



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110694** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/14 (2006.01)

C07D 241/00

A61K 31/498 (2006.01)

A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

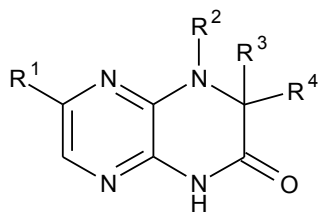
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2012 06300</p> <p>(22) Дата подання заявки: 22.10.2010</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2016</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/254,917, 61/328,480</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.10.2009, 27.04.2010</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US, US</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 27.08.2012, Бюл.№ 16</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2016, Бюл.№ 3</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ РСТ/US2010/053678, 22.10.2010</p>	<p>(72) Винахідник(и): Харріс Рой Л. (US), Сапієнза Джон (US), Шевлін Гразієлла (US), Папа Патрік (US), Лі Бренден Джингсі (US), Пакард Гаррік (US), Чжао Цзинцзин (US), Джокіл Патрік Ентоні (US), Мортенсен Дебора (US), Ріггс Дженніфер (US), Гамбоа Хуан Антоніо (US), Бошам Мері Джордж (US), Крейлейн Меттью Майкл (US), Котаре Мохіт Атул (US), Перрен-Нінковіч Софі (US), Пай Філіп (US), Ельснер Ян (US), Чоудхурі Анусуя (US), Леонг Уїлльям Вей-Хва (US)</p> <p>(73) Власник(и): СІГНАЛ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ЕЛЕЛСІ, 4550 Towne Centre Court, San Diego, CA 92121, United States of America (US)</p> <p>(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 5 424 311 A, 13.06.1995 US 2006/0142269 A1, 29.06.2006 US 6 031 105 A, 29.02.2000 WO 2008/051493 A2, 02.05.2008 WO 2010/062571 A1, 03.06.2010</p>
--	---

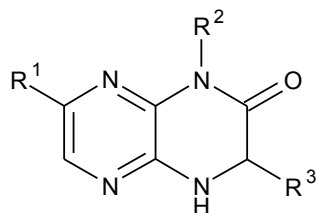
(54) СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ І ОЧИЩЕННЯ ГЕТЕРОАРИЛЬНИХ СПОЛУК

(57) Реферат:

UA 110694 C2



(I)



(II)

У винаході запропоновані способи одержання гетероарильних сполук наступної структури: формули (I) або формули (II); де R¹-R⁴ мають вказані в описі значення. Гетероарильні сполуки можна використовувати для лікування або профілактики раку, запальних станів, імунологічних станів, нейродегенеративних захворювань, діабету, ожиріння, неврологічних порушень, вікових захворювань або серцево-судинних станів.

ОПИС

Заявка, що розглядається, заявляє пріоритет відносно попередньої заявки США № 61/254917, поданої 26 жовтня 2009 р., і попередньої заявки США № 61/328480, поданої 27 квітня 2010 р., повний зміст кожної з яких включений в даний опис за допомогою посилання.

1. ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

У заявці запропоновані способи, які в основному стосуються галузі хімічного синтезу і очищення, і, більш конкретно, способів синтезу і/або очищення деяких гетероарильних сполук.

2. ВІДОМИЙ РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Зв'язок між аномальним фосфорилюванням білків і причиною або слідством захворювань була відома протягом більше 20 років. Відповідно, протеїнкінази стали дуже важливою групою досліджуваних лікарських засобів. Див. Cohen, Nature, 1:309-315 (2002). Різні інгібітори протеїнкіназ були використані в клініках при лікуванні широкого кола захворювань, таких як рак і хронічні запальні захворювання, включаючи діабет і удар. Див. Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001).

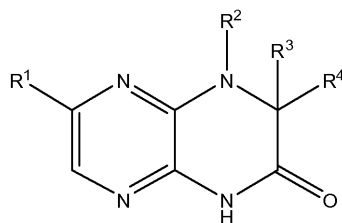
З'ясування складності каскадів реакцій протеїнкіназ і складності взаємовідношень і взаємодій серед і між різними протеїнкіназами і каскадами реакцій кіназ висуває на перший план важливість створення фармакологічних агентів, здатних діяти як модулятори, регулятори або інгібітори протеїнкіназ, які мають позитивну активність відносно численних кіназ або численних каскадів реакцій кіназ. Відповідно, залишається необхідність в нових модуляторах кіназ.

Білок, що іменується mTOR (мішень рапаміцину у ссавців), який також іменують FRAP, RAFT1 або RAPT1, являє собою 2549-амінокислотну Ser/Thr протеїнкіназу, яка, як було показано, є одним з найбільш важливих білків в каскаді реакцій mTOR/PI3K/Akt, що регулює ріст і проліферацію клітин. Georgakis and Younes Expert Rev. Anticancer Ther. 6(1): 131-140 (2006). mTOR існує в двох комплексах, mTORC1 і mTORC2. mTORC1 сприйнятливий до аналогів рапаміцину (таких як темсіролімус або еверолімус), а mTORC2 значною мірою несприйнятливий до рапаміцину. Деякі інгібітори mTOR були оцінені в клінічних випробуваннях (або знаходяться в процесі випробувань) відносно лікування раку. Теміролімус був перевірений для використання для пацієнтів з нирковоклітинною карциномою в 2007 р. і еверолімус був перевірений в 2009 р. для пацієнтів з нирковоклітинною карциномою, у яких спостерігався прогрес відносно інгібіторів судинних ендотеліальних рецепторів факторів росту. Крім того, сиролімус був перевірений в 1999 р. для профілактики відторгнення ниркових трансплантатів. Цікавий, але обмежений клінічний успіх вказаних mTORC1 сполук демонструє корисність інгібіторів mTOR при лікуванні раку і при відторгненні трансплантатів, і підвищений потенціал для сполук як з mTORC1, так і з mTORC2 інгібіторною активністю.

Цитування або ідентифікація будь-якого з посилань в розділі 2 опису, що розглядається, не треба тлумачити як допущення того, що вказане посилання являє собою прототип даної заявки.

3. СУТЬ ВІНАХОДУ

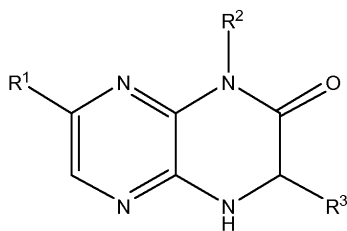
У описі запропоновані способи одержання сполук наступної формули (I):



(I)

і їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і стереоізомерів, де R1-R4 мають вказані в описі значення.

Далі у винаході запропоновані способи одержання сполук наступної формули (II):



(II)

і їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і стереоізомерів, де R₁, R₂ і R₃ мають вказані в описі значення.

Далі у винаході запропоновані хімічні проміжні сполуки, які можна використовувати в запропонованих в описі способах.

Сполуки формул (I) і (II), або їх фармацевтично прийнятні солі, таутмери і стереоізомери (кожну з яких в описі іменують як "гетероарильні сполуки"), можна використовувати для лікування або профілактики раку, запальних станів, імунологічних станів, нейродегенеративного діабету, діабету, ожиріння, неврологічних порушень, вікових захворювань і серцево-судинних станів, і станів, які можна лікувати або попереджати шляхом інгібування каскаду реакцій кіназ, наприклад каскаду реакцій mTOR/PI3K/Akt.

Представлені варіанти можна зрозуміти більш повно з посиланнями на докладний опис і приклади, які повинні являти собою приклади нелімітуючих варіантів.

4. ДОКЛАДНИЙ ОПИС ПЕРЕВАЖНОГО ВАРІАНТА ВИНАХОДУ

4.1. ВИЗНАЧЕННЯ

Термін "алкільна" група являє собою частково насичений або ненасичений нециклічний вуглеводень з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюжком, що містить від 1 до 10 атомів вуглецю, звичайно від 1 до 8 атомів вуглецю, або в деяких варіантах від 1 до 6, від 1 до 4 або від 2 до 6 атомів вуглецю. Представницькі алкільні групи включають -метил, -етил, -н-пропіл, -н-бутил, -н-пентил і -н-гексил; тоді як насичені розгалужені алкіли включають -ізопропіл, -втор-бутил, -ізобутил, -трет-бутил, -ізопентил, 2-метилпентил, 3-метилпентил, 4-метилпентил, 2,3-диметилбутил і т. п. Приклади ненасичених алкільних груп, нарівні з іншими, включають, але ними не обмежуються, вініл, аліл, -CH=CH(CH₃), -CH=C(CH₃)₂, -C(CH₃)=CH₂, -C(CH₃)=CH(CH₃), -C(CH₂CH₃)=CH₂, -C≡CH, -C≡C(CH₃), -C≡C(CH₂CH₃), -CH₂C≡CH, -CH₂C≡C(CH₃) і -CH₂C≡C(CH₂CH₃). Якщо вказані в описі алкільні групи називають "заміщеними", вони можуть бути заміщені будь-яким замісником або замісниками, які вказані в розкритих в описі прикладах сполук і варіантів, такими як галоген (хлор, йод, бром або фтор); алкіл; гідроксил; алкокси; алкоксіалкіл; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіол; тіоефір; імін; імід; амідин; гуанідин; енамін; амінокарбоніл; ациламіно; фосфонато; фосфін; тіокарбоніл; сульфоніл; сульфон; сульфонамід; кетон; альдегід; складний ефір; сечовина; уретан; оксим; гідроксиламін; алкоксиамін; аралкоксиамін; N-оксид; гідазин; гідазид; гідазон; азид; ізоціанат; ізотіоціанат; ціанат; тіоціанат; кисень (=O); V(OH)₂ або O(алкіл)амінокарбоніл. Алкільна група може бути заміщеною або незаміщеною.

Термін "циклоалкільна" група являє собою насичену, частково насичену або ненасичену циклічну алкільну групу, яка містить від 3 до 10 атомів вуглецю, що містить одне циклічне кільце або декілька конденсованих або місточкових кілець, які можуть бути необов'язково заміщені від 1 до 3 алкільними групами. У деяких варіантах циклоалкільна група містить від 3 до 8 кільцевих членів, тоді як в інших варіантах число кільцевих атомів вуглецю може бути від 3 до 5, від 3 до 6 або від 3 до 7. Такі циклоалкільні групи включають, як приклади, окремі кільцеві структури, такі як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, 1-метилциклопропіл, 2-метилциклопентил, 2-метилциклооктил і т. п., або поліконденсовані або місточкові кільцеві структури, такі як адамантил і т. п. Приклади ненасичених циклоалкільних груп включають, нарівні з іншими, циклогексеніл, циклопентеніл, циклогексادیєніл, бутадієніл, пентадієніл, гексادیєніл. Циклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Такі заміщені циклоалкільні групи включають, як приклад, циклогексанон і т. п.

Термін "арильна" група являє собою ароматичну карбоциклічну групу, яка містить від 6 до 14 атомів вуглецю, що містить одне кільце (наприклад, феніл) або декілька конденсованих кілець (наприклад, нафтил або антрил). У деяких варіантах арильні групи містять 6-14 атомів вуглецю і в інших варіантах від 6 до 12 або навіть від 6 до 10 атомів вуглецю в кільцевій частині вказаних груп. Конкретні арили включають феніл, біфеніл, нафтил і т. п. Арильна група може бути заміщеною або незаміщеною. Вираз "арильні групи" також включає групи, що містять

конденсовані кільця, такі як конденсовані ароматично-аліфатичні кільцеві системи (наприклад, інданіл, тетрагідронафтил і т. п.).

Термін "гетероарильна" група являє собою арильну кільцеву систему, яка містить від одного до чотирьох гетероатомів як кільцеві атоми в гетероароматичній кільцевій системі, в якій інші атоми є атомами вуглецю. У деяких варіантах гетероарильні групи містять від 5 до 6 кільцевих атомів і в інших варіантах від 6 до 9 або навіть від 6 до 10 атомів в кільцевих частинах груп. Придатні гетероатоми включають кисень, сірку і азот. У деяких варіантах гетероарильна кільцева система є моноциклічною або біциклічною. Нелімітуючі приклади включають, але ними не обмежуються, такі групи як піроліл, піразоліл, імідазоліл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, піроліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, тіофеніл, бензотіофеніл, фураніл, бензофураніл (наприклад, ізобензофуран-1,3-діімін), індоліл, азаіндоліл (наприклад, піролопіридил або 1H-піроло[2,3-b]піридил), індазоліл, бензімідазоліл (наприклад, 1H-бензо[d]імідазоліл), імідазопіридил (наприклад, азабензімідазоліл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або 1H-імідазо[4,5-b]піридил), піразолопіридил, триазолопіридил, бензотриазоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, ізоксазолопіридил, тіанафталініл, пуриніл, ксантиніл, аденініл, гуанініл, хінолініл, ізохінолініл, тетрагідрохінолініл, хіноксалініл і хіназолініл.

Термін "гетероцикліл" являє собою ароматичний (іменований також як гетероарил) або неароматичний циклоалкіл, в якому від одного до чотирьох кільцевих атомів вуглецю незалежно замінені гетероатомами, вибраними з групи, що складається з O, S і N. В деяких варіантах гетероциклільні групи включають від 3 до 10 кільцевих членів, тоді як інші такі групи містять від 3 до 5, від 3 до 6 або від 3 до 8 кільцевих членів. Гетероцикліли можуть бути також зв'язані з іншими групами по будь-якому з кільцевих атомів (тобто по будь-якому атому вуглецю або гетероатому гетероциклічного кільця). Гетероциклоалкільна група може бути заміщеною або незаміщеною. Гетероциклільні групи включають ненасичені, частково насичені і насичені кільцеві системи, такі як, наприклад, імідазолільні, імідазолінільні і імідазолідінільні групи. Вираз гетероцикліл включає типи конденсованих кілець, включаючи такі типи, які містять конденсовані ароматичні і неароматичні групи, такі як, наприклад, бензотриазоліл, 2,3-дигідробензо[1,4]діоксиніл і бензо[1,3]діоксоліл. Вказаний вираз включає також містчкові поліциклічні кільцеві системи, що містять гетероатом, такі як, але ними не обмежуючись, хінуклідил. Представницькі приклади гетероциклільних груп включають, але ними не обмежуються, азиридиніл, азетидиніл, піролідил, імідазолідиніл, піразолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідрофураніл, діоксоліл, фураніл, тіофеніл, піроліл, піролініл, імідазоліл, імідазолініл, піразоліл, піразолініл, триазоліл, тетразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, тіазолініл, ізотіазоліл, тіадіазоліл, оксадіазоліл, піперидил, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідропіраніл (наприклад, тетрагідро-2H-піраніл), тетрагідротіопіраніл, оксатіан, діоксил, дитіаніл, піраніл, піридил, піримідиніл, піридазиніл, піразиніл, триазиніл, дигідропіридил, дигідродитініл, дигідродитіоніл, гомопіперазиніл, хінуклідил, індоліл, індолініл, ізоіндоліл, азаіндоліл (піролопіридил), індазоліл, індолізиніл, бензотриазоліл, бензімідазоліл, бензофураніл, бензотіофеніл, бензтіазоліл, бензоксадіазоліл, бензоксазиніл, бензодитініл, бензоксатініл, бензотіазиніл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензо[1,3]діоксоліл, піразолопіридил, імідазопіридил (азабензімідазоліл; наприклад 1H-імідазо[4,5-b]піридил або 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл), триазолопіридил, ізоксазолопіридил, пуриніл, ксантиніл, аденініл, гуанініл, хінолініл, ізохінолініл, хінолізиніл, хіноксалініл, хіназолініл, цинолініл, фталазиніл, нафтиридиніл, птеридиніл, тіанафталініл, дигідробензотіазиніл, дигідробензофураніл, дигідроіндоліл, дигідробензодіоксиніл, тетрагідроіндоліл, тетрагідроіндазоліл, тетрагідробензімідазоліл, тетрагідробензотриазоліл, тетрагідропіролопіридил, тетрагідропіразолопіридил, тетрагідроімідазопіридил, тетрагідротриазолопіридил і тетрагідрохінолініл.

Представницькі заміщені гетероциклільні групи можуть бути монозаміщеними або можуть бути заміщені більше одного разу групами, такими як, але ними не обмежуючись, піридинільні або морфолінільні групи, які мають 2, 3, 4, 5 або 6 замісників, або можуть бути дизаміщені різними замісниками, такими як перераховані далі.

Термін "циклоалкілалкільна" група являє собою радикал формули: -алкіл-циклоалкіл, де алкіл і циклоалкіл мають вказані раніше значення. Заміщені циклоалкілалкільні групи можуть бути заміщені по алкільній, циклоалкільній або і по алкільній, і по циклоалкільній частинах групи. Представницькі циклоалкілалкільні групи включають, але ними не обмежуються, циклопентилметил, циклопентилетил, циклогексилметил, циклогексилетил і циклогексилпропіл. Представницькі заміщені циклоалкілалкільні групи можуть бути монозаміщеними або можуть бути заміщені більше ніж одним замісником.

Термін "аралкільна" група являє собою радикал формули: -алкіл-арил, де алкіл і арил мають вказані раніше значення. Заміщені аралкільні групи можуть бути заміщені по алкільній, арильній або і по алкільній, і по арильній частинах групи. Представницькі аралкільні групи включають, але ними не обмежуються, бензильну і фенетильну групи і конденсовані (циклоалкіларил)алкільні групи, такі як 4-етилінданіл.

Термін "гетероцикліалкільна" група являє собою радикал формули: -алкіл-гетероцикліл, де алкіл і гетероцикліл мають вказані раніше значення. Заміщені гетероцикліалкільні групи можуть бути заміщені по алкільній, гетероциклільній або і по алкільній, і по гетероциклільній частинах групи. Представницькі гетероцикліалкільні групи включають, але ними не обмежуються, 4-етилморфолініл, 4-пропілморфолініл, фуран-2-ілметил, фуран-3-ілметил, піридин-3-ілметил, (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил, (тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил, тетрагідрофуран-2-ілметил, тетрагідрофуран-2-ілетил і індол-2-ілпропіл.

Термін "галоген" являє собою фтор, хлор, бром або йод.

Термін "гідроксіалкільна" група являє собою алкільну групу, як розкрито вище, заміщену однією або більше гідроксигрупами.

Термін "алкоксигрупа" являє собою -O-(алкіл), де алкіл має вказані раніше значення.

Термін "алкоксіалкільна" група являє собою -(алкіл)-O-(алкіл), де алкіл має вказані раніше значення.

Термін "аміногрупа" являє собою радикала формули: -NH₂.

Термін "алкіламіногрупа" являє собою радикала формули: -NH-алкіл або -N(алкіл)₂, де кожний алкіл незалежно має вказані раніше значення.

Термін "карбоксильна" група являє собою радикал формули: -C(O)OH.

Термін "амінокарбонільна" група являє собою радикал формули: -C(O)N(R#)₂, -C(O)NH(R#) або -C(O)NH₂, де кожний R# незалежно являє собою заміщену або незаміщену алкільну, циклоалкільну, арильну, аралкільну, гетероциклільну або гетероциклільну групу, як визначено в описі.

Термін "ациламіногрупа" являє собою радикала формули: -NHC(O)(R#) або -N(алкіл)C(O)(R#), де кожний алкіл і R# незалежно мають вказані раніше значення.

Термін "алкілсульфоніламіногрупа" являє собою радикала формули: -NHSO₂(R#) або -N(алкіл)SO₂(R#), де кожний алкіл і R# мають вказані раніше значення.

Термін група "сечовини" являє собою радикал формули: -N(алкіл)C(O)N(R#)₂, -N(алкіл)C(O)NH(R#), -N(алкіл)C(O)NH₂, -NHC(O)N(R#)₂, -NHC(O)NH(R#) або -NH(CO)NHR#, де кожний алкіл і R# незалежно мають вказані раніше значення.

Якщо відносно розкритих в описі груп, за винятком алкільної групи, кажуть, що групи є "заміщеними", вони можуть бути заміщені будь-яким придатним замісником або замісниками. Ілюстративними прикладами замісників є замісники, які представлені в розкритих в описі сполуках прикладів і варіантів, також як галогени (хлор, йод, бром або фтор); алкіл; гідроксил; алкокси; алкоксіалкіл; аміно; алкіламіно; карбокси; нітро; ціано; тіол; тіоефір; імін; імід; амідин; гуанідин; енамін; амінокарбоніл; ациламіно; фосфонато; фосфін; тіокарбоніл; сульфоніл; сульфон; сульфонамід; кетон; альдегід; складний ефір; сечовина; уретан; оксим; гідроксиламін; алкоксіамін; аралкоксіамін; N-оксид; гідразин; гідразид; гідразон; азид; ізоціанат; ізотіоціанат; ціанат; тіоціанат; кисень (=O); B(OH)₂, O(алкіл)амінокарбоніл; циклоалкіл, який може бути моноциклічним або конденсованим, або неконденсованим поліциклічним (наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил), або гетероцикліл, який може бути моноциклічним або конденсованим, або неконденсованим поліциклічним (наприклад, піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл або тіазиніл); моноциклічний або конденсований, або неконденсований поліциклічний арил або гетероарил (наприклад, феніл, нафтил, піроліл, індоліл, фураніл, тіофеніл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піразоліл, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, акридиніл, піразиніл, піридазиніл, піримідиніл, бензімідазоліл, бензотіофеніл або бензофураніл); арилокси; аралкілокси; гетероциклілокси і гетероцикліалкокси.

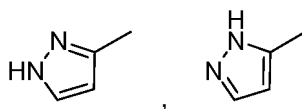
У тому значенні, як використаний в описі, термін "фармацевтично прийнятна сіль (солі)" стосується солі, одержаної з фармацевтично прийнятною нетоксичною кислотою або основою, включаючи неорганічні кислоти і основи і органічні кислоти і основи. Придатні фармацевтично прийнятні солі приєднання основ гетероарильних сполук включають, але ними не обмежуються, солі металів, одержані з алюмінієм, кальцієм, літієм, магнієм, калієм, натрієм і цинком, або органічні солі, одержані з лізином, N, N'-дибензилетилендіаміном, хлорпрокаїном, холіном, діетаноламіном, етилендіаміном, меглуміном (N-метилглюкаміном) і прокаїном. Придатні нетоксичні кислоти включають, але ними не обмежуються, неорганічні і органічні кислоти, такі як оцтова, альгінова, антранілова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна,

етенсульфонова, мурашина, фумарова, фуранкарбонова, галактуринона, глюконова, глюкуронова, глутамова, гліколева, бромистоводнева, хлористоводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, муцинова, азотна, памоева, пантотенова, фенілоцтова, фосфорна, пропіонова, саліцилова, стеаринова, янтарна, фульфанілова, сірчана, винна кислота і п-толуолсульфонова кислота. Специфічні нетоксичні кислоти включають хлористоводневу, бромистоводневу, фосфорну, сірчану і метансульфову кислоти. Таким чином, приклади конкретних солей включають гідрохлорид і мезилат. Інші солі добре відомі фахівцям, див. наприклад, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) або Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

У тому значенні, як використано в описі і якщо не указано інакше, термін "стереоізомер" або "стереоізомерно чистий" означає один стереоізомер гетероарильної сполуки, який практично не містить інших стереоізомерів вказаної сполуки. Наприклад, стереоізомерно чиста сполука, що містить один хіральний центр, практично не буде містити протилежного енантіомера сполуки. Стереоізомерно чиста сполука, що містить два хіральних центри, практично не буде містити інших діастереоізомерів сполуки. Типова стереоізомерно чиста сполука складається більше ніж на близько 80 % мас. з одного стереоізомера сполуки і менше ніж на близько 20 % мас. з інших стереоізомерів сполуки, більше ніж на близько 90 % мас. з одного стереоізомера сполуки і менше ніж на близько 10 % мас. з інших стереоізомерів сполуки, більше ніж на близько 95 % мас. з одного стереоізомера сполуки і менше ніж на близько 5 % мас. з інших стереоізомерів сполуки або більше ніж на близько 97 % мас. з одного стереоізомера сполуки і менше ніж на близько 3 % мас. з інших стереоізомерів сполуки. Гетероарильні сполуки можуть мати хіральні центри і існувати у вигляді рацематів, індивідуальних енантіомерів або діастереоізомерів і їх сумішей. Всі такі ізомерні форми включені в розкриті в описі варіанти, включаючи їх суміші. Використання стереоізомерно чистих форм таких гетероарильних сполук, також як використання сумішей вказаних форм, включене в розкриті в описі варіанти. Наприклад, суміші, що включають рівні або нерівні кількості енантіомерів конкретної гетероарильної сполуки, можна використовувати в розкритих в описі способах і композиціях. Вказані ізомери можна одержати, використовуючи асиметричний синтез, або розділити, використовуючи стандартні методики, такі як хіральні колонки або хіральні розділяючі агенти. Див., наприклад, Jacques J. et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen S. H. et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); і Wilen S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972).

Потрібно також зазначити, що гетероарильні сполуки можуть включати E- і Z-ізомери або їх суміші, і цис- і транс-ізомери або їх суміші. У деяких варіантах гетероарильні сполуки виділяють або як цис-, або як транс-ізомери. У інших варіантах гетероарильні сполуки являють собою суміш цис- і транс-ізомерів.

