,0 хвилини; швидкість потоку: 2 мл/хвилину.

Таблиця 2

Номер Пр.	PDE2-A3 IC ₅₀ ; Середнє геометричне з 2-5 визначень, якщо не зазначене інше (нМ)	Номер Пр.	PDE2-A3 IC ₅₀ ; Середнє геометричне з 2-5 визначень, якщо не зазначене інше (нМ)
1	1,31	44	3,47
2	1,61	45	18,3 ^a
3	1,25 ^b	46	16,9
4	1,26	47	3,34
5	8,19 ^b	48	30,0

6	6,13 ^b	49	1,01
7	10,7 ^b	50	1,59
8	0,578	51	0,959
9	0,763	52	0,633
10	1,30	53	2,01
11	9,21	54	1,69
12	2,68	55	1,08
13	0,303	56	7,55
14	1,25	57	0,761
15	0,517	58	1,30
16	322 ^a	59	3,81
17	2,33 ^b	60	4,28
18	11,6	61	15,4
19	1,47	62	2,24
20	10,5 ^a	63	5,00
21	37,2 ^a	64	60,7 ^a
22	112	65	42,0 ^a
23	289	66	21,8
24	9,11 ^a	67	1,02
25	10,6 ^a	68	1,18
26	5,95 ^a	69	7,00
27	91,3 ^a	70	96,7 ^a
28	71,9 ^a	71	96,6 ^a
29	251 ^a	72	108 ^a
30	260 ^a	73	4,91
31	29,8 ^a	74	21,6 ^a
32	7,89	75	1,55
33	17,3	76	89,6 ^a
34	1,00	77	6,30
35	20,1 ^a	78	26,8 ^a
36	0,825	79	2,30
37	37,2 ^a	80	2,77
38	23,4	81	1,08
39	13,7	82	5,45
40	13,6 ^b	83	0,975
41	67,2	84	4,59
42	7,89	85	2,89
43	1,32	86	66,1 ^a

а) Одне визначення

б) Значення представляє собою середнє геометричне з 6-13 IC₅₀ визначень.

Біологічні дослідження та дані

5 Сполуки формули I (та Формул Ia-Ix) є корисними для модулювання або інгібування активності PDE2. Певні сполуки за винаходом є селективними модуляторами або інгібіторами PDE2 по відношенню до інших підтипів PDE рецепторів. Відповідно, дані сполуки за винаходом є корисними для попередження та/або лікування захворювань або станів центральної нервової системи, таких як когнітивні розлади, шизофренія та деменція у ссавців, переважно людини.

10 Термін "інгібування PDE 2", як використано в даному документі, означає попередження або терапевтично значне зниження активності PDE2. Кваліфікований фахівець в даній галузі легко зможе визначити яка сполука інгібує активність PDE2. Наприклад, дослідження, які можуть безперешкодно бути застосовані з метою оцінки інгібування PDE2, можуть бути знайдені в опублікованій заявці на патент США No. 2006/0154931 (USSN 11/326,221), яка опублікована 13
15 липня 2006, та яка включена в даний документ як посилання в повному об'ємі. Як правило, вважається, що речовина ефективно інгібує активність PDE2, якщо вона має IC₅₀ менший ніж або близько 10 мкМ, переважно менше ніж або близько 0,1 мкМ.

20 "Селективний PDE2 інгібітор" може бути ідентифікований, наприклад, шляхом порівняння здатності речовини інгібувати активність PDE2 до її здатності інгібувати ферменти PDE з інших родин PDE. Наприклад, речовина може бути оцінена на її здатність інгібувати активність PDE2, а також активності PDE1A, PDE1B, PDE1C, PDE3A, PDE3B, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D,

PDE5, PDE6, PDE7, PDE8, PDE9, PDE10 та PDE11. В одному втіленні, селективний інгібітор PDE2 є сполукою за винаходом, що має K_i для інгібування PDE2, який є меншим ніж або близько однієї десятої K_i речовини, що показує інгібування будь-якого іншого фермента PDE. Іншими словами, сполука інгібує активність PDE2 до такого ж самого ступеню при концентрації

близько однієї десятої або менше ніж концентрація, що є необхідною для інгібування будь-якого іншого фермента PDE.