Термін "таутомери" стосується ізомерних форм сполуки, які знаходяться в рівновазі одна з одною. Концентрації ізомерних форм залежать від оточення, в якому знаходиться сполука, і можуть бути різні залежно від, наприклад, того, чи знаходиться сполука в твердому стані, або сполука знаходиться в органічному або водному розчині. Наприклад, у водному розчині піразоли можуть демонструвати наступні ізомерні форми, які називають таутомерами один одного:



Як можуть легко зрозуміти фахівці, велика різноманітність функціональних груп і інших структур може демонструвати таутомеризм, і всі таутомери сполук формули (I) і формули (II) включені в обсяг даного винаходу.

Потрібно також зазначити, що гетероарильні сполуки можуть містити частини неприродних ізоотопів атомів по одному або більше з атомів. Наприклад, в сполуки можуть бути введені радіомітки з радіоактивними ізотопами, такими як, наприклад, тритій (³H), йод-125 (¹²⁵I), сірка-35 (³⁵S) або вуглець-14 (¹⁴C), або сполуки можуть бути ізоотопно збагачені, наприклад дейтерієм (²H), вуглецем-13 (¹³C) або азотом-15 (¹⁵N). У тому значенні, як тут використаний, термін "ізоотополог" означає ізоотопно збагачену сполуку. Термін "ізоотопно збагачений" стосується атома, ізоотопний склад якого відрізняється від природного ізоотопного складу вказаного атома. Термін "ізоотопно збагачений" може також стосуватися сполуки, що містить

щонайменше один атом, ізотопний склад якого відрізняється від природного ізотопного складу вказаного атома. Термін "ізотопний склад" стосується кількості кожного ізотопу, присутнього для даного атома. Радіомічені і ізотопно збагачені сполуки можна використовувати як терапевтичні агенти, наприклад терапевтичні агенти при лікуванні ракових захворювань і запалень, дослідницькі реагенти, наприклад реагенти в аналізах зв'язування, і діагностичні агенти, наприклад агенти для одержання зображень *in vivo*. Всі ізотопні варіанти гетероарильних сполук, як розкрито в описі, незалежно від того, чи є вони радіоактивними, чи ні, повинні бути включені в обсяг представлених в описі варіантів. У деяких варіантах запропоновані ізотопологи гетероарильних сполук, наприклад, ізотопологами є збагачені дейтерієм, вуглецем-13 або азотом-15 гетероарильні сполуки.

У тому значенні, як він тут використаний, термін "лікування" означає полегшення, повністю або частково, захворювання або розладів, або симптомів, пов'язаних з вказаним захворюванням або розладом, або уповільнення або зупинення подальшого розвитку або погіршення захворювання або розладу, або симптомів, пов'язаних з вказаним захворюванням або розладом.

У тому значенні, як він тут використаний, термін "профілактики" означає запобігання настанню, рецидиву або поширенню захворювання або розладу, або симптомів, пов'язаних із захворюванням або розладом, у пацієнта, схильного до ризику розвитку вказаного захворювання або розладу.

Термін "ефективна кількість" в зв'язку з гетероарильними сполуками означає, в одному варіанті, кількість, здатну полегшити, повністю або частково, симптоми, пов'язані із захворюванням або розладом, або уповільнити або зупинити подальший розвиток або погіршення вказаних симптомів, або в іншому варіанті, кількість, здатну запобігти або забезпечити профілактику вказаного захворювання або розладу у суб'єкта, схильного до ризику розвитку захворювань або розладів, як розкрито в описі, таких як рак, запальні стани, імунологічні стани, нейродегенеративне захворювання, діабет, ожиріння, неврологічні порушення, вікові захворювання або серцево-судинні стани, і стани, які можна лікувати або попереджати шляхом інгібування кіназних шляхів, наприклад mTOR/PI3K/Akt шляхів. У одному варіанті ефективна кількість гетероарильної сполуки являє собою кількість, яка інгібує кіназу в клітині, як, наприклад, *in vitro* або *in vivo*. У одному варіанті вказана кіназа являє собою mTOR, DNA-PK, PI3K або їх комбінації. У деяких варіантах ефективна кількість гетероарильних сполук інгібує кіназу в клітині на 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % або 99 %, в порівнянні з активністю вказаної кінази в необробленій клітині. Ефективна кількість гетероарильних сполук, наприклад, в фармацевтичній композиції, може бути на рівні, який забезпечить потрібний ефект; наприклад, від близько 0,005 мг/кг маси тіла суб'єкта до близько 100 мг/кг маси тіла пацієнта в одиничній дозі як для перорального, так і для парентерального введення. Як повинно бути очевидно фахівцям, потрібно очікувати, що ефективна кількість розкритих тут гетероарильних сполук може мінятися залежно від підлягаючого лікуванню показання, наприклад, ефективна кількість гетероарильної сполуки, мабуть, буде відрізнятися для лікування пацієнтів із запальними захворюваннями або схильних до ризику запальних захворювань, в порівнянні з ефективною кількістю сполуки для лікування пацієнтів з іншим захворюванням або схильних до ризику іншого захворювання, наприклад раку або метаболічного порушення.

Термін "пацієнт" включає тварин, включаючи, але ними не обмежуючись, таких тварин, як корови, мавпи, коні, вівці, свині, кури, індички, перепелиці, кішки, собаки, миші, щури, кролики і морські свинки, в одному варіанті ссавців, в іншому варіанті людей.

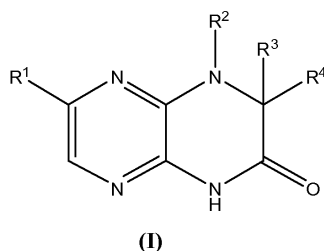
Термін "рак" стосується будь-якої з різних злоякісних неоплазм, що характеризуються проліферацією клітин, які можуть проникати в навколишні тканини і метастазувати в нові ділянки організму. Як доброякісні, так і злоякісні пухлини класифікують відповідно до типу тканини, в якій вони виявлені. Наприклад, фіброми являють собою неоплазми фіброзної сполучної тканини, і мелономи являють собою аномальний ріст пігментних (меланінових) клітин. Злоякісні пухлини, виникаючі з епітеліальних тканин, наприклад тканин шкіри, бронхів і шлунка, називають карциномами. Злоякісність епітеліальних залозистих тканин, таких, які зустрічаються в молочних залозах, простаті і товстій кишці, відомі як аденокарциноми. Злоякісний ріст сполучних тканин, наприклад м'язів, хрящів, лімфатичних тканин і кісток, називають саркомами. Лімфоми і лейкоз являють собою злоякісні утворення, виникаючі в лейкоцитах. У процесі утворення метастазів пухлинні клітини мігрують в інші ділянки організму з встановленою неоплазмою, в ділянки, розташовані вдалині від сайту первинної появи. Кісткові тканини є однією з найбільш сприятливих ділянок метастазування злоякісних пухлин, які виникають

приблизно у 30 % всіх випадків ракових захворювань. Відомо, що серед інших злоякісних пухлин рак легень, молочних залоз, простати і т. п. особливо часто дає метастази в кістці.

У контексті неоплазм, інгібування раку, росту пухлин або росту пухлинних клітин можна оцінити, нарівні з іншими, по затримці появи первинних або вторинних пухлин, по сповільненню розвитку первинних або вторинних пухлин, по зменшенню появи первинних або вторинних пухлин, по уповільненню або зменшенню тяжкості вторинних ефектів захворювання, по зупиненню росту пухлини і зменшенню пухлин. У крайньому випадку, повне інгібування називають в описі як профілактика або хіміопрофілактика. У цьому контексті, термін "профілактики" включає або повне запобігання настанню клінічно діагностованої неоплазії або запобігання настанню перед клінічно діагностованої стадії неоплазії у схильного до ризику індивідуума. Також вказане визначення включає профілактику перетворення в злоякісні клітини або зупинення або зворотний розвиток передзлаякісних клітин в злоякісні клітини. Це включає профілактичну обробку тих, хто схильний до ризику розвитку неоплазії.

4.2. СИНТЕЗ ГЕТЕРОАРИЛЬНИХ СПОЛУК

У винаході запропоновані способи одержання сполук наступної формули (I):



і їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і стереоізомерів, де:

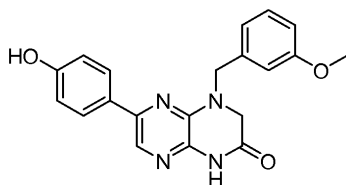
R1 являє собою заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

R2 являє собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

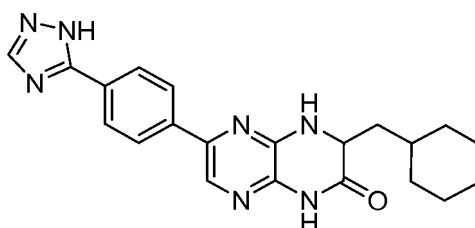
R3 і R4, кожний незалежно, являють собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R3 і R4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

або R2 і один з R3 і R4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

за умови, що вказана сполука не являє собою сполуки, перераховані далі, а саме:

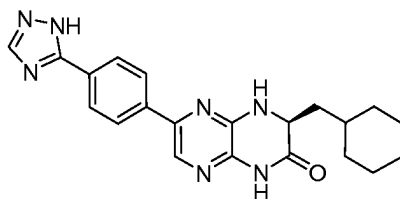


6-(4-гідроксифеніл)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он;



6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он
або

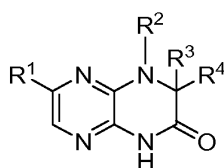
5



(R)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он.

10

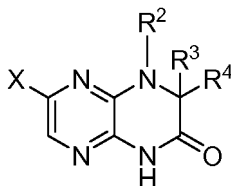
У описі запропоновані способи одержання сполук формули (I)



(I)

де вказані способи включають здійснення взаємодії сполуки формули (III)

15



(III)

з R1-Y в розчиннику в присутності паладієвого каталізатора, де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (I), де R1, R2, R3 і R4 мають вказані в описі значення, і

20

X являє собою галоген, B(OR+)₂ або Sn(R++)₃;

Y являє собою галоген, трифлат, B(OR+)₂ або Sn(R++)₃; де

а) якщо X являє собою галоген (наприклад, Br, Cl або I), тоді Y являє собою B(OR+)₂ або Sn(R++)₃; або

25

б) якщо Y являє собою галоген (наприклад, Br, Cl, або I) або трифлат, тоді X являє собою B(OR+)₂ або Sn(R++)₃;

де кожний R+ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C1-3-алкіл, або кожний R+ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат; і R++ являє собою C1-4-алкіл.

30

Звичайно розчинник являє собою диметилформамід, ізопропанол, діоксан, толуол, диметилацетамід, тетрагідрофуран, ацетонітрil, ізопропілацетат, диметилсульфоксид, ацетон, метанол, метил-трет-бутиловий ефір або їх комбінації, в присутності або за відсутності води, і паладієвим каталізатором є дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)дихлорметан, паладій(dba)₂/три-о-толілфосфін, дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій,

35

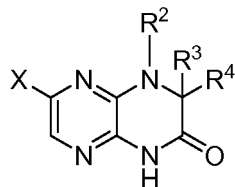
дихлорбіс(п-диметиламінофенілди-трет-бутилфосфіно)паладій(II), тетракіс(трифенілфосфіно)-паладій(0) або ацетат паладію(II)/4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен. У деяких варіантах, якщо X або Y являє собою галоген, вказаним галогеном є Br. У деяких варіантах, якщо X або Y являє собою B(OR+)₂, вказане контактування відбувається в присутності основи, такої як карбонат натрію, триетиламін, діізопропілетиламін, піперидин, піридин, карбонат цезію, карбонат калію, фосфат калію або гідроксид натрію. У деяких таких варіантах B(OR+)₂ являє

40

собою $B(OH)_2$ або $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$. В інших варіантах, якщо X або Y являє собою $Sn(R^{++})_3$, здійснення контактування необов'язково відбувається в присутності основи, такої як триетиламін, карбонат натрію, діізопропілетиламін, піперидин, піридин, карбонат цезію, карбонат калію, фосфат калію або гідроксид натрію. В деяких таких варіантах R^{++} являє собою метил або н-бутил.

5

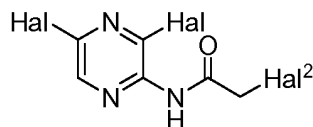
Також запропоновані способи одержання сполуки формули (III)



(III)

10

де способи включають здійснення контактування сполуки формули (IV)



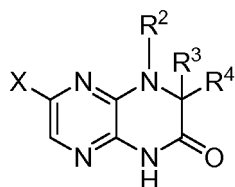
(IV)

15

з R_2-NH_2 в розчиннику, такому як ацетонітрил або тетрагідрофуран, в присутності основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (III), де R_2 має вказані в описі значення, R_3 і R_4 являють собою H, X являє собою галоген, такий як Br, Hal являє собою галоген, такий як Br, і Hal_2 являє собою Br або I.

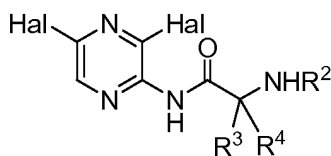
Запропоновані також способи одержання сполук формули (III)

20



(III)

де вказані способи включають циклізацію сполуки формули (V)



(V)

25

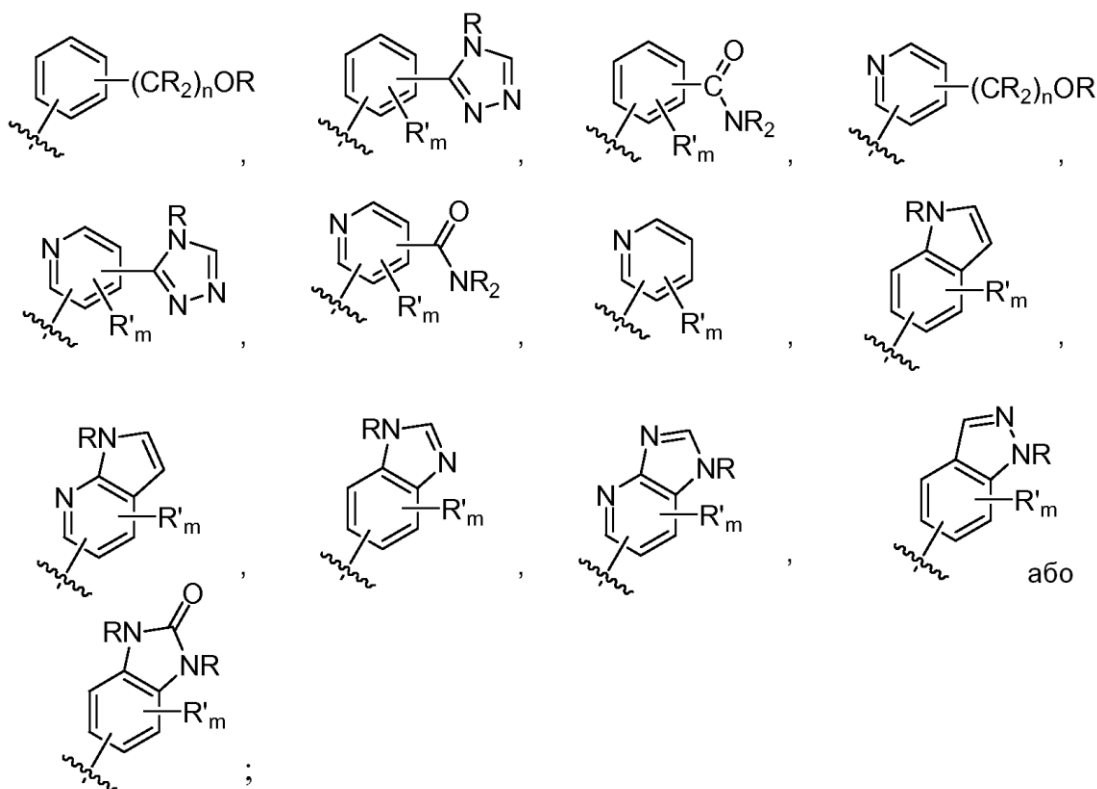
в розчиннику, такому як ацетонітрил, в присутності паладієвого каталізатора, такого як паладій(II)ацетат, ліганду, такого як 4,5-біс-(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен, і основи, такої як бікарбонат натрію, де вказана циклізація відбувається в умовах, придатних для

одержання сполуки формули (III), де R2 має вказані раніше значення, R3 і R4 мають вказані в описі значення, X являє собою галоген, такий як Br, і Hal являє собою галоген, такий як Br.

У деяких варіантах в описі представлені солі (включаючи фармацевтично прийнятні солі), сольвати і гідрати сполук формули (III), формули (IV) і формули (V).

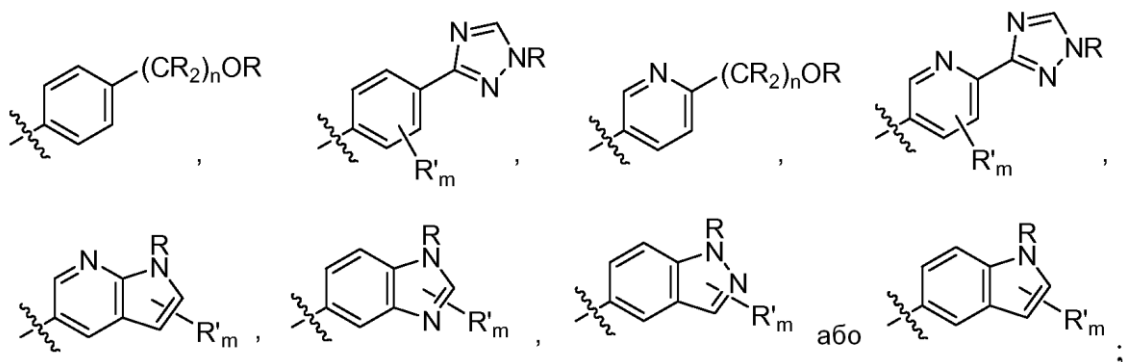
У деяких варіантах сполук формули (I) R1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил. У одному варіанті R1 являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, індоліл, індазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений. У деяких варіантах R1 являє собою феніл, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу (наприклад, метилу), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу або піразолілу), галогену (наприклад, фтору), амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу (наприклад, гідроксипропілу) і гідрокси. У інших варіантах R1 являє собою піридил, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу), галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу, -OR і -NR2, де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл. У ще інших варіантах R1 являє собою 1H-піроло[2,3-b]піридил або бензімідазоліл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або більше із замісників, незалежно вибраних з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу і -NR2, де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл.

У деяких варіантах сполук формули (I) R1 являє собою



де R в кожному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл (наприклад, метил); R' являє собою незалежно в кожному конкретному випадку заміщений або незаміщений C1-4-алкіл, галоген (наприклад, фтор), ціано, -OR або -NR2; m являє собою 0-3; і n являє собою 0-3. Фахівцям повинно бути зрозуміло, що будь-який із замісників R' може бути приєднаний до будь-якого придатного атома будь-якого з кілець в конденсованих кільцевих системах. Фахівцям повинно бути також зрозуміло, що з'єднуючий зв'язок біля R1 (позначуваний хвилястою лінією, що перетинає лінію зв'язку) може бути приєднаний до будь-якого з атомів будь-якого з кілець в конденсованих кільцевих системах.

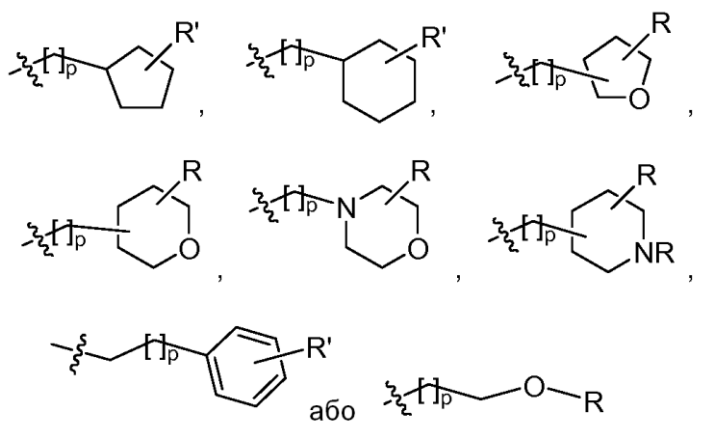
У деяких варіантах формули (I) R1 являє собою



де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або
 5 незаміщений $C1-4$ -алкіл; R' в кожному конкретному випадку незалежно являє собою заміщений
 або незаміщений $C1-4$ -алкіл, галоген, ціано, $-OR$ або $-NR_2$; m являє собою $0-3$; i n являє собою
 $0-3$.

У деяких варіантах сполук формули (I) R_2 являє собою H , заміщений або незаміщений $C1-8$ -
 алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероциклі,
 10 заміщений або незаміщений $C1-4$ -алкілгетероциклі, заміщений або незаміщений $C1-4$ -
 алкіларил або заміщений або незаміщений $C1-4$ -алкілциклоалкіл. Наприклад, R_2 являє собою
 H , метил, етил, n -пропіл, ізопропіл, n -бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, n -пентил,
 ізопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, $(C1-4$ -алкіл)-феніл,
 $(C1-4$ -алкіл)-циклопропіл, $(C1-4$ -алкіл)-циклобутил, $(C1-4$ -алкіл)-циклопентил, $(C1-4$ -алкіл)-
 15 циклогексил, $(C1-4$ -алкіл)-піролідил, $(C1-4$ -алкіл)-піперидил, $(C1-4$ -алкіл)-піперазиніл, $(C1-4$ -
 алкіл)-морфолініл, $(C1-4$ -алкіл)-тетрагідрофураніл або $(C1-4$ -алкіл)-тетрагідропіраніл, кожний з
 яких необов'язково заміщений.

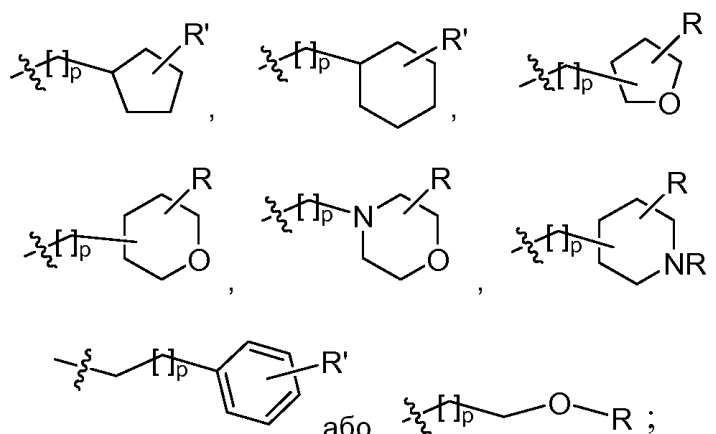
У інших варіантах R_2 являє собою H , $C1-4$ -алкіл, $(C1-4$ -алкіл)(OR),



20

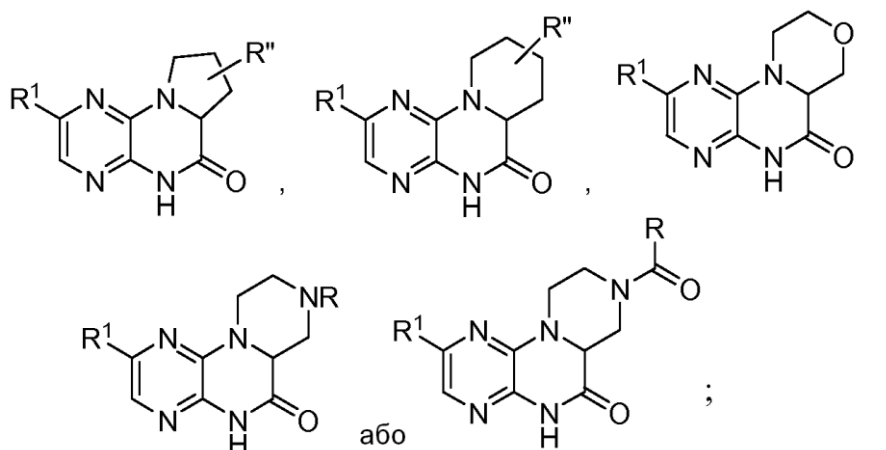
де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або
 незаміщений $C1-4$ -алкіл (наприклад, метил); R' в кожному конкретному випадку незалежно
 являє собою H , $-OR$, ціано або заміщений або незаміщений $C1-4$ -алкіл (наприклад, метил); i p
 25 являє собою $0-3$.

У деяких таких варіантах R_2 являє собою H , $C1-4$ -алкіл, $(C1-4$ -алкіл)(OR),



де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або
 5 незаміщений C1-2-алкіл; R' в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H, -OR,
 ціано або заміщений або незаміщений C1-2-алкіл; і p являє собою 0-1.

У деяких інших варіантах сполук формули (I) R2 і один з R3 і R4 разом з атомами, до яких
 вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероциклі. Наприклад, в деяких
 варіантах сполука формули (I) являє собою



10

де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або
 незаміщений C1-4-алкіл; R'' являє собою H, OR або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл; і R1
 15 приймає визначені в описі значення.

У деяких варіантах сполук формули (I) R3 і R4 обидва являють собою H. В інших варіантах
 один з R3 і R4 являє собою H і інший відрізняється від H. В ще інших варіантах один з R3 і R4
 являє собою C1-4-алкіл (наприклад, метил) і інший являє собою H. В ще інших варіантах
 обидва R3 і R4 являють собою C1-4-алкіл (наприклад, метил).

У деяких таких варіантах, представлених вище, R1 являє собою заміщений або
 20 незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил. Наприклад, R1 являє собою
 феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, індоліл, індазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, 1H-
 імідазо[4,5-b]піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або
 піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений. У деяких варіантах R1 являє собою феніл,
 25 заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із
 заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу,
 галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. У інших варіантах R1 являє собою
 піридил, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що
 складається з ціано, заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу, заміщеного або незаміщеного
 гетероциклілу, гідроксіалкілу, галогену, амінокарбонілу, -OR і -NR2, де кожний R незалежно
 30 являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл. У інших варіантах R1 являє собою
 1H-піроло[2,3-b]піридил або бензімідазоліл, необов'язково заміщений одним або більше
 замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного
 C1-8-алкілу і -NR2, де R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл.

У деяких варіантах сполук формули (I) сполука містить групу R1, як представлено в описі далі, і групу R2, як представлено в описі далі.

У деяких варіантах сполук формули (I) сполука в концентрації 10 мкМ інгібує mTOR, DNA-PK або РІЗК або їх комбінації принаймні на близько 50 %. Можна показати, що сполуки формули (I) є інгібіторами вищезгаданих кіназ в будь-якій придатній аналітичній системі, такий як ті, що розкриті в представлених в описі прикладах.

У деяких варіантах сполук формули (I) сполука являє собою:

6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

4-етил-6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 5 4-(2-метоксіетил)-6-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(3-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 5-(8-(2-метоксіетил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
- 10 3-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
- 3-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензонітрил;
- 5-(8-(транс-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
- 15 6-(1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(1H-індазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 20 4-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 25 4-((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-етил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 30 6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(1H-індол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(1H-індол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 35 4-(((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)метил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-(((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)метил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 40 6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 3,3-диметил-6-(4-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 45 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 50 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 55 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

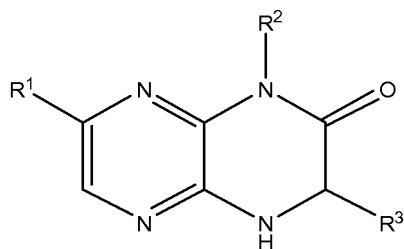
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 5 6-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1'H-спіро[циклопентан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1'H-спіро[циклобутан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- 10 4-(циклопропілметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклопентан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- 15 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклобутан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
- (R)-6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 20 (S)-6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(1H-індазол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 25 4-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
- 4-(2-метоксіетил)-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-етил-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 30 6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- (R)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 35 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 40 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 45 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 50 (S)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,3-диметил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 55 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 4-(цис-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-(транс-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 5 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-(2-метоксіетил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 9-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридил)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 10 6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 5-(8-(цис-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-6-метилпіколінонітрил;
- 15 6-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-(2-метоксіацетил)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 20 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-(2-метоксіетил)-6,11,4a-тригідропіперазино[1,2-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 4-(циклопентилметил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 25 9-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-піридил)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
- 4-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-(цис-4-гідроксициклогексил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 30 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 4-(циклопентилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 35 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-неопентил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-ізобутил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 3-метил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 40 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(піперидин-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 45 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(3aS, 2R)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідіно[1,2-e]піразин-4-он;
- 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2R, 3aR)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідіно[1,2-e]піразин-4-он;
- 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2S, 3aR)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідіно[1,2-e]піразин-4-он;
- 50 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2S, 3aS)-2-метокси-5,10,3a-тригідропіразино[2,3-b]піролідіно[1,2-e]піразин-4-он;
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(3-метоксіпропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 55 (S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- (R)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 60

- 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-метил-6,11,4а-тригідропіперазино[1,2-
е]піразино[2,3-б]піразин-5-он;
9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-5-
он;
- 5 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4а-тригідропіперидино[1,2-е]піразино[2,3-
б]піразин-5-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-
10 дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-
б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-фенетил-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-
он;
- 15 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-
б]піразин-2(1H)-он;
4-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-
б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-
20 дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
(R)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
25 (S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-феніл-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
(S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
- 30 9-[6-(1-гідроксіізопропіл)-3-піридил]-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-
5-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-
35 2(1H)-он;
6-(2-аміно-7-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
- 40 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-
б]піразин-5-он;
6-(4-метил-2-(метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-5,10,3а-тригідропіразино[2,3-б]піролідино[1,2-
45 е]піразин-4-он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
50 дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-
он;
6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-
б]піразин-2(1H)-он;
- 55 6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(4-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он;
6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
60 дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он або

6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он.

Далі у винаході запропоновані способи одержання сполук наступної формули (II):



(II)

5

і їх фармацевтично прийнятних солей, таутомерів і стереоізомерів, де:

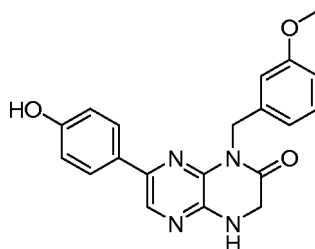
R1 являє собою заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл або

10

заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл; R2 являє собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

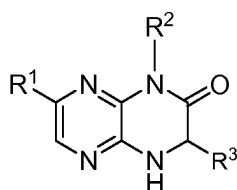
15

R3 являє собою H або заміщений або незаміщений C1-8-алкіл; за умови, що сполука формули (II) не являє собою 7-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он, зображений далі:



20

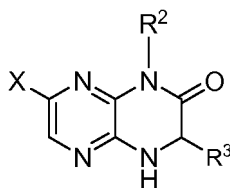
Також запропоновані способи одержання сполук формули (II)



(II)

25

де вказані способи включають здійснення контактування сполуки формули (VI)



(VI)

з R1-Y в розчиннику в присутності паладієвого каталізатора, де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (I), де R1, R2 і R3 мають вказані в описі значення, і

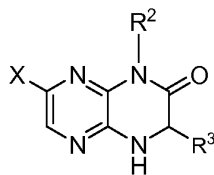
а) якщо X являє собою галоген (наприклад, Br, Cl або I), тоді Y являє собою B(OR+)₂ або Sn(R++)₃; або

б) якщо Y являє собою галоген (наприклад, Br, Cl або I) або трифлат, тоді X являє собою B(OR+)₂ або Sn(R++)₃;

де кожний R+ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C1-3-алкіл, або кожний R+ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат; і кожний R++ являє собою C1-3-алкіл.

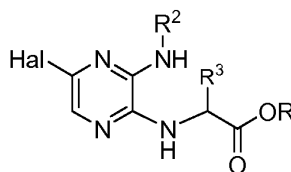
Типовий розчинник являє собою диметилформамід, ізопропанол, діоксан, толуол, диметилацетамід, тетрагідрофуран, ацетонітрил, ізопропілацетат, диметилсульфоксид, ацетон, метанол, метил-трет-бутиловий ефір або їх комбінації, в присутності або за відсутності води, і паладієвий каталізатор являє собою дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)дихлорметан, паладій(dba)₂/три-о-толілфосфін, дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]-паладій, дихлорбіс(п-диметиламінофенілди-трет-бутилфосфін)паладій(II), тетракис(трифенілфосфін)паладій(0), дихлор(2-дифенілфосфіноетилтриметиламоній)паладій або ацетат паладію(II)/4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен. У деяких варіантах, якщо X або Y являє собою галоген, вказаним галогеном є Br. У деяких варіантах, якщо X або Y являє собою B(OR+)₂, вказане контактування відбувається в присутності основи, такої як карбонат натрію, триетиламін, діізопропілетиламін, піперидин, піридин, карбонат цезію, карбонат калію, фосфат калію або гідроксид натрію. У деяких таких варіантах B(OR+)₂ являє собою B(OH)₂ або B(-OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O-). В інших варіантах, якщо X або Y являє собою Sn(R++)₃, контактування необов'язково відбувається в присутності основи, такої як триетиламін, карбонат натрію, діізопропілетиламін, піперидин, піридин, карбонат цезію, карбонат калію, фосфат калію або гідроксид натрію. В деяких таких варіантах R++ являє собою метил або н-бутил.

Також запропоновані способи одержання сполук формули (VI)



(VI)

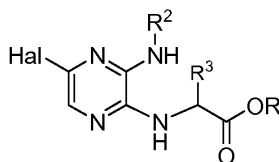
де вказані способи включають циклізацію сполуки формули (VII)



(VII)

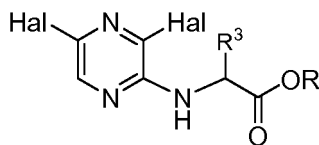
в присутності основи, такої як бутоксид калію, або кислоти, такої як оцтова кислота, TFA, HCl або фосфорна кислота, де вказана циклізація відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (VI), де R2 і R3 мають вказані в описі значення, Hal являє собою галоген, такий як Br, і R являє собою H або C1-4-алкіл, або сіль лужного металу карбоксилату, наприклад натрієву сіль. Звичайно вказану циклізацію здійснюють в розчиннику, такому як, наприклад, метанол або вода.

Також запропоновані способи одержання сполук формули (VII)



(VII)

де вказані способи включають здійснення контактування сполуки формули (VIII)



(VIII)

5

з R2-NH2 в розчиннику, такому як диметилсульфоксид або N-метилпіролідинон, необов'язково в присутності основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (VII), де R2 і R3 мають вказані в описі значення, і Hal являє собою галоген, такий як Br.

10

У деяких варіантах запропоновані солі (включаючи фармацевтично прийнятні солі), сольвати і гідрати сполук формули (VI), формули (VII) і формули (VIII).

У деяких варіантах сполук формули (II) R1 являє собою заміщений або незаміщений арил або заміщений або незаміщений гетероарил. Наприклад, R1 являє собою феніл, піридил, піримідил, бензімідазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, індазоліл, індоліл, 1H-імідазо[4,5-b]піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або піразоліл, кожний з яких необов'язково заміщений. У деяких варіантах R1 являє собою феніл, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу (наприклад, метилу), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу або піразолілу), амінокарбонілу, галогену (наприклад, фтору), ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. У інших варіантах R1 являє собою піридил, заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу (наприклад, метилу), заміщеного або незаміщеного гетероциклілу (наприклад, заміщеного або незаміщеного триазолілу), галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу (наприклад, гідроксипропілу), -OR і -NR2, де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл. У деяких варіантах R1 являє собою 1H-піроло[2,3-b]піридил або бензімідазоліл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу і -NR2, де R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл.

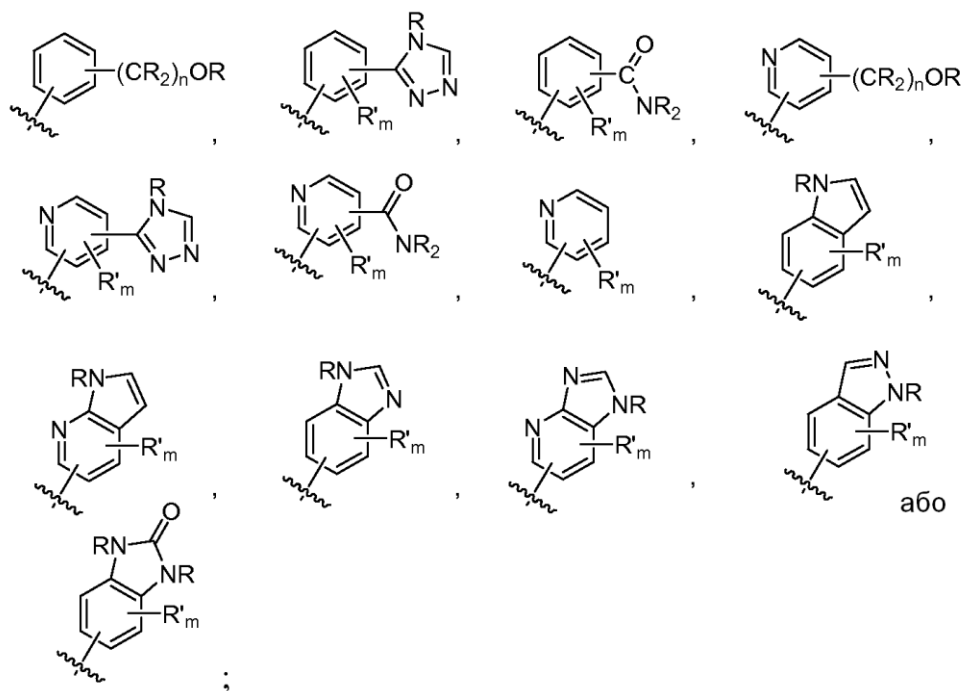
15

20

25

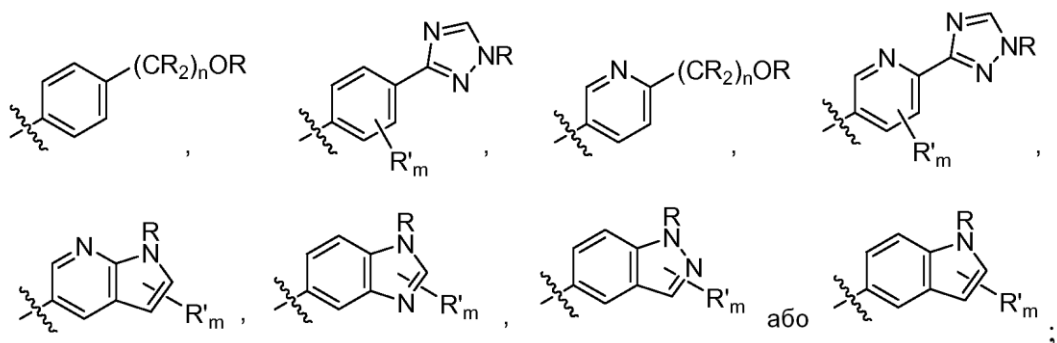
30

У деяких варіантах R1 являє собою



де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл (наприклад, метил); R' в кожному конкретному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C1-4-алкіл (наприклад, метил), галоген (наприклад, фтор), ціано, -OR або -NR₂; m являє собою 0-3; i n являє собою 0-3. Фахівцям повинно бути зрозуміло, що будь-який із замісників R' може бути приєднаний до будь-якого придатного атома будь-якого з кілець конденсованих кільцевих систем.

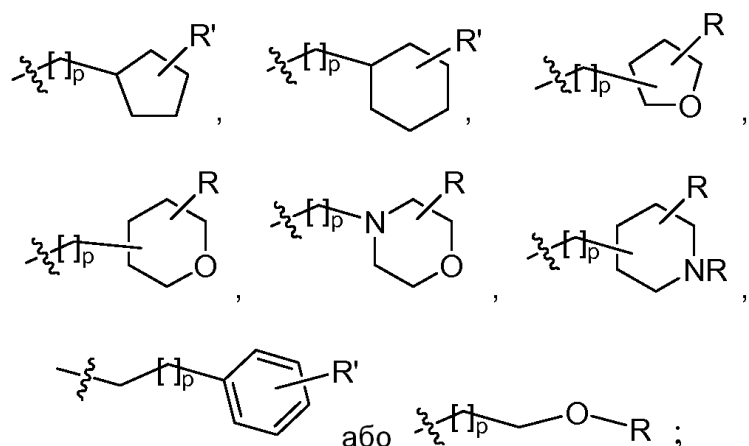
У деяких варіантах сполук формули (II) R1 являє собою



де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл; R' в кожному конкретному випадку незалежно являє собою заміщений або незаміщений C1-4-алкіл, галоген, ціано, -OR або -NR₂; m являє собою 0-3; і n являє собою 0-3.

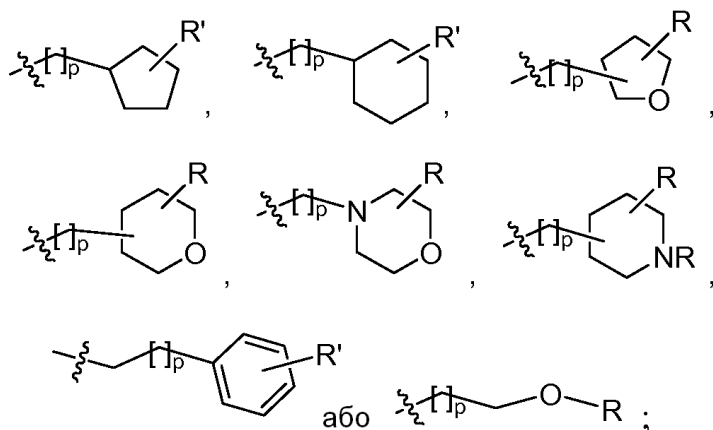
У деяких варіантах сполук формули (II) R2 являє собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикл, заміщений або незаміщений C1-4-алкілгетероцикл, заміщений або незаміщений C1-4-алкіларил або заміщений або незаміщений C1-4-алкілциклоалкіл. Наприклад, R2 являє собою H, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, (C1-4-алкіл)-феніл, (C1-4-алкіл)-циклопропіл, (C1-4-алкіл)-циклобутил, (C1-4-алкіл)-циклопентил, (C1-4-алкіл)-циклогексил, (C1-4-алкіл)-піролідил, (C1-4-алкіл)-піперидил, (C1-4-алкіл)-піперазиніл, (C1-4-алкіл)-морфолініл, (C1-4-алкіл)-тетрагідрофураніл або (C1-4-алкіл)-тетрагідропіраніл, кожний з яких необов'язково заміщений.

У інших варіантах R2 являє собою H, C1-4-алкіл, (C1-4-алкіл)(OR),



де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або
 5 незаміщений C1-4-алкіл (наприклад, метил); R' в кожному конкретному випадку незалежно
 являє собою H, -OR, ціано або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл (наприклад, метил); i p
 являє собою 0-3.

У інших варіантах сполук формули (II) R2 являє собою H, C1-4-алкіл, (C1-4-алкіл)(OR),



10

де R в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H або заміщений або
 незаміщений C1-2-алкіл; R' в кожному конкретному випадку незалежно являє собою H, -OR,
 ціано або заміщений або незаміщений C1-2-алкіл; i p являє собою 0-1.

У інших варіантах сполук формули (II) R3 являє собою H.

15 У деяких таких розкритих в описі варіантах R1 являє собою заміщений або незаміщений
 арил або заміщений або незаміщений гетероарил. Наприклад, R1 являє собою феніл, піридил,
 піримідил, бензімідазоліл, 1H-піроло[2,3-b]піридил, індазоліл, індоліл, 1H-імідазо[4,5-b]піридин,
 піридил, 1H-імідазо[4,5-b]піридин-2(3H)-оніл, 3H-імідазо[4,5-b]піридил або піразоліл, кожний з
 20 яких необов'язково заміщений. У деяких варіантах R1 являє собою феніл, заміщений одним або
 більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається із заміщеного або
 незаміщеного C1-8-алкілу, заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, амінокарбонілу,
 галогену, ціано, гідроксіалкілу і гідрокси. У інших варіантах R1 являє собою піридил, заміщений
 одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що складається з C1-8-алкілу,
 заміщеного або незаміщеного гетероциклілу, галогену, амінокарбонілу, ціано, гідроксіалкілу, -
 25 OR і -NR2, де кожний R незалежно являє собою H або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл.
 У ще інших варіантах R1 являє собою 1H-піроло[2,3-b]піридил або бензімідазоліл,
 необов'язково заміщений одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи, що
 складається із заміщеного або незаміщеного C1-8-алкілу і -NR2, де R незалежно являє собою H
 або заміщений або незаміщений C1-4-алкіл.

30 У деяких варіантах сполуки формули (II) містять представлену тут далі групу R1 і
 представлену тут далі групу R2.

У деяких варіантах сполук формули (II) сполуки в концентрації 10 мкМ інгібують mTOR, DNA-
 PK, РІЗК або їх комбінації принаймні на близько 50 %. Можна показати, що сполуки формули (II)

є інгібіторами вказаних вище кіназ в будь-якій придатній аналітичній системі, такий як ті, що розкриті в описі в розділі приклади.

У деяких варіантах сполук формули (II) сполука являє собою

- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-етил-7-(1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(1H-бензо[d]імідазол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(1H-індол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-етил-7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(2-гідроксипіридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 1-ізопропіл-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5-((8-ізопропіл-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 7-(1H-індазол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(2-амінопіримідин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(2-амінопіридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(метиламіно)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-гідроксипіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(4-(1H-піразол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індазол-4-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індазол-6-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(піримідин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксіетил)-7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-етил-7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-етил-7-(1H-індазол-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(піридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-амінопіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-метил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 2-(2-гідроксипропан-2-іл)-5-(8-(транс-4-метоксициклогексил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)піридину 1-оксид;
 4-метил-5-(7-оксо-8-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)піколінамід;
 5-(8-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 7-(1H-піразол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(транс-4-метоксициклогексил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3-((7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-2-оксо-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-іл)метил)бензонітрил;
 1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3-(7-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
 5-(8-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 3-((7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-2-оксо-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-іл)метил)бензонітрил;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 7-(1H-індазол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 5 1-(транс-4-гідроксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-(цис-4-гідроксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 10 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-ізопропіл-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 15 1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-(транс-4-гідроксициклогексил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-(цис-4-гідроксициклогексил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 20 4-(7-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
- 7-(1H-індазол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 25 7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-((1S, 3R)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 30 1-((1R, 3R)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-((1R, 3S)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 35 1-((1S, 3S)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(1H-індол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-етил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 40 7-(1H-індол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 45 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 50 1-(2-метоксіетил)-7-(4-метил-2-(метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 7-(7-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 55 7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-(2-метоксіетил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 1-бензил-7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

[illegible]

7-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

1-(1-гідроксипропан-2-іл)-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он або

5 1-(2-гідроксіетил)-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он.

4.3. СПОСОБИ ОДЕРЖАННЯ ГЕТЕРОАРИЛЬНИХ СПОЛУК

Гетероарильні сполуки одержують, як представлено на схемах 1-9 далі, також як і в прикладах, представлених в розділі 5.1. Потрібно зазначити, що фахівці в даній галузі можуть
10 модифікувати представлені далі на ілюстративних схемах і в прикладах процедури, щоб одержати потрібний продукт.

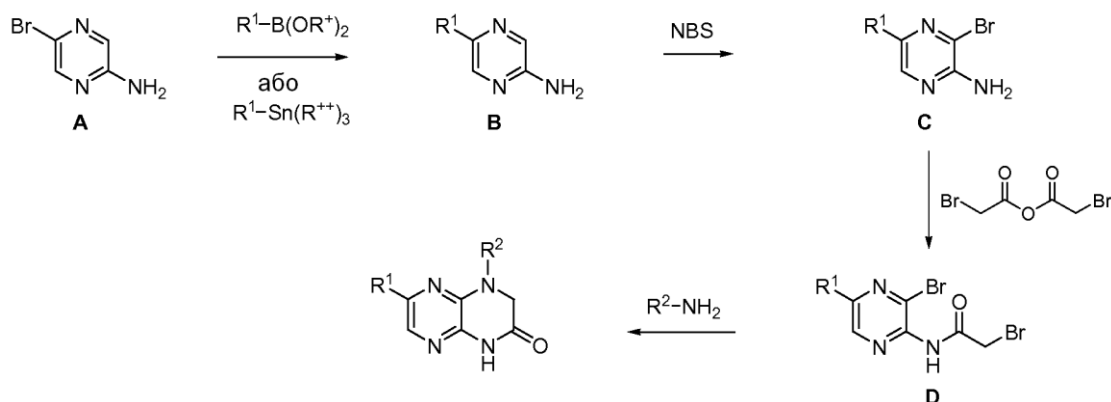


Схема 1

15

Синтез сполук формули (I) представлений на схемі 1. Виходячи з 5-бромпіразин-2-аміну А, групу R1 можна ввести, використовуючи відповідну боронову кислоту або складний боратний ефір (R+ являє собою Н або разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат), паладієвий каталізатор (такий як, наприклад, дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)дихлорметан, розчинник (такий як диметилформамід) і основу, (таку як карбонат натрію), використовуючи реакцію сполучення Сузукі, або, альтернативно, використовуючи відповідний станан (R++ являє собою C1-4-алкіл), паладієвий каталізатор (такий як дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)дихлорметан або паладій(dba)2/три-о-толілфосфін) і розчинник (такий як диметилформамід з додаванням або без додавання основи, такої як триетиламін), використовуючи реакцію сполучення Стілла. Типові умови реакцій і реагенти для реакцій Сузукі і Стілла можна знайти тут (див. також Rossi et al, Synthesis 15:2419-2440 (2004), Buchwald et al. Accounts of Chemical Research, 41: 1461-1473 (2008), Fu. Accounts of Chemical Research, 41: 1555-1564 (2008), і Echavarren et al. Angew. Chem. Int. Ed., 43: 4704-4734 (2004) і наведені в них посилання). Одержаний R1 амінопіразин В можна бромувати, використовуючи NBS або інші стандартні умови бромовання, одержуючи бромовану проміжну сполуку С, яку потім піддають взаємодії з ангідридом 2-бromoцтової кислоти, одержуючи ацетильовану проміжну сполуку D. Замісник R2 вводять, використовуючи приєднання аміну до D і подальше замикання кільця в присутності амінової основи (такої як, наприклад, триетиламін) і при нагріванні у відповідному розчиннику (такому як ацетонітрил), одержуючи потрібні продукти.