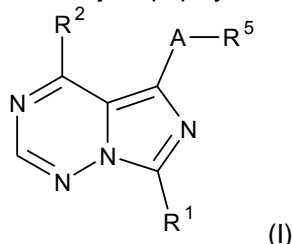
Вимірювання інгібування рекомбінантного PDE2A3 людини шляхом SPA технології

В представленому дослідженні, активність речовин, що аналізують, на ферменті PDE2A3 людини повної довжини визначали, застосовуючи [^3H]-цГМФ сцинтиляційний аналіз сближення (SPA), модифікований за інструкціями Amersham TRKQ7100 (GE Healthcare, USA). Протеїн PDE2A3 одержували з FLAG очистки sf21 клітин комарів, застосовуючи стандартні методики афінної очистки для даної мітки (анти-FLAG M2, Sigma Aldrich). Коротко кажучи, SPA аналіз виконували, використовуючи PDE SPA ітрії силікатні гранули (Perkin Elmer RPNQ0024), які переважно зв'язуються лінійним нуклеотидом, ГМФ, в порівнянні з циклічним нуклеотидом, цГМФ. ^3H -ГМФ продукт визначали, використовуючи Wallac MicroBeta сцинтиляційний лічильник. Час реакції вибирали по відношенню до кількості часу, за який 10-20 % речовини гідролізується під дією ферменту.

Дослідження перевіряли, застосовуючи PDE2-селективні, описані в літературі сполуки, еритро-9-(2-гідрокси-3-ноніл)аденін (EHNA) та BAY 60-7550 як контроль перед дослідженням представлених сполук за представленим винаходом (Podzuweit et al., Isozyme selective inhibition of cGMP-stimulated cyclic nucleotide phosphodiesterases by erythro-9-(2-гідрокси-3-ноніл) adenine, Cell Signal, 7(7):733-8, 1995, Boess et al., Inhibition of phosphodiesterase 2 increases neuronal cGMP, synaptic plasticity and memory performance, Neuropharmacology, 47(7):1081-92, 2004). Одержані значення IC_{50} знаходились в межах 3X літературних значень, 1,7 мкМ для EHNA та 4,66 мкМ для BAY 60-7550. Відповідні значення IC_{50} сполук для інгібування активностей PDE визначали за кривими концентрація-ефект за допомогою способів нелінійної регресії.

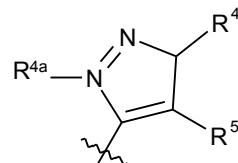
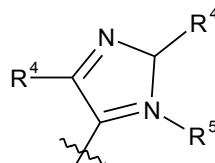
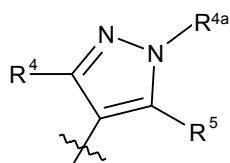
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули



або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

"-A-R⁵" є:



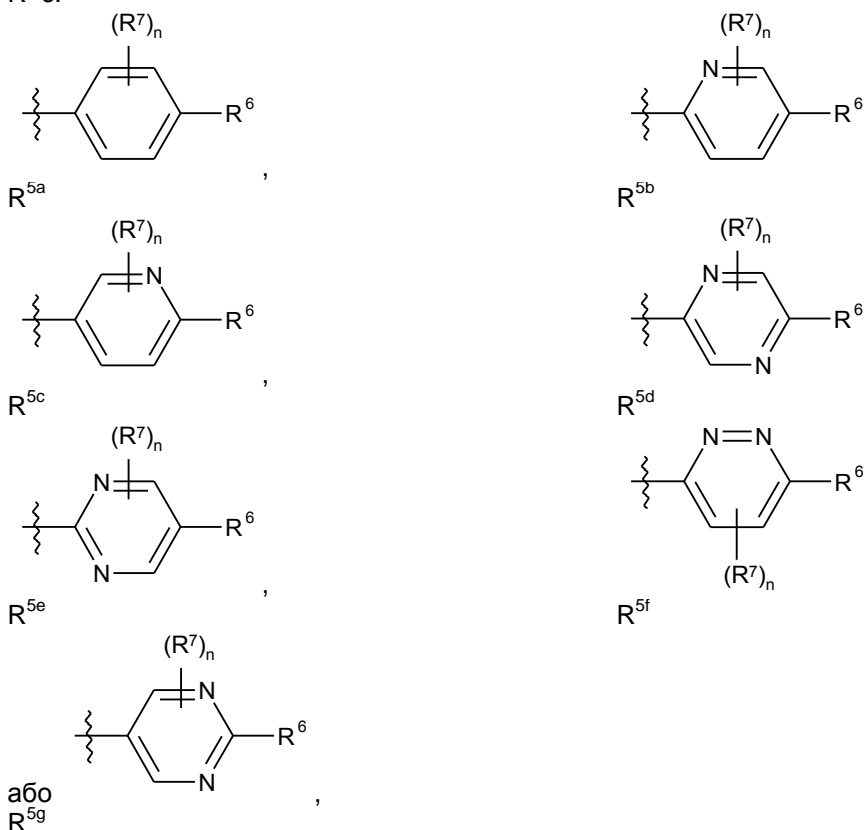
R^1 є незалежно вибраним з групи, що складається з гідрогену, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкенілу, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкінілу, $(\text{C}_3\text{-C}_{15})$ циклоалкілу, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл-OH, $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл-CN, $-\text{SF}_5$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CHF}_2$ та $-\text{CH}_2\text{F}$;