35

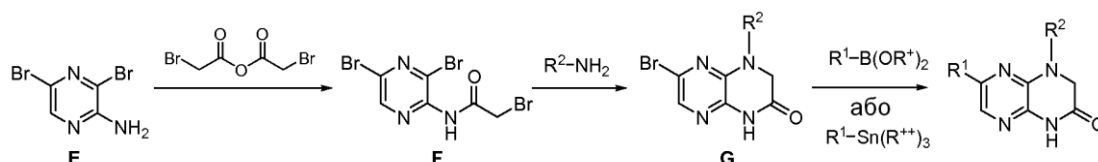


Схема 2

40

Альтернативно, як представлено на схемі 2, 3,5-дибромпіразин-2-амін Е обробляють ангідридом 2-бromoцтової кислоти, як указано вище, одержуючи проміжну сполуку F. Як було розкрито вище, замісник R2 вводять, використовуючи приєднання аміну до F і подальше замикання кільця, одержуючи проміжну сполуку G. Потім можна ввести групу R1,

використовуючи розкриті вище способи, а саме, здійснюючи взаємодію з відповідною бороною кислотою або складним боратним ефіром, в присутності паладієвого каталізатора і основи через реакцію сполучення Сузукі, або, альтернативно, використовуючи відповідний станан, в присутності паладієвого каталізатора, використовуючи методику реакції сполучення

5

Стілла, як розкрито вище, одержуючи потрібні продукти.

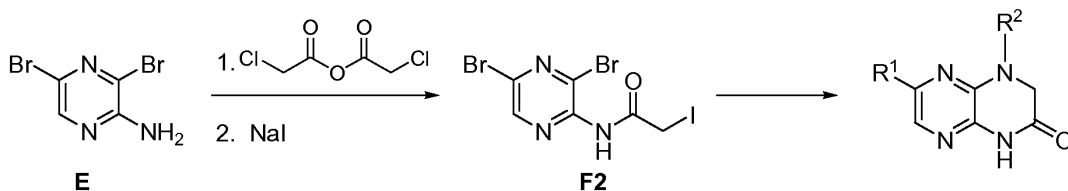
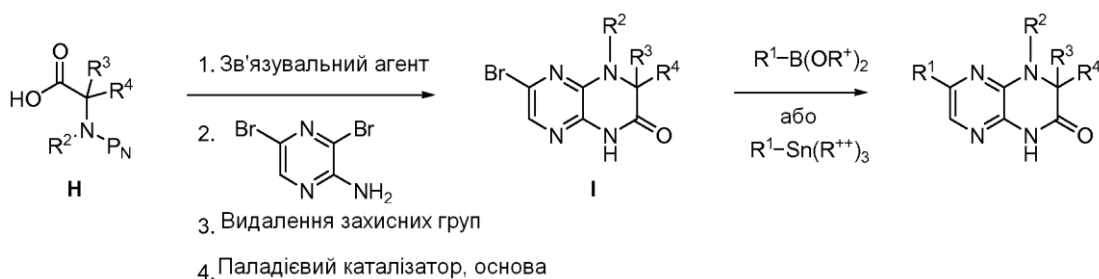


Схема 3

10

Використовуючи інший підхід (схема 3), 3,5-дібромпіразин-2-амін Е обробляють ангідридом 2-хлороцтової кислоти, потім йодидом натрію, одержуючи йодозаміщену проміжну сполуку F2. Проміжну сполуку F2 перетворюють в потрібні продукти згідно зі способом, представленим на схемі 2 для F.



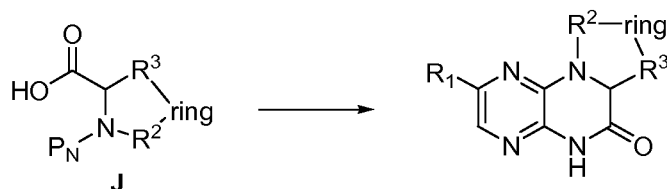
15

Схема 4

Для одержання аналогів з альфа-заміщенням біля карбонілу (схема 4), відповідним чином заміщену амінозахищену амінокислоту Н (PN являє собою амінозахищену групу, таку як Boc), піддають взаємодії з 3,5-дібромпіразин-2-аміном в присутності зв'язувального агента, такого як, наприклад, 1,1'-карбонілдіімідазол. Умови видалення захисних груп (наприклад, якщо Р являє собою Boc, захисні групи видаляють, наприклад, обробляючи TFA або HCl), з подальшим замиканням кільця, з використанням паладієвого каталізатора (використовуючи, наприклад, бікарбонат натрію, ацетат паладію(II) і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен), одержуючи проміжну сполуку І. Як і раніше, групу R1 можна ввести, використовуючи відповідну боронову кислоту або складний боратний ефір, паладієвий каталізатор, розчинник і основу, через реакцію сполучення Сузукі, або, альтернативно, використовуючи відповідний станан, паладієвий каталізатор і розчинник, використовуючи методику реакції сполучення Стілла (розкрито вище), одержуючи потрібні продукти. Вказаний метод можна також використовувати для одержання аналогів, в яких R2 являє собою водень. Крім того, такий спосіб можна використовувати для одержання сполук, в яких R3 і R4 разом з атомом, до якого вони обидва приєднані, утворюють спіроциклічне кільце, при використанні відповідної вихідної амінокислоти.

25

30



35

Схема 5

Аналоги, в яких R2 і R3 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільце (див. схему 5) можна одержати в реакціях, аналогічних представленим на схемі 4, починаючи з відповідної циклічної амінокислоти J.

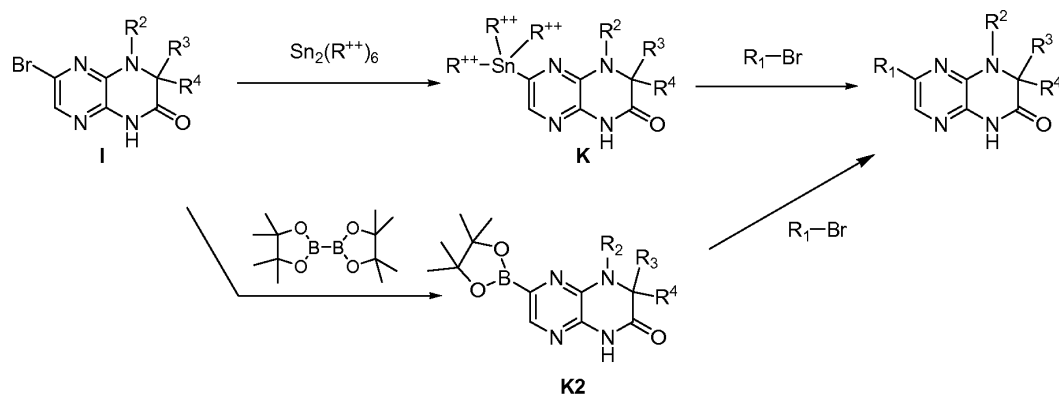


Схема 6

- 5 При одержанні потрібних продуктів реакційну здатність сполучуваних партнерів можна змінити на протилежну. Наприклад, як представлено на схемі 6, проміжну сполуку I можна перетворити у відповідний станан K в результаті реакції, наприклад, з гексаметилдіоловом (R^{++} являє собою метил) в присутності паладієвого каталізатора (такого як
- 10 тетракис(трифенілфосфін)паладій), і групу R_1 можна ввести, використовуючи відповідну відхідну групу, наприклад галоген (такий як бромід) або трифлат, і розчинник, використовуючи методику реакції сполучення Стілла, як розкрито вище, одержуючи потрібні продукти. Альтернативно, проміжну сполуку I можна перетворити у відповідний складний боронатний ефір K2, в результаті реакції з 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі(1,3,2-діоксабороланом) в присутності
- 15 паладієвого каталізатора (такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II)дихлорметан) і основи (такої як ацетат калію) в розчиннику, такому як діоксан. Групу R_1 можна ввести, використовуючи відповідну відхідну групу, наприклад галоген (такий як бромід) або трифлат, паладієвий каталізатор і розчинник, використовуючи методику реакції сполучення Сузукі, як розкрито вище, одержуючи потрібні продукти.

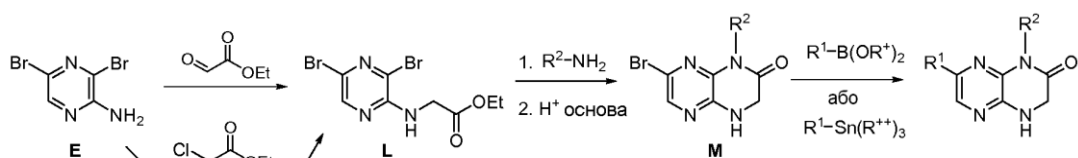


Схема 7

- Сполуки формули (II) можна одержати, як представлено на схемі 7. Відновне амінування 3,5-дибромпіразин-2-аміну E етил-2-оксоацетатом (в присутності, наприклад, боргідриду натрію як відновного агента) приводить до одержання проміжної сполуки L. Альтернативно, 3,5-дибромпіразин-2-амін E можна перетворити в проміжну сполуку L, здійснюючи взаємодію з етил-2-хлорацетатом в основних умовах (використовуючи, наприклад, Cs_2CO_3). Замісник R_2 вводять, використовуючи приєднання аміну до L, в присутності амінової основи, такої як діізопропілетиламін, і при нагріванні у відповідному розчиннику (такому як ДМСО) і подальше замикання кільця з кислотним каталізатором (використовуючи, наприклад, оцтову кислоту), одержуючи проміжну сполуку M. Замикання кільця продукту приєднання аміну L може також протікати в основних умовах з каталізатором, таких як обробка трет-бутоксидом калію у відповідному розчиннику. Альтернативно, фрагмент етилового складного ефіру можна гідролізувати (наприклад, обробляючи основою) до реакції з $R_2\text{-NH}_2$ у воді, з подальшим замиканням кільця, каталізованим кислотою. Як і раніше, групу R_1 можна ввести, використовуючи відповідну боронову кислоту або боратний складний ефір, паладієвий каталізатор, розчинник і основу, через реакцію сполучення Сузукі, або, альтернативно, використовуючи відповідний станан, паладієвий каталізатор і розчинник, використовуючи методику реакції сполучення Стілла (розкрито вище), одержуючи потрібні продукти.

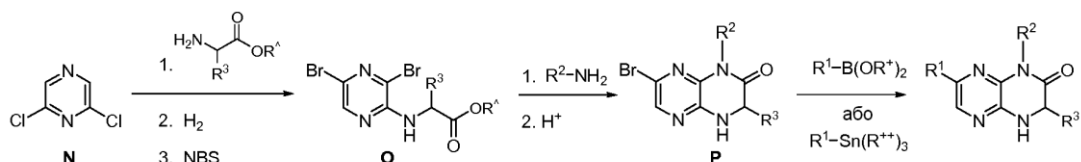


Схема 8

Альтернативний підхід (схема 8) починається з реакції 2,6-дихлоропіразину N з відповідним аміновим складним ефіром (R^A являє собою C1-3-алкіл), з подальшим відновним дегалогенуванням з використанням водню і паладієвого каталізатора, такого як гідроксид паладію, основи, такої як карбонат калію, в розчиннику, такому як етанол, і з подальшим бромуванням, здійснюючи взаємодію з бромуючим агентом, таким як NBS, одержуючи проміжну сполуку O. Як було указано вище, замісник R^2 вводять, використовуючи приєднання аміну до O і подальше замикання кільця, каталізоване кислотою, одержуючи проміжну сполуку P. Групу R^1 можна ввести, використовуючи відповідну боронову кислоту або боратний складний ефір, паладієвий каталізатор, розчинник і основу, через реакцію сполучення Сузукі, або, альтернативно, використовуючи відповідний станан, паладієвий каталізатор і розчинник, використовуючи методику реакції сполучення Стілла, одержуючи потрібні продукти (розкрито вище). Вказаний спосіб дозволяє також синтезувати аналоги з R^3 замісником в альфа-положенні відносно карбонільної групи.

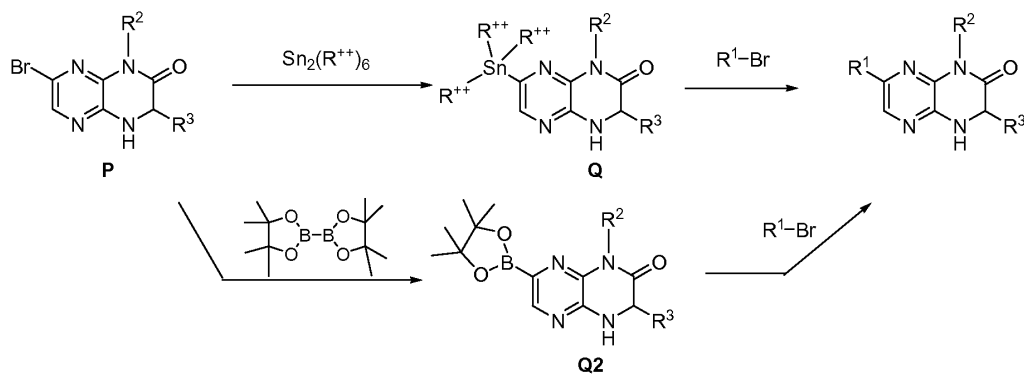


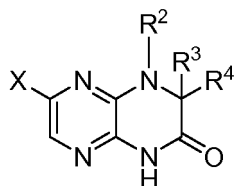
Схема 9

Як і раніше, для одержання потрібних продуктів реакційну здатність сполучуваних партнерів можна змінити на зворотну (схема 9). Наприклад, проміжну сполуку P можна перетворити у відповідний станан Q, і групу R^1 можна ввести, використовуючи відповідну відхідну групу, наприклад галоген (такий як бромід) або трифлат, паладієвий каталізатор і розчинник, використовуючи методику реакції сполучення Стілла, як розкрито вище, одержуючи потрібні продукти. Альтернативно, проміжну сполуку P можна перетворити у відповідний складний боронатний ефір Q2, і групу R^1 можна ввести, використовуючи відповідну відхідну групу, наприклад галоген (такий як бромід) або трифлат, паладієвий каталізатор і розчинник, використовуючи методику реакції сполучення Сузукі, як розкрито вище, одержуючи потрібні продукти.

Фармацевтично прийнятні солі гетероарильних сполук можна одержати звичайними і відомими способами, такими як здійснення взаємодії гетероарильної сполуки з відповідною кислотою, як розкрито вище. Такі солі звичайно одержують з високими виходами при помірних температурах, і часто одержують, просто виділяючи сполуку з відповідних кислотних промивань на кінцевій стадії синтезу. Кислоту, що утворює сіль, можна розчинити у відповідному органічному розчиннику або у водному органічному розчиннику, такому як алканол, кетон або складний ефір. З іншого боку, якщо необхідно одержати гетероарильну сполуку у формі вільної основи, її можна виділити на промивальній кінцевій основній стадії відомими способами. Наприклад, типовий спосіб одержання гідрохлоридної солі полягає в розчиненні вільної основи у придатному розчиннику і ретельному сушінні одержаного розчину, наприклад, над молекулярними ситами, перед барботуванням через нього газоподібного хлористого водню.

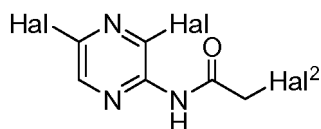
Запропоновані хімічні проміжні сполуки, які можна використовувати в способах винаходу, включають:

(i) сполуки формули (III):



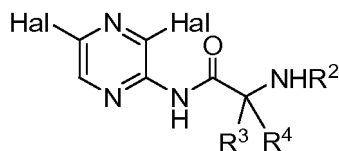
(III)

- 5 або їх солі, таутомери або стереоізомери, де:
 X являє собою галоген, B(OR⁺)₂ або Sn(R⁺⁺)₃;
 кожний R⁺ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C1-3-алкіл, або кожний R⁺ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат;
 10 кожний R⁺⁺ незалежно являє собою C1-4-алкіл;
 R² являє собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл; і
 15 R³ і R⁴, кожний незалежно, являють собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R³ і R⁴ разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або
 20 незаміщений гетероцикліл;
 або R² і один з R³ і R⁴ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл;
 (ii) сполуки формули (IV):



(IV)

- 25 або їх солі, таутомери або стереоізомери, де:
 кожний Hal незалежно являє собою галоген;
 і
 Hal₂ являє собою Br або I;
 30 (iii) сполуки формули (V):



(V)

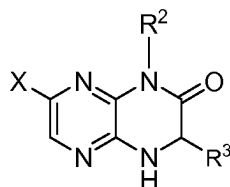
- 35 або їх солі, таутомери або стереоізомери, де:
 R² являє собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

R3 і R4, кожний незалежно, являють собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероциклілалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R3 і R4 разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл;

або R2 і один з R3 і R4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл; і

кожний Hal незалежно являє собою галоген;

(iv) сполуки формули (VI):



(VI)

або їх солі, таутмери або стереоізомери, де:

X являє собою галоген, B(OR+)₂ або Sn(R++)₃;

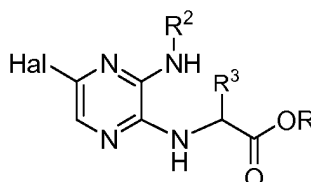
кожний R+ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C1-3-алкіл, або кожний R+ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат;

кожний R++ незалежно являє собою C1-3-алкіл;

R2 являє собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероциклілалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл; і

R3 являє собою H або заміщений або незаміщений C1-8-алкіл;

(v) сполуки формули (VII):



(VII)

або їх солі, таутмери або стереоізомери, де:

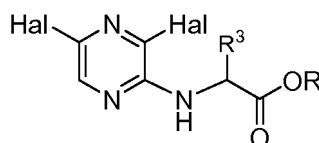
Hal являє собою галоген;

R являє собою H або C1-4-алкіл, або сіль лужного металу карбоксилату;

R2 являє собою H, заміщений або незаміщений C1-8-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероциклілалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл; і

R3 являє собою H або заміщений або незаміщений C1-8-алкіл; і

(vi) сполуки формули (VIII):



(VIII)

або їх солі, таутомери або стереоізомери, де:

кожний Hal незалежно являє собою галоген;

R являє собою H або C1-4-алкіл, або сіль лужного металу карбоксилату; і

5 R3 являє собою H або заміщений або незаміщений C1-8-алкіл.

4.4. СПОСОБИ ВИКОРИСТАННЯ

Розкриті в описі гетероарильні сполуки знаходять застосування як фармацевтичні препарати для лікування або профілактики захворювань у тварин і людей. Крім того, розкриті в описі гетероарильні сполуки є активними проти кіназ (наприклад, протеїнкіназ), включаючи ті, які беруть участь в таких захворюваннях, як рак, запальні стани, імунологічні стани, нейродегенеративне захворювання, діабет, ожиріння, нейрологічні порушення, вікові захворювання і серцево-судинні стани. Не обмежуючись теорією, вважають, що гетероарильні сполуки ефективні для лікування і профілактики вказаних захворювань і станів, завдяки їх здатності модулювати (наприклад, інгібувати) кінази, які беруть участь в етіології вказаних захворювань і станів. Відповідно, у винаході запропоновано багато варіантів використання гетероарильних сполук, включаючи лікування або профілактику перерахованих далі захворювань. Запропоновані у винаході способи включають введення ефективної кількості однієї або більше з гетероарильних сполук потребуючому цього пацієнту. У деяких варіантах вказані способи додатково включають введення другого активного агента, як розкрито в описі.

Представницькі імунологічні стани, для лікування або профілактики яких можна використовувати гетероарильні сполуки, включають, але ними не обмежуються, ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, розсіяний склероз, вовчак, запальні захворювання кишечника, виразковий коліт, хворобу Крона, міастенію гравіс, хворобу Грейвса, енцефаломієліт, діабет II типу, дерматоміозит і відторгнення трансплантата (наприклад, при лікуванні реципієнтів, наприклад, з серцевими, легeneвими, комбінованими серцево-легeneвими, печінковими, нирковими трансплантатами, трансплантатами підшлункової залози, шкіри або рогівки; або для лікування захворювання трансплантат проти хазяїна, такого, як після трансплантації кісткового мозку).

Представницькі запальні стани, для лікування або профілактики яких можна використовувати гетероарильні сполуки, включають, але ними не обмежуються, псоріаз, астму і алергічний риніт, бронхіт, хронічну обструктивну хворобу легень, кістозний фіброз, запальні захворювання кишечника, синдром роздратованого кишечника, хворобу Крона, слизовий коліт, виразковий коліт і ожиріння.

Представницькі серцево-судинні захворювання, для лікування або профілактики яких можна використовувати гетероарильні сполуки, включають, але ними не обмежуються, рестеноз, синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта, удар, інфаркт міокарда або ішемічне пошкодження серця, легень, шлунка, нирок, печінки, підшлункової залози, селезінки або мозку.

Представницькі нейродегенеративні захворювання, для лікування або профілактики яких можна використовувати гетероарильні сполуки, включають, але ними не обмежуються, хворобу Хантінгтона, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, деменцію, викликану тау-мутаціями, спінально-церебелярну атаксію 3 типу, бічний аміотрофічний склероз, викликаний SOD1-мутаціями, нейронний воскоподібний ліпофусциноз/хворобу Баттена (педіатричний нейродегенеративний раціон) і пов'язаний з ВІЛ енцефаліт.

Представницькі вікові захворювання, для лікування або профілактики яких можна використовувати гетероарильні сполуки, включають, але ними не обмежуються, рак, ожиріння, цукровий діабет II типу, автоімунні захворювання, серцево-судинні захворювання і дегенерацію нейронів.

У іншому варіанті у винаході запропоновані способи лікування або профілактики фіброзних захворювань і порушень. У конкретному варіанті у винаході запропоновані способи лікування або профілактики склеродерми, ідіопатичного легеневого фіброзу, ниркового фіброзу, кістозного фіброзу, мієлофіброзу, печінкового фіброзу, стеатозу і стеатогепатиту.

Представницькі ракові захворювання, для лікування або профілактики яких можна використовувати гетероарильні сполуки, включають, але ними не обмежуються, ракові захворювання голови, шиї, очей, рота, горла, езофагуса, бронхів, гортані, глотки, грудей, кісток, легень, товстої кишки, ректума, шлунка, простати, сечового міхура, матки, шийки матки, молочних залоз, яєчників, яєчок або інших репродуктивних органів, шкіри, щитовидної залози, крові, лімфатичних вузлів, нирок, печінки, підшлункової залози і мозку або центральної нервової системи. Гетероарильні сполуки можна також використовувати для лікування або профілактики твердих пухлин і пов'язаних з кров'ю пухлин.

Конкретні ракові захворювання в обсязі запропонованих у винаході способів включають такі, які пов'язані з каскадами реакцій mTOR, PI3K або Akt кіназ і їх мутантів або ізоформ. Інші ракові захворювання в обсязі запропонованих у винаході способів включають такі, які пов'язані з каскадами реакцій наступних кіназ: PI3K α , PI3K β , PI3K δ , KDR, GSK3 α , GSK3 β , ATM, ATX, ATR, cFMC і/або ДНК-РК кіназ і їх мутантів або ізоформ. У деяких варіантах ракові захворювання, пов'язані з каскадами реакцій mTOR/PI3K/Akt, включають тверді пухлини або пов'язані з кров'ю пухлини, наприклад множинну мієлому, лімфому з клітин мантиї, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому, гостру мієлоїдну лімфому, фолікулярну лімфому, хронічну лімфоцитарну лейкемію; рак молочної залози, легень, ендометрія, яєчників, шлунка, шийки матки і простати; гліобластому; ниркову карциному; гепатоклітинну карциному; карциному товстої кишки; нейроендокринні пухлини; пухлини голови і шиї і саркоми.

У конкретному варіанті у винаході запропоновані способи лікування або профілактики захворювань або порушень, пов'язаних з активацією сигнального шляху mTOR, включаючи, але ними не обмежуючись, синдром пухлин, що виникли прямо або непрямо в результаті генетичних дефектів в PTEN (делеції фосфатази і гомолога тензину на хромосомі 10), TSC1 (туберозний склероз 1), TSC2 (туберозний склероз 2), NF1 (нейрофібромін 1), AMPK (AMP-залежні протеїнкінази STK11, серин/треонінкіназа 11), LKB1, VHL (хвороба Гіппеля-Ліндау) і PKD1 (поліцистин-1). Не обмежуючись якою-небудь теорією, вважають, що генетичні дефекти, пов'язані з вказаними білками, приводять до гіперактивації каскаду реакцій mTOR/PI3K/Akt. Деякі конкретні захворювання, які можна лікувати або здійснювати профілактику за рахунок інгібування каскаду реакцій mTOR/PI3K/Akt, включають, але ними не обмежуються, хворобу Коудена, синдром Коудена, синдром, подібний синдрому Коудена, синдром Баннайана-Зонана, синдром Баннайана-Райлі-Рувалкаба, хворобу Лермітта-Дуклоса, ендометріальну карциному, комплекс туберозного склерозу, лімфангіолейоміоматоз, нейрофіброматоз 1, синдром Пейтца-Егерса, ниркову клітинну карциному, хворобу Гіппеля-Ліндау, синдром Протеуса і полікістозну хворобу нирок.

У конкретному варіанті у винаході запропоновані способи лікування або профілактики захворювання або порушення, пов'язаного з сигнальною системою mTOR, PI3K, Akt і/або ДНК-РК. Конкретні захворювання, які можна лікувати або здійснювати профілактику шляхом інгібування mTOR, PI3K, Akt і/або DNA-РК сигнальної системи, включають, але ними не обмежуються, ревматоїдний артрит; ревматоїдний спондиліт; остеоартрит; подагру; астму, бронхіт; алергічний риніт; хронічну обструктивну хворобу легень; кістозний фіброз; запальні захворювання кишечника; синдром подразненого кишечника; слизовий коліт; виразковий коліт; хворобу Крона; хворобу Хантінгтона; гастрит; езофагіт; гепатит; панкреатит; нефрит; розсіяний склероз; еритематоз; атеросклероз; рестеноз після ангіопластики; гіпертрофію лівого шлуночка; інфаркт міокарда; удар; ішемічне ураження серця, легень, шлунка, нирок, печінки, підшлункової залози, селезінки і мозку; гостре або хронічне відторгнення трансплантованого органа; консервацію органа для трансплантації; відмову органа або втрату кінцівки (наприклад, включаючи, але ними не обмежуючись, в результаті ішемічного-реперфузійного ураження, травми, великих пошкоджень тіла, автомобільної аварії, роздроблення або відторгнення трансплантата); захворювання трансплантат проти хазяїна; ендотоксिनний шок; множинні пошкодження органів; псоріаз; опіки під дією вогню, хімічні або радіаційні опіки; екзему; дерматит; шкірні трансплантати; ішемію; ішемічні стани, пов'язані з хірургічними втручаннями або травмами (наприклад, дорожніми інцидентами, вогнепальними ранами або переломами кінцівок); епілепсію; хворобу Альцгеймера; хворобу Паркінсона; імунологічні реакції на бактеріальну або вірусну інфекцію; кахексію; ангіогенні або проліферативні захворювання (включаючи пігментну дистрофію сітківки), тверді пухлини, і ракові захворювання різних тканин, таких як товста кишка, ректум, простата, печінка, легені, бронхи, підшлункова залоза, мозок, голова, шия, шлунок, шкіра, нирки, шийка матки, кров, гортань, езофагус, рот, глотка, сечовий міхур, яєчники або матка.

У винаході запропоновані способи інгібування кінази в клітині, експресуючій вказану кіназу, які включають здійснення контактування вказаної клітини з ефективною кількістю гетероарильної сполуки, як розкрито в описі. У одному варіанті кіназа являє собою mTOR, DNA-РК або PI3K або їх комбінації. У деяких варіантах клітина знаходиться всередині організму пацієнта.

У винаході запропоновані також способи лікування або профілактики станів, які можна лікувати або здійснити профілактику шляхом інгібування каскаду реакцій кінази, наприклад каскаду реакцій mTOR/PI3K/Akt і/або ДНК-РК, які включають введення потребуючому цього пацієнту ефективної кількості гетероарильної сполуки, як розкрито в описі. У деяких варіантах стани, які можна лікувати або здійснити профілактику шляхом інгібування каскаду реакцій

mTOR/PI3K/Akt, включають тверді і пов'язані з кров'ю пухлини, наприклад множинну мієлому, лімфому з клітин мантиї, дифузну великоклітинну В-клітинну лімфому, гостру мієлоїдну лімфому, фолікулярну лімфому, хронічну лімфоцитарну лейкемію; ракові захворювання молочної залози, легень, ендометрія, яєчників, шлунка, шийки матки і простати; гліобластоми; ниркову карциному; гепатоклітинну карциному; карциному товстої кишки; нейроендокринні пухлини; пухлини голови і шиї; саркому; пухлинні синдроми, виникаючі безпосередньо або непрямо внаслідок генетичних дефектів в PTEN (делеції фосфатази і гомолога тензину на хромосомі 10), TSC1 (туберозний склероз 1), TSC2 (туберозний склероз 2), NF1 (нейрофібромін 1), AMPK (AMP-залежні протеїнкінази STK11, серин/треонінкіназа 11), і LKB1, VHL (хвороба Гіппеля-Ліндау) і PKD1 (поліцистин-1); хворобу Коудена, синдром Коудена, синдром, подібний синдрому Коудена, синдром Баннайан-Зонана, синдром Баннайан-Райлі-Рувалкаба, хворобу Лермітте-Дуклоса, ендометріальну карциному, комплекс туберозного склерозу, лімфангіолейоміоматоз, нейрофіброматоз 1, синдром Пейтса-Егерса, карциному клітин нирок, хворобу Гіппеля-Ліндау, синдром Протеуса і полікістозну хворобу нирок; ревматоїдний артрит; ревматоїдний спондиліт; остеоартрит; подагру; астму, бронхіт; алергічний риніт; хронічну обструктивну хворобу легень; кістозний фіброз; запальні захворювання кишечника; синдром подразненого кишечника; слизовий коліт; виразковий коліт; хворобу Крона; хворобу Хантінгтона; гастрит; езофагіт; гепатит; панкреатит; нефрит; розсіяний склероз; еритематоз; атеросклероз; рестеноз після ангіопластики; гіпертрофію лівого шлуночка; інфаркт міокарда; удар; ішемічні ураження серця, легень, шлунка, нирок, печінки, підшлункової залози, селезінки і мозку; гостре або хронічне відторгнення трансплантованого органа; консервацію органа для трансплантації; ураження органа або втрату кінцівки (наприклад, включаючи, але ними не обмежуючись, ті, які виникають внаслідок ішемічного-реперфузійного ураження, травми, великих пошкоджень тіла, автомобільних аварій, пошкоджень при роздробленні або відторгнення трансплантата); захворювання трансплантат проти хазяїна; ендотоксинний шок; множинне пошкодження органів; псоріаз; опіки під дією вогню, хімічні або радіаційні опіки; екзему; дерматит; шкірні трансплантати; ішемію; ішемічні стани, пов'язані з хірургічними втручаннями або травмами (наприклад, дорожніми інцидентами, вогнепальними ранами або переломами кінцівок); епілепсію; хворобу Альцгеймера; хворобу Паркінсона; імунологічні реакції на бактеріальну або вірусну інфекцію; кахексію; ангіогенні або проліферативні захворювання, включаючи пігментну дистрофію сітківки, тверді пухлини, і ракові захворювання різних тканин, таких як товста кишка, ректум, простата, печінка, легень, бронхи, підшлункова залоза, мозок, голова, шия, шлунок, шкіра, нирки, шийка матки, кров, гортань, езофагус, рот, глотка, сечовий міхур, яєчники або матка.

4.5. ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ І СПОСОБИ ВВЕДЕННЯ

Гетероарильні сполуки, одержані представленими у винаході способами, можна використовувати для одержання фармацевтичних композицій, що включають ефективну кількість гетероарильної сполуки і фармацевтично прийнятного носія або засіб доставки. У деяких варіантах розкриті в описі фармацевтичні композиції можна використовувати для перорального, парентерального, через слизову, черезшкірного або місцевого введення.

5. ПРИКЛАДИ

Для створення найменувань для хімічних структур використовують програмне забезпечення Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) або ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA).

У описі і в прикладах використовують наступні скорочення:

AmPhos: п-диметиламінофенілди-трет-бутилфосфін,

Wos: трет-бутоксикарбоніл,

dba: дибензиліденацетон,

DIPEA: N, N-діізопропілетиламін,

DMCO: диметилсульфоксид,

ESI: іонізація електророзпиленням,

ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія,

mp: температура плавлення,

МС: мас-спектрометрія,

NBS: N-бромсукцинімід,

NMR: ядерний магнітний резонанс,

NMP: N-метилпіролідинон,

TFA: трифтороцтова кислота,

ТШХ: тонкошарова хроматографія,

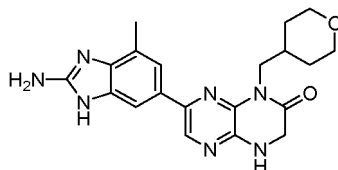
MTBE: метил-трет-бутиловий ефір.

Наступні приклади представлені з метою ілюстрації, але не обмеження.

5.1. СИНТЕТИЧНІ ПРИКЛАДИ

Приклад 1: 7-(2-аміно-4-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

5



А. Етил-2-(6-хлорпіразин-2-іламіно)ацетат

10 До 2,6-дихлоропіразину (50 г, 336 ммоль) і етил-2-аміноацетату (34,6 г, 336 ммоль) додають триетиламін (140 мл, 1007 ммоль) і ацетонітрил (350 мл). Реакційну суміш нагрівають при 80 °С протягом 3 днів. Солі триетиламіну, що випали в осад, видаляють фільтруванням і промивають етилацетатом і гексаном (1:1) декілька разів. Одержаний фільтрат і промивальний розчинник об'єднують і концентрують. Одержаний осад біло-жовтого кольору фільтрують і промивають 20 % етилацетатом в гексані, одержуючи тверду речовину не зовсім білого кольору. Одержаний

15 фільтрат піддають тому ж самому процесу, одержуючи додаткову порцію твердої речовини не зовсім білого кольору. Порції об'єднують, одержуючи вказану в заголовку сполуку (35,5 г, 164 ммоль, 49 % вихід). МС (ESI): m/z 216,1 [M+1]⁺.

В. Етил-2-(піразин-2-іламіно)ацетат

20 Етил-2-(6-хлорпіразин-2-іламіно)ацетат (23,6 г, 109 ммоль) розчиняють в неденатурованому етанолі (250 мл) і додають карбонат калію (15,13 г, 109 ммоль). Реакційну суміш поміщають в атмосферу азоту і додають гідроксид паладію (3,84 г, 5,47 ммоль). Реакційну суміш перемішують в атмосфері водню протягом 18 годин. Додають додатково гідроксид паладію (3,84 г, 5,47 ммоль), і до реакційної суміші додають додатково водень, і залишають при перемішуванні протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують через целіт, і розчинник видаляють

25 при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,13 г, 84 ммоль, 76 % вихід). МС (ESI): m/z 182,3 [M+1]⁺.

С. Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат

Етил-2-(піразин-2-іламіно)ацетат (7,6 г, 41,9 ммоль) розчиняють в диметилсульфоксиді (80 мл) і воді (4,00 мл) і охолоджують до 0 °С. N-бромсукцинімід (18,66 г, 105 ммоль) повільно

30 додають протягом 15 хвилин, і реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 48 годин. Додають додатково 1,5 екв. N-бромсукциніміду і залишають при перемішуванні протягом ночі. Реакційну суміш виливають в льодяну воду (200 мл) і екстрагують етилацетатом (150 мл). Водний шар повільно нейтралізують карбонатом натрію, до pH~7, і екстрагують етилацетатом (3×150 мл). Органічні шари об'єднують,

35 промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок ретельно розтирають з 25-33 % етилацетатом в гексані, і одержаний залишок фільтрують, одержуючи тверду речовину жовтого кольору. Одержаний залишок коричневого кольору очищають, використовуючи хроматографію на силікагелі Biotage (0-60 % етилацетат в гексані), одержуючи іншу порцію твердої речовини не зовсім білого кольору. Дві

40 порції об'єднують, одержуючи 24 г вказаної в заголовку сполуки (24 г, 71 ммоль, 75 % вихід). МС (ESI): m/z 338,1 [M]⁺, 340,1 [M+2]⁺, 342,1 [M+4]⁺.

Д. Етил-2-(5-бром-3-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат

Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (2,00 г, 5,90 ммоль), (тетрагідро-2H-піран-4-іл)метанамін (0,713 г, 6,19 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (3,08 мл, 17,70 ммоль) і

45 диметилсульфоксид (4 мл) об'єднують в мікрохвильовій ампулі з магнітною мішалкою і нагрівають в мікрохвильовому реакторі Biotage Emrys Optimizer при 150 °С протягом 1 години. Одержану суміш переносять в круглодонну колбу з метанолом. Метанол і N, N-діізопропілетиламін видаляють при зниженому тиску, і залишок очищають, використовуючи флеш-хроматографію Biotage (5-100 % етилацетат в гексані). Фракції, що містять цільовий

50 продукт, об'єднують в ділильній лійці і двічі промивають водою і один раз сольовим розчином. Органічну частину сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок сушать у високому вакуумі при 50 °С, одержуючи неочищений цільовий продукт (1,578 г) у вигляді янтарної воскоподібної твердої речовини, яку

використовують на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI): m/z 373,4 [M]⁺, 375,4 [M+2]⁺.

Е. 7-Бром-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

Перемішуваний розчин етил-2-(5-бром-3-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метиламіно)піразин-2-іламіно)ацетату (1,474 г, 3,95 ммоль) в оцтовій кислоті (13 мл) в запаяному реакторі нагрівають при 120 °С на масляній бані протягом 2 годин. Оцтову кислоту видаляють при зниженому тиску. Залишок розділяють між етилацетатом і насиченим водним розчином бікарбонату натрію, струшують і шари розділяють. Водний шар двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну частину сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок поміщають в дихлорометан і гексан, і одержану тверду речовину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування. Тверду частину промивають гексаном і сушать у вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,879 г, 2,688 ммоль, 68 % вихід) у вигляді твердої речовини пурпурного кольору. МС (ESI): m/z 327,1 [M]⁺, 329,0 [M+2]⁺.

Г. 2-Метил-6-нітро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)анілін

4-Бром-2-метил-6-нітроанілін (5 г, 21,64 ммоль), біс(пінаколато)дибор (5,50 г, 21,64 ммоль), ацетат калію (6,37 г, 64,9 ммоль) і N, N-диметилформамід (100 мл) об'єднують і дегазують у вакуумі. Додають ацетат паладію (0,243 г, 1,082 ммоль), і систему знов дегазують. Реакційну суміш нагрівають до 90 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш екстрагують водою і дихлорометаном. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (0-30 % етилацетат в гексанах), одержуючи тверду речовину жовтого кольору (5,3 г, 19,0 ммоль, 88 % вихід). МС (ESI): m/z 279,0 [M+1]⁺.

Г. 3-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензол-1,2-діамін

Розчин 2-метил-6-нітро-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)аніліну (5,3 г, 19,06 ммоль) в метанолі (50 мл) продувають газоподібним азотом. Додають паладій-на-вугіллі (10 % по масі, 50 мг), і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню, що надходить з балона, протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт, і фільтрувальний коржик промивають метанолом. Одержаний фільтрат концентрують, і одержану речовину очищають, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (0-100 % етилацетат в гексанах), одержуючи темне масло. Одержане масло ретельно розтирають з 10 % ефіром в гексанах, одержуючи тверду речовину жовто-коричневого кольору (4,2 г, 16,9 ммоль, 89 % вихід). МС (ESI): m/z 248,9 [M+1]⁺.

Н. 7-(3,4-Діаміно-5-метилфеніл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

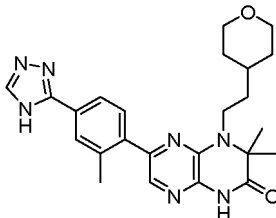
3-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензол-1,2-діамін (0,523 г, 2,109 ммоль), 7-бром-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он (0,600 г, 1,834 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (0,150 г, 0,183 ммоль), карбонат натрію (1М у воді, 5,50 ммоль), 1,4-діоксан (4,1 мл) і ізопропанол (1,4 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Систему продувають азотом. Одержану суміш герметизують, інтенсивно перемішують і нагрівають при 100 °С протягом 3,5 годин. Одержану суміш розбавляють 20 % метанолом в дихлорметані і всі леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок поміщають в 20 % метанол в дихлорметані і концентрують при зниженому тиску з силікагелем. Залишок очищають, використовуючи флеш-хроматографію (1-10 % метанол в дихлорметані), одержуючи цільовий продукт (0,669 г, 1,818 ммоль, 99 % вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. МС (ESI): m/z 369,1 [M+1]⁺.

І. 7-(2-Аміно-4-метил-1Н-бензо[*d*]імідазол-6-іл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

Бромистий ціан (0,059 г, 0,556 ммоль) в N, N-диметилформаміді (0,5 мл) додають до перемішаного розчину 7-(3,4-діаміно-5-метилфеніл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-ону (0,195 г, 0,529 ммоль) в N, N-диметилформаміді (3 мл) при 0 °С. Одержану суміш темно-коричневого кольору закривають і перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Одержану суміш розбавляють метанолом, фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (5-50 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують і більшу частину розчинника видаляють при зниженому тиску. Залишок вводять в іонообмінну колонку Strata-XC від Phenomenex. Колонку послідовно промивають водою, ацетонітрилом, метанолом і 5 % гідроксидом амонію в метанолі. Продукт елюють 5 % гідроксидом амонію в метанолі як елюентом, концентрують при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі при 50 °С, одержуючи цільовий продукт (0,130 г, 0,331 ммоль, 62 % вихід) у

вигляді твердої речовини оранжевого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, D_2O і DMCO-d_6) δ (м.ч.) 8,13 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,03 (д, $J=6,64$ Гц, 2H), 3,84-3,90 (м, 2H), 3,24 (т, $J=11,32$ Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,04-2,19 (м, 1H), 1,59 (д, $J=12,10$ Гц, 2H), 1,25-1,41 (м, 2H); МС (ESI): m/z 394,2 $[\text{M}+1]^+$.

- 5 Приклад 2: 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он



- 10 А. 3-(4-Бром-3-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол

4-Бром-3-метилбензонітрil (10,0 г, 51,0 ммоль) розчиняють в етанолі (200 мл) при перемішуванні і охолоджують до 0°C в атмосфері азоту. Газоподібний хлористий водень барботують через реакційну суміш протягом 20 хвилин. Одержану реакційну суміш закривають і повільно перемішують, нагріваючи до кімнатної температури протягом 5,5 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок сушать у вакуумі, одержуючи 13,86 г твердої речовини не зовсім білого кольору. Тверду речовину не зовсім білого кольору, гідрозид мурашиної кислоти (4,48 г, 74,6 ммоль), триетиламін (28,0 мл, 199 ммоль) і етанол (90 мл) об'єднують в запаяній ампулі і нагрівають при перемішуванні, при 90°C протягом 6,5 годин. Весь розчинник видаляють при зниженому тиску, і одержаний залишок розділяють між етилацетатом і водою. Шари розділяють і органічну частину промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок розчиняють в гарячому етилацетаті (13 мл), закривають і залишають вистоятися при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник декантують з твердої частини, що залишилася на дні колби. Тверду частину промивають етилацетатом і діетиловим ефіром і сушать у вакуумі при 45°C , одержуючи цільовий продукт (7,47 г, 31,4 ммоль, 63 % вихід) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору. МС (ESI): m/z 238,2 $[\text{M}]^+$, 240,3 $[\text{M}+2]^+$.

В. 3-(4-Бром-3-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол

3-(4-Бром-3-метилфеніл)-4H-1,2,4-триазол (2,00 г, 8,40 ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані (10 мл) при кімнатній температурі при перемішуванні в атмосфері азоту. 3,4-Дигідро-2H-піран (3,80 мл, 42,0 ммоль) і метансульфонову кислоту (0,027 мл, 0,42 ммоль) додають, і одержану суміш нагрівають при 50°C при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 20 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічну частину сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки за допомогою флеш-хроматографії (10-30-50 % етилацетат в гексанах) одержують цільовий продукт (2,64 г, 8,22 ммоль, 98 % вихід) у вигляді масла жовтого кольору. МС (ESI): m/z 322 $[\text{M}]^+$, 324 $[\text{M}+2]^+$.

С. 3-(3-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол

3-(4-Бром-3-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол (2,294 г, 7,12 ммоль), біс(пінаколато)дйбор (1,898 г, 7,48 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II), комплекс з дихлорометаном (1:1) (291 мг, 0,36 ммоль), ацетат калію (2,096 г, 21,4 ммоль) і диметилсульфоксид (15 мл) об'єднують в круглодонній колбі і перемішують. Повітря в колбі видаляють, створюючи вакуум, і тричі заповнюють азотом. Одержану суміш нагрівають при 90°C в атмосфері азоту протягом 4 годин. Одержану суміш розбавляють етилацетатом і фільтрують через целіт. Фільтрувальний коржік ретельно промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат двічі промивають водою, один раз сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (30-50 % етилацетат в гексанах) одержують воскоподібну напівтверду речовину, яку ретельно розтирають з гексаном при 45°C . Тверду речовину, що залишилася, сушать у вакуумі, одержуючи цільовий продукт (2,10 г, 5,69 ммоль, 80 % вихід) у вигляді порошку рожевого кольору. МС (ESI): m/z 370 $[\text{M}+1]^+$.

Д. Трет-бутил-1-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)-2-метил-1-оксопропан-2-ілкарбамат

1,1'-Карбонілдіімідазол (2,63 г, 16,24 ммоль) додають до перемішаного розчину 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метилпропанової кислоти (3,00 г, 14,76 ммоль) в N, N-диметилформаміді (4 мл) і дихлорометані (8 мл) при кімнатній температурі. Одержану прозору безбарвну суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин.

5 Додають N, N-діізопропілетиламін (3,86 мл, 22,14 ммоль), потім додають 3,5-дибромпіразин-2-амін (5,60 г, 22,14 ммоль). Одержану суміш нагрівають при 50 °С при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 71 години. Дихлорометан видаляють при зниженому тиску. Залишок розбавляють етилацетатом і промивають водою. Водний шар екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну частину промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок ретельно розтирають з 30 % етилацетатом в гексані і тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи флеш-хроматографію (5-50 % етилацетат в гексані). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують з твердою частиною, одержаною фільтруванням, і концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (2,38 г, 5,43 ммоль, 37 % вихід) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ESI): m/z 439,3 [M+1]⁺, 461,1 [M+Na]⁺.

Е. N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)-2-метил-2-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етиламіно)пропанаміду трифторацетат

20 TFA (3,66 мл, 47,5 ммоль) додають до перемішаної суміші трет-бутил-1-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)-2-метил-1-оксопропан-2-ілкарбамату (1,04 г, 2,374 ммоль) в дихлорометані (20 мл). Одержаний прозорий розчин жовтого кольору перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Всі леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і залишок сушать у високому вакуумі, одержуючи напівтверду речовину жовтого кольору. МС (ESI): m/z 339,1 [M+1]⁺. Додають сульфат натрію (1,686 г, 11,87 ммоль), потім додають 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетальдегід (0,396 г, 3,09 ммоль) і 1,2-дихлоретан (20 мл). Одержану суміш інтенсивно перемішують і нагрівають при 80 °С при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 2,5 годин. Додають ще 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)ацетальдегід (0,100 г, 0,780 ммоль) і сульфат натрію (1,00 г, 7,04 ммоль) і нагрівання при 80 °С продовжують протягом ще 2 годин. Одержаний розчин жовтого кольору видаляють піпеткою з твердого сульфату натрію в суху 250 мл круглодонну колбу, забезпечену магнітною мішалкою. Одержану суміш інтенсивно перемішують і охолоджують до 0 °С в атмосфері азоту. Повільно додають триацетоксиборгідрид натрію (0,553 г, 2,61 ммоль). Одержану суміш інтенсивно перемішують при 0 °С в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Охолоджувальну баню видаляють, і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 2 годин. Суміш охолоджують до 0 °С і додають ще триацетоксиборгідрид натрію (0,250 г, 1,180 ммоль). Охолоджувальну баню видаляють, і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1,5 години. Додають ще триацетоксиборгідрид натрію (0,055 г, 0,260 ммоль). Одержану суміш інтенсивно перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години і потім перемішують протягом ночі при 0 °С. Одержану суміш розбавляють метанолом і леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок поміщають в метанол, фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-40 % ацетонітрil + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержаний залишок сушать у вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,890 г, 1,978 ммоль, 67 % вихід) у вигляді злегка жовтуватої пінистої твердої речовини. МС (ESI): m/z 451,3 [M+1]⁺.

Ф. 6-Бром-3,3-диметил-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

50 N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)-2-метил-2-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етиламіно)пропанаміду трифторацетат (0,856 г, 1,517 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (1,321 мл, 7,59 ммоль) і 1,4-діоксан (25 мл) об'єднують в запаюваному реакторі з магнітною мішалкою. Систему продувають азотом, і одержану суміш запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 110 °С протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи флеш-хроматографію (5-50 % етилацетат в гексані), одержуючи цільовий продукт (0,394 г, 1,068 ммоль, 70 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ESI): m/z 369,4 [M]⁺, 371,3 [M+2]⁺.