R^2 є незалежно вибраним з групи, що складається з $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл- R^9 , $-\text{NHR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл- R^9 , $-\text{OR}^8$, $(\text{C}_3\text{-C}_{15})$ циклоалкілу, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арилу, 3-14-членного гетероциклілу та 5-14-членного гетероарилу; де згаданий $(\text{C}_3\text{-C}_{15})$ циклоалкіл та 3-14-членний гетероцикліл необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксогрупи ($\text{O}=\text{}$); та де згадані $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл- R^9 , $-\text{NHR}^3$, $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл- R^9 , $-\text{OR}^8$, $(\text{C}_3\text{-C}_{15})$ циклоалкільний, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арильний, 3-14-членний гетероциклічний або 5-14-членний гетероарильний фрагменти необов'язково можуть бути заміщеними одним-трьма замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкілу, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, галогену та $-\text{CF}_3$;

кожен R^3 незалежно є вибраним з групи, що складається з $-(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкіл- R^9 , $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкеніл- R^9 , $-(\text{C}_2\text{-C}_6)$ алкініл- R^9 та $-(\text{C}_3\text{-C}_{15})$ циклоалкіл- R^9 , або, коли R^2 є $-\text{N}(\text{R}^3)_2$, обидва зі згаданих R^3 можуть

бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюючи 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить одну-дві оксогрупи (O=) та необов'язково заміщене одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з гідрогену, флуору, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)алкілу, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -O-(C=O)-R⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-N(R⁸)₂, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, 3-14-членного гетероциклілу та 5-14-членного гетероарилу; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл та 3-14-членний гетероцикліл необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксогрупи (O=); кожен R⁴ є незалежно вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F та (C₃-C₁₅)циклоалкілу; кожен R^{4a} є незалежно вибраним з групи, що складається з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₄)алкінілу, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F та (C₃-C₁₅)циклоалкілу;

R⁵ є:



де n є 0, 1, 2, 3 або 4;

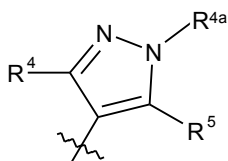
кожен R⁶ є незалежно вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, (C₁-C₆)алкілу, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)алкілу, -SF₅, -CN, -(C₁-C₆)алкіл-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, 3-14-членного гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу та 5-14-членного гетероарилу; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл та 3-14-членний гетероцикліл необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксогрупи (O=); кожен R⁷ є незалежно вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₄)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -O-(C₁-C₆)алкілу та (C₃-C₁₅)циклоалкілу; кожен R⁸ скрізь, де зустрічається, є незалежно вибраним з групи, що складається з гідрогену, (C₁-C₆)алкілу, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, -CF₃ та -CHF₂;

кожен R⁹ є незалежно вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂-(C₁-C₆)алкілу, -CN, -(C₁-C₆)алкілу-CN, -NO₂, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, 3-14-членного гетероциклілу, (C₆-C₁₀)арилу та 5-14-членного гетероарилу, де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл та 3-14-членний гетероцикліл

необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-дві оксогрупи (O=); та кожен зі згаданих (C₃-C₁₅)циклоалкільного, 3-14-членного гетероциклічного, (C₆-C₁₀)арильного та 5-14-членного гетероарильного фрагментів необов'язково може бути заміщений одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкокси, галогену та -CF₃.