Г. 3,3-Диметил-6-(2-метил-4-(4-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

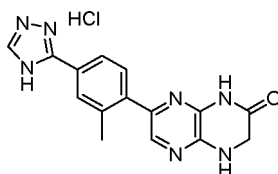
60 3-(3-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол (1 екв.), 6-бром-3,3-диметил-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-

дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он (1 екв.), [1,1'-
біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс з дихлорметаном (1:1) (0,1 екв.), 1M
карбонат натрію у воді (3 екв.), 1,4-діоксан і ізопропанол об'єднують, і систему продувають
азотом. Одержану суміш інтенсивно перемішують і нагрівають при 100 °C протягом 1,5 години.
5 Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють метанолом, і леткі
речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розділяють між дихлорметаном і водою,
струшують і шари розділяють. Водний шар екстрагують дихлорметаном. Об'єднану органічну
частину сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску.
Залишок очищають, використовуючи флеш-хроматографію (20-100 % етилацетат в гексані,
10 потім 0-10 % метанол в дихлорметані), одержуючи цільовий продукт з виходом 97 %. МС (ESI):
m/z 532,7 [M+1]⁺.

Н. 3,3-Диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-
іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

6H водний розчин хлористоводневої кислоти додають до перемішуваної суміші 3,3-диметил-
6-(2-метил-4-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-
15 піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону в етанолі при 80 °C. Одержану
суміш інтенсивно перемішують і нагрівають при 80 °C при кипінні із зворотним холодильником в
атмосфері азоту протягом 70 хвилин. Одержану суміш фільтрують і очищають, використовуючи
препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-65 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA,
20 протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують, нейтралізують
насиченим водним розчином бікарбонату натрію і ацетонітрил видаляють при зниженому тиску.
Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, ретельно промивають
водою і діетиловим ефіром і сушать у високому вакуумі при 50 °C, одержуючи цільовий продукт
з виходом 48 %. 1H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ (м.ч.) 11,32 (ушир.с, 1H), 8,44 (ушир.с, 1H), 7,96
25 (с, 1H), 7,90 (д, J=8,59 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,56 (д, J=7,81 Гц, 1H), 3,78 (дд, J=2,93, 11,13 Гц,
2H), 3,52-3,64 (м, 2H), 3,23 (т, J=10,93 Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 1,51-1,66 (м, 5H), 1,49 (с, 6H), 1,11-
1,26 (м, 2H); МС (ESI): m/z 448,3 [M+1]⁺.

Приклад 3: 7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-
2(1H)-ону гідрохлорид



А. Етил-2-(5-бром-3-(2,4-диметоксибензиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат

Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (див. приклад I.C) (1,06 г, 3,13 ммоль), (2,4-
35 диметоксифеніл)метанамін (0,601 г, 3,60 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (1,63 мл, 9,38 ммоль)
і диметилсульфоксид (1,6 мл) об'єднують в мікрохвильовій ампулі з магнітною мішалкою і
нагрівають в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 2 годин. Одержану суміш
очищають, використовуючи флеш-хроматографію (5-60 % етилацетат в гексані). Фракції, що
40 містять цільовий продукт, об'єднують і концентрують майже досуха при зниженому тиску.
Додають етилацетат (2 мл) і гексан (18 мл). Тверду речовину, що залишилася, збирають,
використовуючи вакуумне фільтрування, промивають гексаном і сушать у високому вакуумі,
одержуючи цільовий продукт (0,636 г, 1,495 ммоль, 48 % вихід) у вигляді твердої речовини ясно-
рожевого кольору. 1H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*6) δ (м.ч.) 7,24 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,52 Гц, 1H), 7,11
(т, J=5,63 Гц, 1H), 6,84 (т, J=4,81 Гц, 1H), 6,59 (д, J=2,47 Гц, 1H), 6,50 (дд, J=2,20, 8,24 Гц, 1H),
45 4,37 (д, J=4,67 Гц, 2H), 3,96-4,15 (м, 4H), 3,81 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 1,17 (т, 3H); МС (ESI): m/z
425,3 [M]⁺, 426,9 [M+2]⁺.

В. 7-Бром-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону трифторацетат

Етил-2-(5-бром-3-(2,4-диметоксибензиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат (0,484 г, 1,138
ммоль), метанол (0,461 мл, 11,38 ммоль) і TFA (7 мл) об'єднують в запаюваному реакторі з
50 магнітною мішалкою. Систему продувають азотом. Одержану суміш запаюють, інтенсивно
перемішують і нагрівають при 75 °C на масляній бані протягом 25 хвилин. Одержану суміш
розбавляють водою (14 мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Тверду
частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, промивають водою і діетиловим
ефіром і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,375 г, 1,093 ммоль, 96 %
55 вихід) у вигляді твердої речовини рожевого кольору. МС (ESI): m/z 229,0 [M]⁺, 231,3 [M+2]⁺.

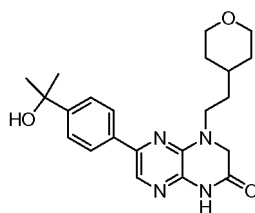
С. 7-(2-Метил-4-(4-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

3-(3-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол (див. приклад 2.С) (0,465 г, 1,259 ммоль), 7-бром-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-ону трифторацетат (0,432 г, 1,259 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II), комплекс з дихлорометаном (1:1) (0,103 г, 0,126 ммоль), карбонат натрію (1М у воді, 3,78 мл, 3,78 ммоль), 1,4-діоксан (2,5 мл) і ізопропанол (1 мл) об'єднують в запаюваному реакторі з магнітною мішалкою. Систему продувають азотом. Одержану суміш запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 100 °С протягом 70 хвилин. Одержану суміш розбавляють водою і дихлорометаном і фільтрують через лійку зі спеченого скла. Тверду частину промивають 20 % метанолом в дихлорометані. Фільтрат і промивання об'єднують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок ретельно розтирають з ацетонітрилом. Додають воду. Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, і ретельно промивають водою і діетиловим ефіром. Тверду частину промивають, використовуючи 20 % метанол в дихлорометані. Фільтрат і промивання об'єднують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок поміщають в гарячий ДМСО і метанол, фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (20-65 % ацетонітрil + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують, нейтралізують насиченим водним розчином бікарбонату натрію і концентрують майже досуха при зниженому тиску. Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, промивають водою і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,072 г, 0,184 ммоль, 15 % вихід) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ESI): m/z 392,1 [M+1]⁺.

Д. 7-(2-Метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-ону гідрохлорид

Хлористоводневу кислоту (6н у воді 0,149 мл, 0,894 ммоль) додають до перемішуваної суміші 7-(2-метил-4-(4-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-ону (0,070 г, 0,179 ммоль) в етанолі (3 мл) при 80 °С. Систему продувають азотом. Одержану суміш запаюють і нагрівають при 80 °С. Одержану суміш нагрівають при 80 °С протягом 25 хв. і потім охолоджують до кімнатної температури. Тверду частину збирають фільтруванням, промивають метанолом і сушать у високому вакуумі при 40 °С, одержуючи цільовий продукт (0,058 г, 0,169 ммоль, 94 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.) 11,32 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (дд, J=1,37, 7,97 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,97 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,44 (с, 3H); МС (ESI): m/z 308,3 [M+1]⁺.

Приклад 4: 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он



А. 2-Бром-N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)ацетамід

Розчин 2-аміно-3,5-дибромпіразину (6,17 г, 23,7 ммоль) і бромангідриду оцтової кислоти (3,0 г, 11,9 ммоль) в ацетонітрилі (40 мл) перемішують при 70 °С. Після завершення витрачання вихідної речовини (за даними ТШХ) одержаний розчин конденсують і розділяють між водою і етилацетатом (3×). Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержану речовину очищають, використовуючи колонкову хроматографію Biotage (5-80 % етилацетат в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,78 г, 10,1 ммоль, 85 % вихід). МС (ESI): m/z 372,1 [M-2]⁺, 374,0 [M]⁺, 376,1 [M+2]⁺, 378,3 [M+4]⁺.

В. 6-Бром-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

2-Бром-N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)ацетамід (3,30 г, 8,83 ммоль), 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанамінгідрохлорид (1,46, 8,83 ммоль) і дізопропілетиламін (6,67 мл, 35,3 ммоль) об'єднують і нагрівають при 85 °С. Після повного завершення витрачання вихідної речовини (за даними ТШХ) реакційний розчин конденсують і очищають, використовуючи хроматографію Biotage (0-

100 % етилацетат в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,53 г, 4,48 ммоль, 50 % вихід). МС (ESI): m/z 341,4 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.

С. 2-(4-Бромфеніл)пропан-2-ол

1-(4-Бромфеніл)етанон (9,25 г, 46,5 ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані (200 мл).

- 5 Одержаний розчин охолоджують на бані при -50 °С. Метилмагнійбромід (3М в ефірі, 46,5 мл, 139 ммоль) додають протягом 15-хвилинного проміжку часу. Реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і потім перемішують протягом 20 годин. Реакцію гасять, використовуючи насичений розчин хлориду амонію, і потім екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують, одержуючи масло.
- 10 Масло очищають, використовуючи колонку з силікагелем (0-20 % етилацетат в гексанах), одержуючи продукт - безбарвне масло (9,1 г, 46,2 ммоль, 91 % вихід). МС (ESI): m/z 197,1 [M]⁺, 199,1 [M+2]⁺.

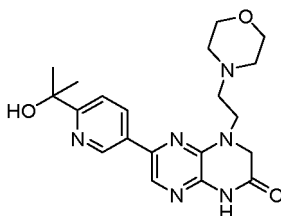
Д. 2-(4-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)пропан-2-ол

- 2-(4-Бромфеніл)пропан-2-ол (4,7 г, 21,85 ммоль), біс(пінаcolato)дибор (6,66 г, 26,2 ммоль), ацетат калію (6,43 г, 65,6 ммоль) і диметилсульфоксид (50 мл) перемішують і дегазують у вакуумі протягом 10 хвилин. Додають [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс з дихлорометаном (1:1) (0,892 г, 1,093 ммоль), і реакційну суміш дегазують ще 5 хвилин. Потім реакційну суміш нагрівають до 80 °С в атмосфері азоту протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім екстрагують сумішшю 1:1 ефір:етилацетат і водою. Одержану емульсію чорного кольору фільтрують через шар целіту, і одержаний фільтрат об'єднують з екстракційними шарами. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і потім очищають, використовуючи колонку з силікагелем (0-25 % етилацетат в гексанах). Фракції, що містять продукт, концентрують і потім ретельно розтирають з гексанами, одержуючи тверду речовину білого кольору (4,0 г, 15,3 ммоль, 70 % вихід). МС (ESI): m/z 263,3 [M+1]⁺.
- 25

Е. 6-(4-(2-Гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

- 6-Бром-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он (0,250 г, 0,733 ммоль), 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)феніл)пропан-2-ол (0,192 г, 0,733 ммоль) і дихлорометан дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) (0,030 г, 0,037 ммоль) об'єднують в диметилформаміді (1,0 мл). Додають карбонат натрію (0,311 г, 2,93 ммоль) у воді (0,2 мл), і реакційний розчин потім нагрівають в мікрохвильовому реакторі Biotage Emrys Optimizer при 120 °С протягом 15 хвилин. Охолоджений реакційний розчин фільтрують через целіт, і фільтрувальний коржик промивають етилацетатом. Фільтрат і етилацетатні промивання об'єднують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержану речовину очищають, використовуючи колонкову хроматографію Biotage (0-5 % метанол в етилацетаті), потім ретельно розтирають з диметилформамідом і водою, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,074 г, 0,19 ммоль, 25 %). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 12,24 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (д, J=8,39 Гц, 2H), 7,53 (д, J=8,39 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,16 (с, 1H), 3,82 (дд, J=11,1, 2,39 Гц, 2H), 3,61 (т, J=7,59 Гц, 2H), 3,25 (т, J=9,59 Гц, 3H), 1,70 (с, 1H), 1,66 (с, 1H), 1,58 (м, 3H), 1,44 (с, 6H), 1,25 (м, 2H); МС (ESI): m/z 397,2 [M+1]⁺. Т.пл. 210-212 °С.
- 40

Приклад 5: 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он



45

А. 2-Хлор-N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)ацетамід

- Розчин 2-аміно-3,5-дибромпіразину (3,0 г, 11,9 ммоль) і хлороцтовий ангідрид (4,2 г, 8,7 ммоль) піддають взаємодії в ацетонітрилі (10 мл) при 70 °С протягом 16 годин. Розчин конденсують і розбавляють етилацетатом. Органічну частину промивають, використовуючи 1:1 розчин бікарбонату натрію (насичений) і карбонату калію (1,75М у воді) (4×). Органічні частини об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ретельно розтирають з 10 % етилацетатом в гексанах,
- 50

одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,12 г, 9,3 ммоль, 72 % вихід). МС (ESI): m/z 328,3 [M-1]⁺, 330,4 [M+1]⁺, 332,3 [M+3]⁺.

В. N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)-2-йодацетамід

До розчину 2-хлор-N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)ацетаміду (3,0 г, 9,11 ммоль) в ацетоні (40 мл) додають йодид натрію (13,65 г, 91 ммоль), розчинений в ацетоні (20 мл). Розчин залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин конденсують при зниженому тиску і розбавляють етилацетатом (500 мл) і промивають послідовно водою (5×) для видалення синього забарвлення. Органічні частини сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт. Тверду частину розбавляють 10 % етилацетатом в гексанах (40 мл) і обробляють ультразвуком, вискоблюючи в цей час стінки колби. Потім розчин нагрівають, використовуючи теплову гармату, протягом 5 хвилин, потім охолоджують, обробляючи ультразвуком при температурі навколишнього середовища. Одержану тверду речовину фільтрують і промивають додатковою кількістю гексанів і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (3,0 г, 7,13 ммоль, 78 % вихід). МС (ESI): m/z 420,3 [M-1]⁺, 422,0 [M+1]⁺, 424,0 [M+3]⁺.

С. 6-Бром-4-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)-2-йодацетамід (0,5 г, 1,188 ммоль), діізопропілетиламін (0,415 мл, 2,376 ммоль) і 2-морфоліноетанамін (0,162 г, 1,248 ммоль) об'єднують в ацетонітрилі (5 мл). Розчин нагрівають до 45 °С протягом 1 години. Розчин конденсують і розбавляють 75 % етилацетатом в гексанах. Одержану тверду речовину відфільтровують, і одержаний фільтрат збирають і конденсують, потім очищають, використовуючи хроматографію Biotage (0-75 % етилацетат в гексанах, потім 0-10 % метанол в етилацетаті), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,228 г, 0,67 ммоль, 56 % вихід). МС (ESI): m/z 342,4 [M]⁺, 344,4 [M+2]⁺.

Д. 2-(5-Бромпіридин-2-іл)пропан-2-ол

2,5-Дибромпіридин (1,04 г, 4,39 ммоль) розчиняють в толуолі (22 мл) в 100-мл круглодонній колбі. Одержану суміш охолоджують до -78 °С. По краплях додають н-бутиллітій (3,02 мл, 4,83 ммоль). Одержану суміш перемішують 30 хвилин, потім додають ацетон (2 мл). Одержану суміш перемішують 40 хв. і потім залишають нагріватися до кімнатної температури. Суміш промивають хлоридом амонію (5 % водн., 50 мл), водою (50 мл) і потім сольовим розчином (50 мл). Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Залишок очищають, використовуючи Biotage (16 % етилацетат в гексанах). В результаті концентрування потрібних фракцій одержують продукт (0,82 г, 3,78 ммоль, 86 % вихід). МС (ESI): m/z 216,0 [M]⁺, 218,1 [M+2]⁺.

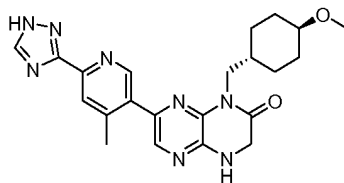
Е. 2-(5-(Триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол

2-(5-Бромпіридин-2-іл)пропан-2-ол (0,34 г, 1,574 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистанан (0,361 мл, 1,652 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,182 г, 0,157 ммоль) об'єднують в толуолі (5 мл) в 50-мл повторно герметизованій колбі. Реакційну суміш перемішують при 115 °С протягом 1,5 години. Потім одержану суміш концентрують до об'єму близько 2 мл. Залишок очищають, використовуючи Biotage (16 % етилацетат в гексанах). В результаті концентрування потрібних фракцій одержують вказану в заголовку сполуку (0,33 г, 1,10 ммоль, 70 % вихід). МС (ESI): m/z 302,1 [M+1]⁺.

Ф. 6-(6-(2-Гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

6-Бром-4-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он (0,228 г, 0,666 ммоль) і 2-(5-(триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (0,220 г, 0,733 ммоль) об'єднують в диметилформаміді (3 мл). Розчин продувають газоподібним азотом, потім додають дихлорометан дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладій(II) (0,109 г, 0,133 ммоль). Розчин нагрівають до 100 °С протягом 2 годин. Розчин конденсують при зниженому тиску, і одержане масло очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (5-60 % ацетонітрил + 0,1 % TFA в H₂O + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин), і потрібні фракції вводять в іонообмінну колонку Strata-XC. Колонку промивають послідовно водою, ацетонітрилом, метанолом і 5 % гідроксидом амонію в метанолі. Продукт елюють 5 % гідроксидом амонію в метанолі і його концентрують при зниженому тиску і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,070 г, 0,18 ммоль, 26 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м.ч.) 11,33 (ушир.с, 1H), 9,05 (д, J=1,56 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,59, 2,34 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,59 Гц, 1H), 5,27 (с, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,71 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,54 (т, J=4,49 Гц, 4H), 2,62 (т, J=6,44 Гц, 2H), 2,40-2,48 (м, 4H), 1,46 (с, 6H); МС (ESI): m/z 399,2 [M+1]⁺. Т.пл. 239-241 °С.

Приклад 6: 1-(((транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он



A. 5-Бром-4-метилпіколінонітрил

2,5-Дибром-4-метилпіридин (5,0 г, 19,9 ммоль), ціанід міді (1,43 г, 15,9 ммоль), ціанід натрію (0,801 г, 16,3 ммоль) і диметилформамід (30 мл) об'єднують в запаєному реакторі і нагрівають при 158 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш очищають, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (0-80 % етилацетат в гексанах). Одержану речовину піддають обробці на другій колонці з силікагелем (0-20 % метанол в дихлорметані). Чисті фракції об'єднують і концентрують, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (2,30 г, 11,6 ммоль, 58 % вихід). МС (ESI): m/z 198,0 $[M+1]^+$.

B. Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат

У 2000-мл тригорлу круглодонну колбу завантажують 2-аміно-3,5-дибромпіразин (172 г, 680 ммоль) в диметилформаміді (860 мл) і охолоджують до 0-5 °C. Однією порцією додають карбонат цезію (288 г, 884 ммоль), потім порціями додають етилхлорацетат (87 мл, 816 ммоль). Одержаний розчин залишають нагріватися до 20-25 °C потім нагрівають до 55 °C (спостерігається екзотермічна реакція, максимальна спостережувана температура 76 °C). Після того, як внутрішня температура реакції знижується до 65 °C, реакційну суміш нагрівають при 65 °C протягом ~4 годин. Реакційну суміш охолоджують до 20-25 °C і фільтрують через фільтрувальний папір для видалення неорганічних солей, і тверду частину промивають диметилформамідом (3 об'єми). Одержаний фільтрат по краплях додають до 16 об'ємів суміші лід-вода (8 об'ємів льоду/8 об'ємів води) і одержану завись залишають при перемішуванні протягом 12-24 годин. Одержану тверду речовину коричневого кольору виділяють, потім фільтрують і промивають водою (10 об'ємів) і сушать повітрям. Сирий продукт розчиняють в метил-трет-бутиловому ефірі (3,46 л, 15 об'ємів). Додають деревне вугілля (С-906 від Ecosorb, 20 % мас., 46,1 г) і одержану суміш нагрівають при кипінні із зворотним холодильником протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури деревне вугілля видаляють на шар целіту, і одержаний фільтрат концентрують досуха. Сирий продукт розчиняють в етилацетаті (576 мл, 2,5 об'єми) і концентрують до густої суспензії. Додають 2 % розчин етилацетату в гептані (1,15 л, 5 об'ємів), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30-60 хвилин. Одержаний продукт збирають фільтруванням, промивають гептаном (2-3 об'єми) і сушать у високому вакуумі при 35-40 °C протягом 16 годин, одержуючи потрібну сполуку у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору (109 г, 47 % вихід). Другу порцію виділяють з маточного розчину таким чином: одержаний фільтрат концентрують, одержуючи сире масло. Додають етилацетат (1 об'єм). Одержаний розчин засівають раніше виділеним продуктом і охолоджують при 0-5 °C протягом 1 години. Одержаний твердий продукт збирають фільтруванням і промивають холодною сумішшю етилацетат:гептан (1:1 суміш, <1 об'єм). Одержану тверду речовину сушать, як розкрито раніше, і об'єднують з першою порцією, одержуючи вказану в заголовку сполуку (132 г, 57 % повний вихід). МС (ESI): m/z 337,8 $[M-1]^+$, 339,8 $[M+1]^+$, 341,8 $[M+3]^+$.

C. 7-Бром-1-(((транс)-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Розчин етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетату (500 мг, 1,47 ммоль), ((транс)-4-метоксициклогексил)метанаміну (317 мг, 2,21 ммоль) і діізопропілетиламіну (0,77 мл, 4,42 ммоль) в безводному диметилсульфоксиді (8,0 мл) поміщають в мікрохвильову ампулу (20 мл). Реакційну суміш нагрівають до 150 °C протягом 1 години. Реакційну суміш виливають у воду, екстрагують етилацетатом (2×100 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержану речовину розчиняють в оцтовій кислоті (30 мл) і поміщають в запаєну ампулу. Реакційну суміш нагрівають до 120 °C протягом ночі. Одержаний розчин охолоджують, концентрують при зниженому тиску, нейтралізують насиченим розчином бікарбонату натрію, екстрагують етилацетатом (3×100 мл), сушать над сульфатом натрію, фільтрують і адсорбують на силікагелі. Очищення в результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (50 % етилацетат в гексанах) приводить до одержання твердої речовини ясно-оранжевого кольору (400 мг, 1,12 ммоль, 76 % вихід). МС (ESI): m/z 355,2 $[M]^+$, 357,2 $[M+2]^+$.

D. 1-(((Транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

7-Бром-1-(((транс)-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (2,71 г, 7,63 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистанан (3,00 г, 9,15 ммоль) і тетраакс(трифенілфосфін)паладій(0) (882 мг, 0,76 ммоль) об'єднують в запаяній ампулі, що містить безводний діоксан (40 мл), і продувають газоподібним азотом. Реакційну суміш нагрівають до 100 °С протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, фільтрують через целіт, промивають целіт етилацетатом, і одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску. Сирю речовину очищають шляхом обробки з використанням флеш-хроматографії (0-50 % етилацетат в гексані) і потрібні фракції об'єднують і концентрують, одержуючи тверду речовину ясно-жовтого кольору (2,32 г, 5,28 ммоль, 69 % вихід). МС (ESI): m/z 441,1 [M+1]⁺.

E. 5-(8-(((Транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінонітрил

1-(((Транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (0,721 г, 1,64 ммоль), 5-бром-4-метилпіколінонітрил (0,323 г, 1,64 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,150 г, 0,164 ммоль), триетиламін (0,687 мл, 4,93 ммоль), три-орто-толілфосфін (0,100 г, 0,328 ммоль) і диметилформамід (8 мл) об'єднують в герметизованому реакторі. Азот барботують через реакційну суміш протягом 5 хвилин, і реакційну суміш нагрівають при 100 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш фільтрують, концентрують і очищають, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (0-80 % етилацетат в гексанах). Фракції об'єднують і концентрують, одержуючи сирю вказану в заголовку сполуку, яку використовують безпосередньо на наступній стадії (0,607 г, 1,55 ммоль, 94 % вихід). МС (ESI): m/z 393,5 [M+1]⁺.

F. 5-(8-(((Транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід

5-(8-(((Транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінонітрил (0,607 г, 1,55 ммоль), трифтороцтову кислоту (2,0 мл, 26,0 ммоль) і сірчану кислоту (0,5 мл, 9,38 ммоль) об'єднують і нагрівають при 65 °С протягом 1 години. рН реакційної суміші доводять до 10, використовуючи карбонат натрію, і одержаний розчин екстрагують етилацетатом (3×15 мл). Органічні шари збирають, сушать над сульфатом магнію, концентрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-100 % ацетонітрил + 0,1 % TFA в H₂O + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Чисті фракції об'єднують і конденсують при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,425 г, 1,04 ммоль, 67 % вихід). МС (ESI): m/z 411,5 [M+1]⁺.

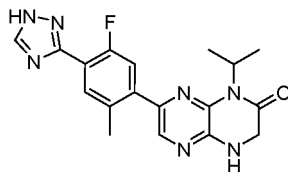
G. (Z)-N-((диметиламіно)метил)-5-(8-(((транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід

5-(8-(((Транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід (0,412 г, 1,00 ммоль), диметилформамід динеопентилацеталь (1,5 мл) і тетрагідрофуран (10 мл) об'єднують і нагрівають при 85 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують в потоці азоту і поміщають в реактор. Сирий продукт використовують безпосередньо на наступній стадії (0,467 г, 1,00 ммоль, 100 %) вихід). МС (ESI): m/z 466,6 [M+1]⁺.

H. 1-(((Транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

(Z)-N-((диметиламіно)метил)-5-(8-(((транс)-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід (0,467 г, 1,00 ммоль) додають до оцтової кислоти (6 мл). Реакційну суміш охолоджують до 0 °С і по краплях додають гідрозин (1,00 мл, 32 ммоль). Реакційну суміш залишають при перемішуванні і нагрівають до 25 °С протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрують в потоці азоту в реакторі. Додають воду (5 мл) і продукт збирають фільтруванням і очищають, використовуючи напівпрепаративну ВЕРХ з оберненою фазою (20-70 % ацетонітрил + 0,1 % TFA в H₂O + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Чисті фракції об'єднують і конденсують при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (0,046 г, 0,106 ммоль, 11 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ (м.ч.) 8,72 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), (д, J=7,03 Гц, 2H), 3,32 (с, 3H), 3,08-3,17 (м, 1H), 2,71-2,76 (м, 3H), 2,06 (ушир.с, 2H), 1,80-1,89 (м, 1H), 1,74 (ушир.с, 2H), 1,09 (д, J=11,32 Гц, 4H); МС (ESI): m/z 435,5 [M+1]⁺.

Приклад 7: 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он



5

А. Етил-2-(5-бром-3-(ізопропіламіно)піразин-2-іламіно)ацетат

Суміш етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетату (див. приклад 6.В) (1,5 г, 4,43 ммоль), ізопропіламіну (0,17 г, 4,87 ммоль), N, N-діізопропілетиламіну (1,14 г, 8,84 ммоль) і диметилсульфоксиду (10 мл) в реакційній ампулі нагрівають на масляній бані при 150 °С протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш виливають у воду і екстрагують етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують, випарюють при зниженому тиску і очищають, використовуючи хроматографічну колонку з силікагелем (10-20 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи вказану в заголовку сполуку (780 мг, 55,7 % вихід). МС (ESI): m/z 316,9 [M+1]⁺.

15 В. 7-Бром-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Суміш етил-2-(5-бром-3-(ізопропіламіно)піразин-2-іламіно)ацетату (780 мг, 2,26 ммоль), метанолу (5 мл) і TFA (10 мл) в герметизованому реакторі продувають азотом, запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 90 °С на масляній бані протягом 16 годин. Одержану суміш розбавляють метанолом, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Додають метанол (10 мл) і розчинник знов видаляють при зниженому тиску. Додають метанол (10 мл) і бікарбонат натрію. Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі до досягнення pH=6 (у воді), розчинник видаляють при зниженому тиску. Додають воду (20 мл). Одержану суміш екстрагують метиленхлоридом (3×20 мл). Органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію, концентрують, одержуючи сирий продукт, і очищають, використовуючи хроматографічну колонку з силікагелем (10-20 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи вказану в заголовку сполуку (360 мг, 39,4 % вихід).

С. 1-Ізопропіл-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

7-Бром-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (0,5 г, 1,844 ммоль), гексаметилдіолово (0,725 г, 2,213 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,213 г, 0,184 ммоль) і 1,4-діоксан (3 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Газоподібний азот барботують через розчин. Посудину запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 100 °С протягом 2 годин. Одержану каламутну чорну суміш розбавляють етилацетатом, фільтрують, і фільтрувальний коржик ретельно промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи колонкову флеш-хроматографію на силікагелі (20-80 % етилацетат в гексанах), одержуючи цільовий продукт (0,49 г, 1,38 ммоль, 75 % вихід) у вигляді твердої речовини жовто-білого кольору. МС (ESI): m/z 357,4 [M+2]⁺.

D. 4-Бром-2-фтор-5-метилбензамід

Розчин 4-бром-2-фтор-5-метилбензонітрилу (40 г, 190 ммоль) в суміші сірчаної кислоти (98 %) і TFA (об./об. = 4:1, 480 мл) перемішують при 80 °С протягом 16 годин. Після того, як одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, суміш виливають в льодяну воду. Одержаний залишок збирають фільтруванням, промивають водою і сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (41 г, 95 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ESI): m/z 232,0 [M+1]⁺.

45 E. 4-Бром-N-((диметиламіно)метилен)-2-фтор-5-метилбензамід

Розчин 4-бром-2-фтор-5-метилбензаміду (20 г, 86 ммоль) в N, N-диметилформаміді диметилацеталі (200 мл) перемішують при 100 °С в атмосфері азоту протягом 3 годин. Одержану суміш концентрують і сушать, одержуючи цільовий продукт (24,6 г, 95 % вихід) у вигляді масла жовтого кольору, яке використовують на наступній стадії без додаткового очищення. МС (ESI): m/z 287,0 [M+1]⁺.

F. 3-(4-Бром-2-фтор-5-метилфеніл)-1H-1,2,4-триазол

До розчину 4-бром-N-((диметиламіно)метилен)-2-фтор-5-метилбензаміду (24,6 г, 86,2 ммоль) в оцтовій кислоті (200 мл) по краплях додають гідразингідрат (25 мл, 0,70 моль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш

фільтрують, промивають водою (3×500 мл) і сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15 г, 68 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ESI): m/z 256,0 [M+1]⁺.

G. 3-(4-Бром-2-фтор-5-метилфеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол

Розчин 3-(4-бром-2-фтор-5-метилфеніл)-1H-1,2,4-триазолу (15 г, 60 ммоль), толуол-4-сульфонової кислоти (2,0 г, 12 ммоль) і 3,4-дигідро-2H-пірану (20 г, 240 ммоль) в тетрагідрофурані (200 мл) перемішують при 80 °С в атмосфері азоту протягом 15 годин. Одержану суміш концентрують і очищають, використовуючи колонку з силікагелем (1-25 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи захищений триазольний продукт (15 г, 75 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 8,83 (с, 1H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,61 (дд, J₁=2,4 Гц, J₂=9,6 Гц, 1H), 3,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 3,69 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,70 (м, 2H), 1,57 (м, 2H); МС (ESI): m/z 340,0 [M+1]⁺.

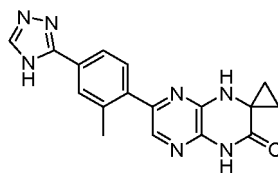
H. 7-(5-Фтор-2-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

1-Ізопропіл-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (300 мг, 0,84 ммоль), 3-(4-бром-2-фтор-5-метилфеніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол (428 мг, 1,26 ммоль) і біс(трифенілфосфін)паладій(II)дихлорид (56 мг, 0,08 ммоль) об'єднують в N, N-диметилформаміді (5 мл). Одержану суміш дегазують і нагрівають при 140 °С в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують, і одержаний фільтрат розділяють між етилацетатом (15 мл) і водою (15 мл). Органічний шар виділяють, і водний шар екстрагують етилацетатом (2×10 мл). Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію, фільтрують, концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи препаративну ТШХ (15 % метанол в дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (200 мг, вихід 52 %) у вигляді твердої речовини.

I. 7-(5-Фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Розчин 7-(5-фтор-2-метил-4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (200 мг, 0,44 ммоль) в метанольному розчині гідрохлориду (20 мл, 2M) перемішують протягом 5 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють насиченим водним розчином бікарбонату натрію (25 мл), і водну суміш екстрагують етилацетатом (2×25 мл). Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують, випарюють при зниженому тиску і очищають, використовуючи колонку з силікагелем (50-100 % етилацетат в петролейному ефірі). Потрібні фракції об'єднують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (75 мг, 46 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ (м.ч.) 14,25 (ушир.с, 1H), 8,20 (ушир.с, 1H), 7,90 (м, 2H), 7,58 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 5,24 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,44 (д, J=7,2, 6H); МС (ESI): m/z 368,2 [M+1]⁺.

Приклад 8: 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он



A. Трет-бутил-1-(3,5-дибромпіразин-2-ілкарбамоїл)циклопропілкарбамат

1,1'-Карбонілдіімідазол (4,37 г, 27,0 ммоль) додають до перемішаного розчину 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопропанкарбонової кислоти (4,93 г, 24,50 ммоль) в N, N-диметилформаміді (6 мл) і дихлорметані (12 мл) при кімнатній температурі. Одержану прозору жовту суміш перемішують при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 4 годин. Додають N, N-діізопропілетиламін (8,54 мл, 49,0 ммоль), потім додають 3,5-дибромпіразин-2-амін (9,29 г, 36,8 ммоль). Одержану суміш нагрівають при 50 °С при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 60 годин. Одержану суміш розбавляють етилацетатом і промивають водою. Шари розділяють, і органічний шар промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок поміщають в дихлорметан і очищають, використовуючи флеш-хроматографію (Biotage) (5-60 % етилацетат в гексані). Фракції, що містять потрібний продукт, об'єднують і

концентрують при зниженому тиску. Залишок ретельно розтирають з 15 % етилацетатом в гексані і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (5,349 г, 12,27 ммоль, 50 % вихід) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.) 9,92 (ушир.с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,70 (ушир.с, 1H), 1,41 (с, 9H), 1,34-1,40 (м, 2H), 1,02-1,09 (м, 2H); MC (ESI): m/z 437,3 $[\text{M}+1]^+$, 459,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

В. 1-Аміно-N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду бістрифторацетат

TFA (6,02 мл, 78 ммоль) додають до перемішуваної суміші трет-бутил-1-(3,5-дибромпіразин-2-ілкарбамоїл)циклопропілкарбамату (3,410 г, 7,82 ммоль) в дихлорометані (20 мл). Одержаний прозорий розчин жовтого кольору перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Всі леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і залишок сушать у високому вакуумі при 40 °C, одержуючи цільовий продукт (4,42 г, 7,85 ммоль, 100 % вихід) у вигляді воскоподібної твердої речовини жовтого кольору. MC (ESI): m/z 337,1 $[\text{M}+1]^+$.

С. 7'-Бром-1'Н-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-б]піразин]-3'(4'Н)-он

1-Аміно-N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)циклопропанкарбоксаміду бістрифторацетат (0,394 г, 0,700 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (0,610 мл, 3,50 ммоль) і 1,4-діоксан (6 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Систему продувають азотом. Одержану суміш запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 110 °C протягом 2 годин. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в DMSO і метанолі, фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-65 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують, нейтралізують насиченим водним розчином бікарбонату натрію і більшу частину розчинника видаляють при зниженому тиску. Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, ретельно промивають водою і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,141 г, 0,553 ммоль, 79 % вихід) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.) 11,27 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 1,29-1,38 (м, 2H), 0,91-1,01 (м, 2H); MC (ESI): m/z 255,1 $[\text{M}]^+$, 257,0 $[\text{M}+2]^+$.

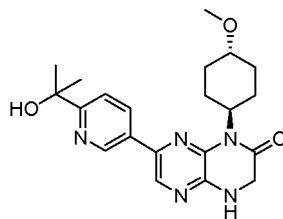
Д. Трифторацетат 7'-(2-метил-4-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-б]піразин]-3'(4'Н)-ону

3-(3-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол (див. приклад 2.С) (0,201 г, 0,545 ммоль), 7'-бром-1'Н-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-б]піразин]-3'(4'Н)-он (0,139 г, 0,545 ммоль), $[1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II), комплекс з дихлорометаном (1:1) (0,045 г, 0,054 ммоль), карбонат натрію (1M у воді, 1,635 мл, 1,635 ммоль), 1,4-діоксан (1,2 мл) і ізопропанол (0,4 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Систему продувають азотом. Одержану суміш герметизують, інтенсивно перемішують і нагрівають при 100 °C протягом 1 години. Одержану суміш розбавляють водою і тричі екстрагують дихлорометаном. Об'єднані органічні фракції концентрують при зниженому тиску. Залишок поміщають в DMSO і метанол, фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (20-70 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержаний залишок сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,109 г, 0,205 ммоль, 38 % вихід) у вигляді твердої речовини оранжевого кольору. MC (ESI): m/z 418,4 $[\text{M}+1]^+$.

Е. 7'-(2-Метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-б]піразин]-3'(4'Н)-он

6H хлористоводневу кислоту у воді (0,171 мл, 1,025 ммоль) додають до перемішуваної суміші трифторацетату 7'-(2-метил-4-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'Н-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-б]піразин]-3'(4'Н)-ону (0,109 г, 0,205 ммоль) в етанолі (4 мл) при 80 °C. Одержану суміш інтенсивно перемішують і нагрівають при 80 °C при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Одержану суміш фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-60 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують, нейтралізують насиченим водним розчином бікарбонату натрію і більшу частину розчинника видаляють при зниженому тиску. Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, ретельно промивають водою і сушать у високому вакуумі при 45 °C, одержуючи цільовий продукт (0,027 г, 0,079 ммоль, 39 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ (м.ч.) 11,22 (ушир.с, 1H), 8,63 (ушир.с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,89 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,47 (ушир.с, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,29-1,38 (м, 2H), 0,95-1,04 (м, 2H); MC (ESI): m/z 334,2 $[\text{M}+1]^+$.

Приклад 9: 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((транс)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1H)-он



А. Етил-2-(5-бром-3-(транс-4-метоксициклогексиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат

Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (див. приклад 6.В) (30,0 г, 88 ммоль), транс-4-метоксициклогексанамін (17,15 г, 133 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (30,8 мл, 177 ммоль) і диметилсульфоксид (70,8 мл) об'єднують в реакційній ампулі з магнітною мішалкою і нагрівають на масляній бані при 150 °С протягом 16 годин при перемішуванні. Одержану суміш розбавляють етилацетатом, і леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок очищають, використовуючи хроматографічну обробку на силікагелі на Biotage SP1 (12 % етилацетат в гексанах). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують і органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок ретельно розтирають з 5 % етилацетатом в гексані. Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, промивають гексаном і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (15,37 г, 39,7 ммоль, 44,8 % вихід) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ESI): m/z 387,0 [M]⁺, 389,0 [M+2]⁺.

В. 7-Бром-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

Наступну реакцію проводять, розподіляючи реакційну суміш в три окремі запаєні ампули, і обробляють окремо. Речовину потім об'єднують з подальшим очищенням. Етил-2-(5-бром-3-(транс-4-метоксициклогексиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат (10 г, 25,7 ммоль), метанол (10,5 мл, 259 ммоль) і TFA (100 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Систему продувають азотом і одержану суміш запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 90 °С на масляній бані протягом 18,5 годин. Одержану суміш розбавляють метанолом і весь розчинник видаляють при зниженому тиску. Додають метанол (100 мл) і знов весь розчинник видаляють при зниженому тиску. Додають метанол (100 мл) і бікарбонат натрію (12,4 г, 147 ммоль). Одержану суміш перемішують при кімнатній температурі до досягнення pH=6 (у воді). Одержану суміш концентрують майже досуха. Додають воду (100 мл). Одержану тверду частину коричневого кольору збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, і промивають водою. Коричневу тверду частину розчиняють в гарячому метанолі і ацетонітрилі і очищають, використовуючи колонку C18 з оберненою фазою для флеш-хроматографії (20-100 % ацетонітрил у воді). Фракції, що містять потрібний продукт, об'єднують і концентрують майже досуха при зниженому тиску. Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, промивають водою і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (4,88 г, 14,3 ммоль, 55 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтувато-коричневого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 7,71 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 4,66 (тт, J=3,61, 12,20 Гц, 1H), 4,07 (д, J=1,56 Гц, 2H), 3,25 (с, 3H), 3,06-3,17 (м, 1H), 2,42 (кв.д, J=3,51, 12,89 Гц, 2H), 2,10 (д, J=10,93 Гц, 2H), 1,61 (д, J=10,93 Гц, 2H), 1,10-1,24 (м, 2H); МС (ESI): m/z 341,3 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.

С. 7-(6-(2-Гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

2-(5-(Триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (див. приклад 5.Е) (9,43 г, 31,4 ммоль), 7-бром-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (10,02 г, 29,4 ммоль), аддукт [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладію(II) і дихлорометану (2,398 г, 2,94 ммоль) і N, N-диметилформамід (25 мл) об'єднують в круглодонній колбі з магнітною мішалкою. Повітря в колбі відкачують, створюючи вакуум, потім тричі заповнюють колбу газоподібним азотом. Одержану суміш інтенсивно перемішують і нагрівають при 120 °С в атмосфері азоту протягом 35 хвилин. Одержану суміш очищають, використовуючи флеш-хроматографію, розділивши на 4 окремі колонки (2-15 % метанол в дихлорметані). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують і більшу частину розчинника видаляють при зниженому тиску. Одержану суміш очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (20-40 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин), розділивши на 6 партій. Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують і весь ацетонітрил і деяку кількість води видаляють при зниженому тиску при 25 °С. Розчин жовтого кольору, що залишився, поміщають на 50 г іонообмінної смоли Strata-XC від Phenomenex. Колонку промивають

послідовно водою, ацетонітрилом, метанолом і потім 5 % гідроксидом амонію в метанолі. Продукт, елюйований 5 % гідроксидом амонію в метанолі, промивають і концентрують при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (4,85 г, 12,20 ммоль, 42 % вихід) у вигляді пінистої твердої речовини рожевого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)

5 δ (м.ч.) 9,03 (д, J=1,56 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,24 (дд, J=2,34, 8,20 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,81 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,90 (тт, J=3,71, 12,10 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,20 (тт, J=4,00, 10,84 Гц, 1H), 2,58 (кв.д, J=2,93, 12,82 Гц, 2H), 2,14 (д, J=10,15 Гц, 2H), 1,68 (д, J=10,93 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,17-1,35 (м, 2H); МС (ESI): m/z 398,3 [M+1]⁺. Т.пл. 196-198 °С (без поправки).

10 D. 7-(6-(2-Гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (альтернативний підхід)

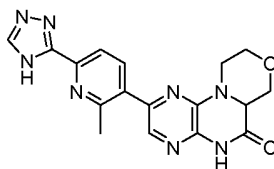
Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (1 екв.) і транс-4-метоксициклогексанамін гідрохлорид (1,5 екв.), NMP і DIPEA об'єднують і нагрівають до 127 °С і витримують при вказаній температурі протягом 18 годин. Після завершення реакції одержану суміш охолоджують до 35 °С протягом 4 годин. Одержаний розчин переносять в суміш етилацетату і 5 % сольового розчину. Водний шар видаляють, і органічний шар промивають послідовно 5 % сольовим розчином і водою. Органічний шар концентрують до невеликого об'єму, використовуючи вакуумну перегонку, охолоджують до кімнатної температури, і тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування. Одержану тверду частину промивають, використовуючи MTBE, і продукт сушать у вакуумному термостаті, одержуючи 41 % вихід етил-2-(5-бром-3-(транс-4-метоксициклогексиламіно)піразин-2-іламіно)ацетату. Суміш етил-2-(5-бром-3-(транс-4-метоксициклогексиламіно)піразин-2-іламіно)ацетату (1 екв.), води і 85 % фосфорної кислоти (3:1) нагрівають до 80 °С протягом 1 години. Нагрівання підтримують протягом 18 годин для досягнення завершення реакції. Після завершення реакції одержану суміш охолоджують до 25 °С і фільтрують, одержуючи сирий продукт у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. Тверду речовину, що залишилася, промивають водою, суспендують у воді і фільтрують. Тверду частину промивають водою до досягнення рН одержаного фільтрату між 4 і 8. Одержану речовину сушать у вакуумі, одержуючи 89 % вихід 7-бром-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону. 7-Бром-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (1 екв.), 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-2-(2-(триметилсилілокси)пропан-2-іл)піридин (1 екв.), карбонат натрію (3 екв.) і PdCl₂(AmPhos)₂ (0,003 екв.) об'єднують в ізопропанолі і нагрівають при 70 °С протягом 1,5 години. В результаті стандартної обробки і очищення одержують захищену сполуку з 93 % виходом.

35 Видалення захисних груп, використовуючи стандартні умови для видалення триметилсилільних груп, і виділення приводить до одержання вказаної в заголовку сполуки.

Альтернативно, етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (1 екв.) і транс-4-метоксициклогексанамін гідрохлорид (1,5 екв.), NMP і DIPEA об'єднують і нагрівають до 125 °С і витримують при вказаній температурі протягом 18 годин. Після завершення реакції одержану суміш охолоджують до кімнатної температури і переносять в суміш етилацетату і водного розчину хлориду натрію. Водний шар видаляють, і органічний шар промивають послідовно водним розчином хлориду натрію і водою. Органічний шар концентрують, використовуючи вакуумну перегонку, до невеликого об'єму, охолоджують до температури навколишнього середовища і тверду частину збирають і сушать, одержуючи етил-2-(5-бром-3-(транс-4-метоксициклогексиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат. Суміш етил-2-(5-бром-3-(транс-4-метоксициклогексиламіно)піразин-2-іламіно)ацетату (1 екв.), води (161 екв.) і 85 % фосфорної кислоти (16,5 екв.) нагрівають при 80 °С. Після завершення реакції одержану суміш охолоджують до 25 °С, фільтрують і тверду частину промивають водою. Тверду частину знов суспендують у воді, і фільтрування і промивання повторюють. Одержану речовину сушать, одержуючи 7-бром-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он. 7-Бром-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (1 екв.), 2-(5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (1,08 екв.) і PdCl₂(AmPhos)₂ (0,0025 екв.) об'єднують в тетрагідрофурані. Одержану суміш обробляють розчином карбонату калію (2,5 екв.) і нагрівають до кипіння із зворотним холодильником. Після охолодження до 40 °С додають толуол, і шари розділяють. Органічний шар промивають розчином дигідрофосфату калію і обробляють акцептором металу (SiliaBond® Tiol). Одержану суміш фільтрують і переганяють з додаванням толуолу доти, поки температура не досягає 100 °С. Після охолодження тверду речовину, що залишилася, збирають фільтруванням і сушать. Одержану тверду речовину об'єднують з бутильованим гідроксилтолуолом (BHT) (9×10⁻⁴ екв.) в IPA і воді (3×:5× об'єм). Одержану суміш нагрівають до 65 °С і, підтримуючи вказану температуру, додають воду (5× об.). Додають невелику кількість вказаної в заголовку сполуки

(0,02 екв.) у воді. Одержану суміш залишають вистояватися протягом 2 годин, охолоджують до кімнатної температури і перемішують. Тверду речовину, що залишилася, збирають фільтруванням і сушать, одержуючи 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 10: 9-(6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-піридил)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он



А. 5-Бром-6-метилпіколінонітрил

3,6-Дибром-2-метилпіридин (4,9 г, 19,53 ммоль), ціанід міді(I) (1,75 г, 19,53 ммоль) і N, N-диметилформамід (20 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Одержану суміш запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 110 °C протягом 4 годин. Одержану суміш розбавляють етилацетатом, виливають в ділильну лійку, що містить воду, і шари розділяють. Водний шар двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну частину промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину очищають, використовуючи хроматографічну обробку на силікагелі (10 % етилацетат в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору (1,88 г, 9,54 ммоль, 49 % вихід). МС (ESI): m/z 197,3 [M]⁺.

В. Трет-бутил-3-(3,5-дибромпіразин-2-ілкарбамоїл)морфолін-4-карбоксилат

Розчин 4-(трет-бутоксикарбоніл)морфолін-3-карбонової кислоти (1,500 г, 6,49 ммоль) і 1,1'-карбонілдіімідазолу (1,578 г, 9,73 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) і дихлорометані (6 мл) перемішують 4,5 години при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додають N, N-діізопропілетиламін (2,260 мл, 12,97 ммоль), потім додають 3,5-дибромпіразин-2-амін (3,28 г, 12,97 ммоль). Одержану суміш перемішують і нагрівають при 50 °C при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 2 днів. Одержану суміш концентрують при зниженому тиску. Залишок розбавляють водою і тричі екстрагують етилацетатом. Об'єднану органічну частину промивають водою і сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають, використовуючи флеш-хроматографію (20-30-50 % етилацетат в гексанах), одержуючи цільовий продукт (2,136 г, 4,58 ммоль, 71 % вихід) у вигляді злегка жовтуватої пінистої твердої речовини. МС (ESI): m/z 467 [M+1]⁺.

С. 9-Бром-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он

Трет-бутил-3-(3,5-дибромпіразин-2-ілкарбамоїл)морфолін-4-карбоксилат (2,132 г, 4,57 ммоль) розчиняють в дихлорометані (45 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Додають TFA (9 мл) і одержану ясно-жовту суміш герметизують і перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок сушать у високому вакуумі при 45 °C, одержуючи в'язке масло жовтого кольору. Жовте масло розчиняють в ізопропанолі (вологому) (50 мл) при перемішуванні при кімнатній температурі. Додають бікарбонат натрію (3,84 г, 45,7 ммоль), ацетат паладію(II) (0,103 г, 0,457 ммоль) і 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (0,239 мл, 1,372 ммоль). Повітря в колбі видаляють і замінюють азотом. Одержану суміш інтенсивно перемішують і нагрівають при 80 °C при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 2 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою (30 мл). Тверду речовину, що залишилася, збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, ретельно промивають водою і діетиловим ефіром і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт з чистотою ~90 % (1,441 г, 5,05 ммоль, 99 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (ESI): m/z 285 [M]⁺, 287 [M+2]⁺.