5 2. Сполука за пунктом 1, або її фармацевтично прийнятна сіль, де:

"-A-R⁵" є:



A1R⁵

R¹ є -(C₁-C₆)алкілом;

R²-NHR³ або -N(R³)₂;

10 кожен R³ незалежно є вибраним з групи, що складається з -(C₁-C₆)алкіл-R⁹, -(C₂-C₆)алкеніл-R⁹, -(C₂-C₆)алкініл-R⁹ та -(C₃-C₁₅)циклоалкіл-R⁹; або, коли R² є -N(R³)₂, обидва зі згаданих R³ можуть бути взяті разом з атомом нітрогену, до якого вони приєднані, утворюючи 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке необов'язково містить одну або дві оксогрупи (O=); та необов'язково може бути заміщеним одним-трьома замісниками, незалежно вибраними з групи, що

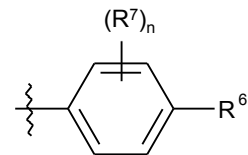
15 складається з гідрогену, флуору, -CN, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -OH, -O-(C₁-C₆)алкілу, NH₂, -NH-(C₁-C₆)алкілу, -N[(C₁-C₆)алкіл]₂, (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, -(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂-O-(C=O)-R⁸, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -SR⁸, -S(O)R⁸, -S(O)₂R⁸, -S(O)₂N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-R⁸, -NH-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NH-(C=O)-N(R⁸)₂, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-R⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-OR⁸, -N[(C₁-C₆)алкіл](C=O)-N(R⁸)₂, (C₃-C₁₅)циклоалкілу, (C₆-C₁₀)арилу, 3-14-членного гетероциклілу та 5-14-членного гетероарилу; де згаданий (C₃-C₁₅)циклоалкіл та 5-14-членний гетероарил необов'язково може містити один подвійний або потрійний зв'язок та одну-

20 дві оксогрупи (O=);

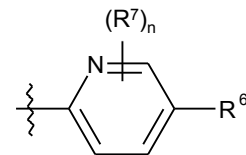
R⁴ є гідрогеном;

R^{4a} є (C₁-C₆)алкілом;

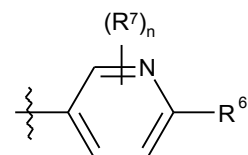
R⁵ є:



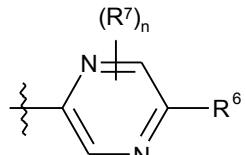
R^{5a}



R^{5b}



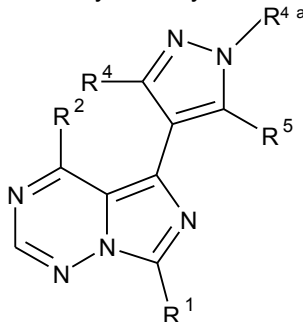
R^{5c}



або
R^{5d}

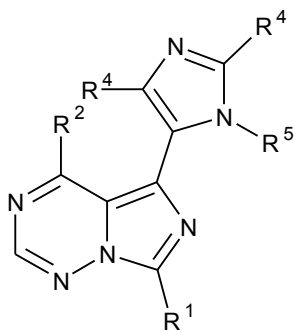
25 де n є 0, 1, 2, 3 або 4.

3. Сполука за пунктом 1, що має формулу Ia:



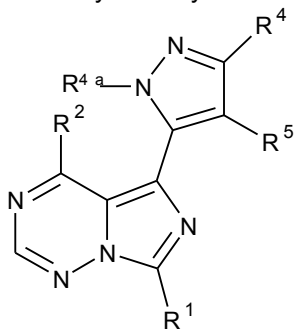
Ia.

4. Сполука за пунктом 1, що має формулу Ib:



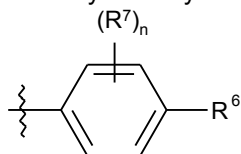
Ib.

5. Сполука за пунктом 1, що має формулу Ic:



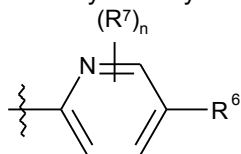
Ic.

6. Сполука за пунктом 1, де R⁵ є:

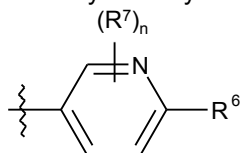


5

7. Сполука за пунктом 1, де R⁵ є:

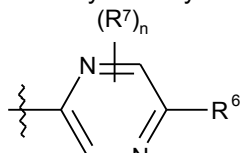


8. Сполука за пунктом 1, де R⁵ є:

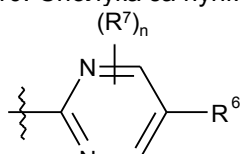


10

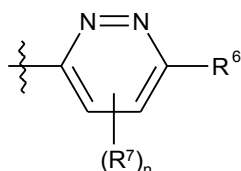
9. Сполука за пунктом 1, де R⁵ є:



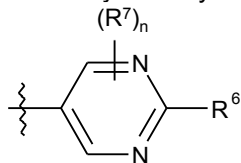
10. Сполука за пунктом 1, де R⁵ є:



11. Сполука за пунктом 1, де R⁵ є:



12. Сполука за пунктом 1, де R^5 є:



13. Сполука за пунктом 1, де R^2 є вибраним з групи, що складається з $-(C_1-C_6)$ алкіл- R^9 , $-NHR^3$, $-N(R^3)_2$, $-O-(C_1-C_6)$ алкіл- R^9 та $-OR^8$.

14. Сполука за пунктом 1, де R^2 є $-N(R^3)_2$ або $-NHR^3$.

15. Сполука за пунктом 1, де R^2 є (C_3-C_{15}) циклоалкілом, (C_6-C_{10}) арилом, 3-14-членним гетероциклілом або 5-14-членним гетероарилом; де згаданий (C_3-C_{15}) циклоалкіл та 3-14-членний гетероцикліл необов'язково може містити один або два подвійних або потрійних зв'язки та одну-три оксогрупи (O=).

16. Сполука за пунктом 1, де R^6 є вибраним з групи, що складається з гідрогену, галогену, $-CF_3$, $-CHF_2$ та $-CH_2F$.

17. Сполука за пунктом 1, де R^6 є вибраним з групи, що складається з $-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-SR^8$, $-S(O)R^8$, $-S(O)_2R^8$, NH_2 , $-NH-(C_1-C_6)$ алкілу, $-N[(C_1-C_6)алкіл]_2$, $-NH-(C=O)-R^8$, $-NH-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-N((C_1-C_6)алкіл)-(C=O)-R^8$ та $-N((C_1-C_6)алкіл)-(C=O)-OR^8$.

18. Сполука за пунктом 1, де R^6 є (C_1-C_6) алкілом або (C_3-C_{15}) циклоалкілом.

19. Сполука за пунктом 1, де R^6 є вибраним з групи, що складається з (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, 3-14-членного гетероциклілу, (C_6-C_{10}) арилу та 5-14-членного гетероарилу.

20. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, що включає:

4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-[1-метил-5-(4-метилфеніл)-1H-піразол-4-іл]імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-хлорфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(5-хлорпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

5-{5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-N,7-диметилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

7-метил-N-(d_3)метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

N,7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-[3-флуор-5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

N,7-диметил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметокси)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-[4-(дифлуорметил)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(3-флуоразетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[4-(трифлуорметил)феніл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-(4-бромфеніл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-(азетидин-1-іл)-5-[5-[4-(дифлуорметокси)феніл]-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-азетидин-1-іл-7-метил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

4-азетидин-1-іл-5-[5-(5-бромпіридин-2-іл)-1-метил-1H-піразол-4-іл]-7-метилімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин;

N,7-диметил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піразин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-амін;
або її фармацевтично прийнятна сіль.

21. Спосіб полегшення одного або більше симптомів когнітивного порушення, пов'язаного з шизофренією у людини, за яким згаданій людині вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі.
22. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятну сіль разом з фармацевтично прийнятним носієм.
23. 4-(Азетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин або його фармацевтично прийнятна сіль.
24. 4-(Азетидин-1-іл)-7-метил-5-{1-метил-5-[5-(трифлуорметил)піридин-2-іл]-1H-піразол-4-іл}імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин.
25. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким одним з пунктів 23 або 24 разом з фармацевтично прийнятним носієм.
26. Спосіб лікування мігрені, за яким: пацієнту, що цього потребує, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки формули I за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятної солі.

Комп'ютерна верстка І. Сковцова

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