Д. 9-(1,1-Диметил-1-станаєтил)-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он

9-Бром-6,11,4a-тригідроморфоліно[4,3-e]піразино[2,3-b]піразин-5-он (0,30 г, 1,052 ммоль), гексаметилдіолово (0,414 г, 1,263 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,122 г, 0,105 ммоль) і 1,4-діоксан (5 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Газоподібний азот барботують через одержаний розчин протягом п'яти хвилин. Реактор герметизують, інтенсивно перемішують і нагрівають при 100 °C протягом 2 годин. Одержану

каламутну чорну суміш розбавляють етилацетатом, фільтрують і фільтрувальний коржик ретельно промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи флеш-хроматографію Biotage (20-80 % етилацетат в гексанах), одержуючи цільовий продукт (0,350 г, 0,948 ммоль, 90 % вихід) у вигляді твердої речовини жовто-білого кольору. МС (ESI): m/z 369,5 [M]⁺.

Е. 6-Метил-5-(5-оксо(6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-9-іл))піридин-2-карбонітрил

5-Бром-6-метилпіколінонітрил (0,080 г, 0,406 ммоль), 9-(1,1-диметил-1-станаєтил)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-5-он (0,150 г, 0,406 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,041 г, 0,045 ммоль), три-о-толілфосфін (0,027 г, 0,089 ммоль) і триетиламін (0,170 мл, 1,219 ммоль) поміщають в герметизовану ампулу і додають N, N-диметилформамід (2 мл). Газоподібний азот барботують через реакційну суміш протягом п'яти хвилин, і реакційну суміш герметизують і нагрівають при 100 °С протягом 1 години. Одержану каламутну чорну суміш розбавляють метанолом, фільтрують і фільтрувальний коржик ретельно промивають метанолом. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи флеш-хроматографію Biotage (50-100 % етилацетат в гексанах), одержуючи цільовий продукт (0,117 г, 0,363 ммоль, 89 % вихід). МС (ESI): m/z 323,5 [M+1]⁺.

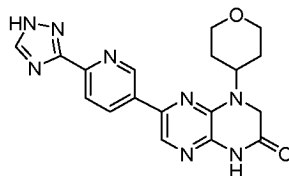
Ф. 6-Метил-5-(5-оксо(6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-9-іл))піридин-2-карбоксамід

6-Метил-5-(5-оксо(6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-9-іл))піридин-2-карбонітрил (0,18 г, 0,558 ммоль) поміщають в круглодонну колбу і при перемішуванні додають суміш TFA (1,6 мл) і сірчаної кислоти (0,4 мл). Одержану суспензію залишають при перемішуванні на 16 годин при кімнатній температурі. Одержану суміш виливають на лід, і надлишок кислоти обережно нейтралізують твердим гідроксидом калію. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою і сушать у високому вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,153 г, 0,450 ммоль, 81 % вихід) у вигляді твердої речовини червоного кольору. МС (ESI): m/z 341,5 [M+1]⁺.

Г. 9-(6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-піридил)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-5-он

6-Метил-5-(5-оксо(6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-б]піразин-9-іл))піридин-2-карбоксамід (0,159 г, 0,467 ммоль), N, N-диметилформамід динеопентилацеталь (2 мл, 8,85 ммоль) і диметилсульфоксид (0,5 мл) поміщають в колбу і нагрівають до 85 °С протягом 1 години. Одержаний розчин розбавляють оцтовою кислотою (5 мл, 87 ммоль) і по краплях додають гідазин (0,468 мл, 14,90 ммоль). Реакційну суміш залишають при перемішуванні при 25 °С протягом 30 хвилин. Одержану суміш концентрують при зниженому тиску, і залишок обережно нейтралізують насиченим водним розчином карбонату натрію. Одержаний розчин потім тричі екстрагують етилацетатом, концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи напівпрепаративну ВЕРХ з оберненою фазою (5-50 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 20 хвилин), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,03 г, 0,082 ммоль, 17,63 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 7,96-8,04 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 4,33 (дд, J=3,71, 10,74 Гц, 1H), 4,15-4,23 (м, 2H), 3,98 (дд, J=3,51, 11,71 Гц, 1H), 3,51-3,63 (м, 2H), 2,89-2,99 (м, 1H), 2,70 (с, 3H); МС (ESI): m/z 365,5 [M+1]⁺.

Приклад 11: 6-(6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он



А. 6-Бром-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

До розчину N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)-2-йодацетаміду (див. приклад 5.В) (6,6 г, 15,8 ммоль) і діізопропілетиламіну (4,0 г, 31,6 ммоль) в ацетонітрилі (50 мл) додають тетрагідро-2Н-піран-4-амін (6,4 г, 63,2 ммоль), і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок очищають, використовуючи хроматографічну обробку на силікагелі (5-20 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,98 г, 40 % вихід). МС (ESI): m/z 313,1 [M+1]⁺.

В. 4-(Тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-6-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино-[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

Дегазовану суміш 6-бром-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-ону (1,98 г, 6,35 ммоль), тетракис(трифенілфосфін)паладію (1,45 г, 1,27 ммоль) і гексаметилдіолова (4,0 г, 12,7 ммоль) в діоксані (10 мл) нагрівають при 90 °С протягом 3 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи колонку з силікагелем (10-20 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи продукт (1,07 г, 42,3 % вихід). МС (ESI): m/z 399,1 [M+1]⁺.

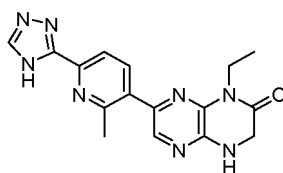
С. 6-(6-(1-(Тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

Суміш 4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-6-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-ону (1 екв.), 5-бром-2-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (1,2 екв.), трис(добензиліденацетон)дипаладію (0,1 екв.), три-*o*-толілфосфіну (0,2 екв.), триетиламіну (3 екв.) і N, N-диметилформаміду нагрівають при 95 °С протягом 3 годин в атмосфері азоту. Концентрування і хроматографічне очищення дають цільовий продукт з 39 % виходом. МС (ESI): m/z 463,1 [M+1]⁺.

Д. 6-(6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

Суміш 6-(6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-ону в метанольному розчині гідрохлориду перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 години. Розчинник випарюють при зниженому тиску, одержуючи сирий продукт, який промивають N, N-диметилформамідом, і одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді гідрохлоридної солі з 34 % виходом. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*6) δ (м.ч.) 11,44 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,22 (м, 2H), 4,70 (т, J=10 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), (м, 4H), 3,51 (т, J=11,2 Гц, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,69 (д, J=12,8 Гц, 2H); МС (ESI): m/z 379,1 [M+1]⁺.

Приклад 12: 1-Етил-7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он



А. 7-Бром-1-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

Суміш етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетату (див. приклад 6.В) (1 екв.), етиламінігидрохлориду (3,1 екв.), N, N-діізопропілетиламіну (4 екв.) в N-метилпіролідініні нагрівають при 105 °С в атмосфері азоту протягом 14 годин. Стандартна обробка сумішшю етилацетат/вода дає сирий продукт з 77 % виходом. Одержану речовину використовують без додаткового очищення. Сирий етил-2-(5-бром-3-(етиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат і оцтову кислоту об'єднують в метанолі. Реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником при 60-62 °С в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску, і одержаний залишок розбавляють метанолом і концентрують. Одержаний залишок розчиняють в етилацетаті, обробляють карбонатом натрію і перемішують протягом 10 хвилин до досягнення рН~7. Одержану суміш фільтрують і промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат концентрують і очищають, використовуючи очищення на шарі силікагелю (використовуючи 0-40 % етилацетат в гексанах), одержуючи продукт у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. Додатково фільтрувальний коржик суспендують у воді для видалення карбонату калію. Твердий продукт, що залишився, збирають фільтруванням. Весь процес приводить до одержання продукту з об'єднаним виходом 75 %.

В. 1-Етил-7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он

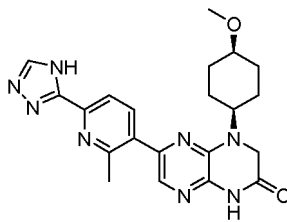
Суміш 3-бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (1 екв.), біс(пінаколато)дйборону (1,05 екв.), ацетату калію (2 екв.), карбонату калію (3 екв.), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладію(II), комплексу з дихлорометаном (1:1) (0,1 екв.) в безводному діоксані (300 мл) дегазують і нагрівають при 90 °С протягом 2 годин. Одержану суміш охолоджують до <40 °С і додають 7-бром-1-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он (1 екв.), воду і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II), комплекс з

дихлорометаном (1:1) (0,05 екв.). Одержану суміш дегазують і нагрівають при 65-70 °С в атмосфері азоту протягом 1 години. Одержану суміш охолоджують до <40 °С, розбавляють водою і етилацетатом. Стандартна обробка сумішшю етилацетат/вода з подальшим використанням колонкової флеш-хроматографії (0-5 % метанол в дихлорметані) і перекристалізацією з етанолу приводить до одержання вказаної в заголовку сполуки з 57 % виходом. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 7,99 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 4,05 (кв, J=6,77 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 1,18 (т, J=7,03 Гц, 3H); МС (ESI): m/z 337,6 [M+1]⁺.

С. 1-Етил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (альтернативний підхід)

Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (1 екв.), тетрагідрофуран і водний розчин гідроксиду натрію (1,1 екв.) об'єднують і перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрують, і зібрану тверду частину сушать, одержуючи 2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат натрію у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. 2-(3,5-Дибромпіразин-2-іламіно)ацетат натрію і етиламін (3 екв., 70 % мас., розчин) об'єднують у воді, і одержану суміш перемішують при 90 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджують до 80 °С, обробляють фосфорною кислотою (10 екв.), і перемішують протягом 3 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури і тверду частину збирають фільтруванням. Одержаний продукт сушать, одержуючи 7-бром-1-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он у вигляді твердої речовини сірого кольору. 7-Бром-1-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (1 екв.), біспінаколдиборан (1,5 екв.) і ацетат калію (3,2 екв.) об'єднують в тетрагідрофурані. Реакційну суміш нагрівають при кипінні із зворотним холодильником і додають PdCl₂(AmPhos)₂ (0,002 екв.). Через 4 години реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Одержану суміш фільтрують і зібрану тверду частину промивають, використовуючи тетрагідрофуран. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску до 50 % вихідного об'єму, і додають гексани. Тверду речовину, що залишилася, збирають фільтруванням і сушать, одержуючи 1-етил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. 1-Етил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (1 екв.) і 3-бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (0,96 екв.) об'єднують в тетрагідрофурані. У колбу додають водний розчин карбонату калію (2 екв.) при перемішуванні. Одержаний розчин обробляють PdCl₂(AmPhos)₂ (0,02 екв.) і нагрівають до 65 °С протягом 1 години. Одержаний розчин обробляють MTBE і вводять затравку. Додаткову кількість MTBE і затравку додають перед додаванням до реакційної суміші кінцевої порції MTBE. Тверду частину збирають фільтруванням і сушать, одержуючи потрібну проміжну сполуку у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору. Вказану проміжну сполуку і реагентний спирт (95 % етанол і 5 % ізопропанол) об'єднують, і одержану суміш обробляють концентрованим водним розчином хлористого водню і нагрівають до 60 °С. Одержують другу порцію концентрованого водного розчину хлористого водню і речовину нагрівають протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Тверду частину промивають, використовуючи IPA, і сушать, одержуючи гідрохлорид 1-етил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Одержану сіль розчиняють у воді і тетрагідрофурані і обробляють акцептором металу (SiliaBond® Thiol) (10 % мас.) протягом ночі. Завись фільтрують, і тверду частину промивають сумішшю 1:1 тетрагідрофуран/вода. Одержаний фільтрат обробляють водним розчином гідроксиду амонію, концентрують при зниженому тиску до 70 % його об'єму. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури, і тверду речовину, що залишилася, фільтрують і промивають водою і етанолом. Висушену тверду частину переносять в колбу, обробляють етанолом, і нагрівають до 65 °С протягом 2 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури і витримують протягом ночі. Тверду частину збирають, використовуючи вакуумне фільтрування, і сушать, одержуючи 1-етил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

Приклад 13: 4-((цис)-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он



A. 5-Бром-6-метилпіколінамід

Розчин 5-бром-6-метилпіколінонітрилу (1,8 г, 9,14 ммоль) в суміші TFA і сірчаної кислоти (30 мл, 4:1, об./об.) перемішують при 40 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш виливають в льодяну воду. Одержану тверду речовину відфільтровують і промивають водою і сушать, одержуючи цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (1,0 г, 4,65 ммоль, 54 % вихід). МС (ESI): m/z 217,1 $[M+2]^+$.

В. 3-Бром-2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

5-Бром-6-метилпіколінамід (1 г, 4,65 ммоль) і N, N-диметилформаміду диметилацеталь (20 мл) об'єднують в 100-мл круглодонній колбі з магнітною мішалкою і нагрівають при 85 °С при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 3 годин. Одержану суміш концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі, одержуючи масло жовтого кольору, яке використовують на наступній стадії без очищення. Залишок розбавляють оцтовою кислотою (10 мл) і по краплях додають гідрозин (2,5 мл, 70,3 ммоль) і залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливають в льодяну воду. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою і сушать, одержуючи цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору. Водний фільтрат екстрагують дихлорометаном. Органічний шар концентрують при зниженому тиску майже досуха, одержуючи додаткову речовину. Об'єднання двох порцій приводить до одержання цільового продукту (0,7 г, 2,9 ммоль, 63 % вихід). МС (ESI): m/z 241,1 $[M+2]^+$. Альтернативний підхід: 5-бром-6-метилпіколінонітрил (1 екв.) і гідрозинмоногідрат (2,0 екв.) об'єднують в абсолютному етанолі (4× об'єм) і нагрівають до 55 °С протягом 24 годин. Суспензію охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Зібрану тверду частину промивають, використовуючи етанол і метил-трет-бутиловий ефір, і тверду частину сушать, одержуючи 5-бром-6-метилпіколінімідогідрозид у вигляді порошку бежевого кольору. 5-Бром-6-метилпіколінімідогідрозид і мурашину кислоту (15 екв.) об'єднують і нагрівають до 100 °С при перемішуванні протягом 6 годин. Реакційний розчин охолоджують до 40 °С, обробляють метанолом, перемішують протягом 30 хвилин і концентрують при зниженому тиску до 20 % реакційного об'єму. Одержану суміш розбавляють метанолом і знов концентрують при зниженому тиску до 20 % реакційного об'єму. Тверду речовину, що залишилася, фільтрують, промивають водою і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді порошку не зовсім білого кольору.

С. 3-Бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

3-Бром-2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (0,7 г, 2,93 ммоль) і 3,4-дигідро-2H-піран (0,493 г, 5,86 ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані (20 мл). Додають TFA (3,34 мг, 0,029 ммоль), і одержаний розчин нагрівають до 70 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом, фільтрують і виливають в ділильну ліжку, що містить воду і етилацетат. Органічний шар концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (0-60 % етилацетат в гексані) одержують цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (0,40 г, 1,23 ммоль, 42 % вихід). МС (ESI): m/z 325,1 $[M+2]^+$. Альтернативний підхід: 3-бром-2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (1 екв.), 3,4-дигідро-2H-піран (2 екв.) і метансульфонову кислоту (0,08 екв.) об'єднують в тетрагідрофурані (8× об'єм). Одержаний розчин нагрівають і перемішують при 68 °С протягом 3,5 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають триетиламін (0,4 екв.), і одержаний розчин концентрують при зниженому тиску до масла. Масло обробляють ацетонітрилом і повторно концентрують при зниженому тиску до одержання твердої речовини. Одержану тверду речовину розчиняють в ацетонітрилі і обробляють водою. Суспензію фільтрують і тверду частину збирають і сушать. Сирий продукт суспендують в гексанах, фільтрують і сушать, одержуючи очищену вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини ясно-рожевого кольору.

D. (Цис)-4-метоксициклогексанаміну гідрохлорид

У круглодонну колбу в атмосфері азоту поміщують трет-бутил-(цис)-4-гідроксициклогексилкарбамат (7,8 г, 36,2 ммоль) і суспендують в безводному тетрагідрофурані (181,0 мл) і охолоджують до 0 °С. Потім додають гідрид натрію (2,174 г, 54,3 ммоль) і одержаний розчин залишають при перемішуванні протягом 5 хвилин. У другу колбу в атмосфері азоту поміщують метилйодид (2,265 мл, 36,2 ммоль) і суспендують в безводному тетрагідрофурані (10,0 мл). Розчин метилйодиду в тетрагідрофурані повільно додають по краплях в першу колбу протягом 3 хвилин. Реакційну суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 16 годин. Органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску і розділяють між етилацетатом (3×) і водою. Органічні фракції об'єднують, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і конденсують при зниженому тиску. Одержану речовину очищують, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (25-50 % етилацетат в гексанах). Потрібні фракції об'єднують і органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску з подальшим додаванням хлористоводневої кислоти (4М в 1,4-діоксані, 23,5 мл). Одержаний розчин нагрівають до 40 °С протягом 1 години, і органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (6,0 г, 36,2 ммоль, 100 % вихід). МС (ESI): m/z 130,1 [M+1]⁺.

Е. 6-Бром-4-((цис)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)-2-йодацетаміду (див. приклад 5.В) (1,0 г, 2,376 ммоль) і діізопропілетиламіну (1,038 мл, 5,94 ммоль) в ацетонітрилі (10 мл) додають гідрохлорид цис-4-метоксициклогексанаміну (0,413 г, 2,495 ммоль). Одержаний розчин перемішують при 55 °С протягом 3 годин. Одержаний залишок фільтрують, промивають ацетонітрилом і сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,442 г, 1,29 ммоль, 55 % вихід). МС (ESI): m/z 341,3 [M]⁺, 343,3 [M+2]⁺.

Ф. 4-((Цис)-4-метоксициклогексил)-6-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

6-Бром-4-((цис)-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (0,442 г, 1,295 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0,225 г, 0,194 ммоль) і гексаметилдіолово (0,322 мл, 1,554 ммоль) об'єднують в діоксані (5 мл). Одержаний розчин продувають газоподібним азотом і нагрівають до 90 °С в ампулі з загвинчуваною кришкою протягом 3 годин. Одержаний розчин конденсують при зниженому тиску і очищують, використовуючи колонкову хроматографію Biotage (0-50 % етилацетат в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,356 г, 0,837 ммоль, 65 % вихід). МС (ESI): m/z 426,5 [M+1]⁺, 427,5 [M+1]⁺.

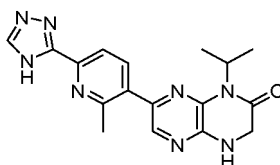
Г. 4-((Цис)-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

4-((Цис)-4-метоксициклогексил)-6-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (0,292 г, 0,687 ммоль), 3-бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (0,244 г, 0,756 ммоль), трис(дибензилдіенацетон)дипаладій (0,063 г, 0,069 ммоль), три-о-толілфосфін (0,042 г, 0,137 ммоль), триетиламін (0,287 мл, 2,061 ммоль) і диметилформамід (5,0 мл) об'єднують в колбі з загвинчуваною кришкою і нагрівають до 95 °С протягом 1 години. Одержаний розчин конденсують при зниженому тиску і очищують, використовуючи хроматографію Biotage (0-80 % етилацетат в гексанах, потім 0-10 % метанол в етилацетаті), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,279 г, 0,687 ммоль, 80 % вихід). МС (ESI): m/z 505,6 [M+1]⁺.

Н. 4-((Цис)-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

4-((Цис)-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (0,279 г, 0,553 ммоль) розбавляють етанолом (15 мл) і хлористим воднем (4,0 н в діоксанах, 5 мл). Одержаний розчин перемішують при 75 °С протягом 1 години і при 80 °С протягом 2 годин. Одержаний розчин конденсують до суспензії і розбавляють етанолом і обробляють ультразвуком. Осад, що випав, відфільтровують і промивають додатковою кількістю етанолу і потім ацетонітрилом. Сиру тверду речовину очищують, використовуючи напівпрепаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-100 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,040 г, 0,095 ммоль, 17 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ (м.ч.) 7,88-8,13 (м, 2H), 7,65 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,47 (ушир.с, 1H), 3,22-3,32 (м, 66H), 2,73 (с, 3H), 2,08 (ушир.с, 2H), 1,91 (ушир.с, 2H), 1,56 (ушир.с, 4H); МС (ESI): m/z 421,2 [M+1]⁺. Т.пл. 192-195 °С.

Приклад 14: 1-ізопропіл-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он



А. 1-Ізопропіл-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

7-Бром-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он (див. приклад 7.В) (0,5 г, 1,844 ммоль), гексаметилдіолово (0,725 г, 2,213 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,213 г, 0,184 ммоль) і 1,4-діоксан (3 мл) об'єднують в герметизованому реакторі з магнітною мішалкою. Газоподібний азот барботують через розчин. Реактор запаюють, інтенсивно перемішують і нагрівають при 100 °С протягом 2 годин. Одержану каламутну чорну суміш розбавляють етилацетатом, фільтрують і фільтрувальний коржик ретельно промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи колонкову флеш-хроматографію на силікагелі (20-80 % етилацетат в гексанах), одержуючи цільовий продукт (2,410 г, 77 % вихід) у вигляді твердої речовини жовто-білого кольору. МС (ESI): *m/z* 357,4 [M+2]⁺.

В. 1-Ізопропіл-7-(2-метил-6-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

У колбу поміщають 3-бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (0,446 г, 1,380 ммоль), 1-ізопропіл-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он (0,490 г, 1,380 ммоль), трис(добензіліденацетон)дипаладій(0) (0,139 г, 0,152 ммоль), три-*o*-толілфосфін (0,092 г, 0,304 ммоль), триетиламін (0,577 мл, 4,14 ммоль) і *N,N*-диметилформамід (3 мл). Газоподібний азот барботують через реакційну суміш протягом 5 хвилин, і одержану суміш нагрівають до 100 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через целіт, промивають метанолом і концентрують досуха. Одержаний залишок очищають, використовуючи колонкову флеш-хроматографію на силікагелі (0-80 % етилацетат в гексанах, потім 0-10 % метанол в дихлорметані), одержуючи цільовий продукт (0,40 г, 0,921 ммоль, 66,7 % вихід). МС (ESI): *m/z* 435,5 [M+1]⁺.

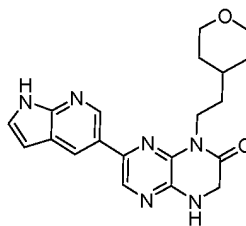
С. 1-Ізопропіл-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он

До перемішуваної суміші 1-ізопропіл-7-(2-метил-6-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-ону (0,400 г, 0,921 ммоль) в етанолі (40 мл) при 50 °С додають хлористий водень (4М в діоксані, 1,381 мл, 5,52 ммоль). Одержану суміш нагрівають при 50 °С в атмосфері азоту протягом 1 години. Одержану суспензію концентрують при зниженому тиску, і одержану тверду речовину поміщають в диметилсульфоксид і очищають, використовуючи хроматографічну обробку на силікагелі (0-10 % насичений аміаком метанол в дихлорметані), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,200 г, 0,571 ммоль, 62,0 % вихід) у вигляді твердої речовини коричнево-червоного кольору, яку обробляють далі, використовуючи перекристалізацію. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ (м.ч.) 8,10 (ушир.с, 1H), 8,01 (ушир.с, 2H), 7,92 (с, 1H), 5,26 (квінт., J=6,93 Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 3,58 (д, J=5,08 Гц, 3H), 1,47 (д, J=6,64 Гц, 6H); МС (ESI): *m/z* 351,5 [M+1]⁺.

Д. 1-Ізопропіл-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он (альтернативний підхід)

7-Бром-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он (1 екв.), біс(пінаcolato)дибор (1 екв.), ацетат калію (3 екв.) і біс(1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладій (0,01 екв.) об'єднують в діоксані (1,2 л), дегазують, використовуючи азот, і нагрівають до 95 °С в атмосфері азоту. Розбавляють етилацетатом, фільтрують через целіт, концентрують, ретельно розтирають з етилацетатом і гексанами, фільтрують і сушать, одержуючи боронатний ефір з 60 % виходом. Трет-бутил-3-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-1-карбоксилат (1 екв.), 1-ізопропіл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он (1,2 екв.), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,05 екв.), карбонат натрію (3 екв.) об'єднують в суміші (3:1) диметилацетаміду і води. Одержану суміш дегазують і нагрівають при 100 °С протягом ночі. В результаті стандартної обробки етилацетат/вода і подальшого ретельного розтирання з етилацетатом одержують цільовий продукт з 41 % виходом.

Приклад 15: 7-(1H-піроло[2,3-*b*]піридин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1H)-он



А. Етил-2-(5-бром-3-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат

Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (див. приклад 6.В) (1,0 г, 2,95 ммоль) і 2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етанамін (0,381 г, 2,95 ммоль) поміщають в мікрохвильову ампулу, додають диметилсульфоксид (2 мл), і одержану суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі Biotage Emrys Optimizer при 150 °С протягом 3600 сек. Сиру реакційну суміш очищають, використовуючи хроматографічну обробку на силікагелі (33 % етилацетат в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,5 г, 1,3 ммоль, 44 % вихід). МС (ESI): m/z 387,1 [M]⁺, 389,1 [M+2]⁺.

В. 7-Бром-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

Етил-2-(5-бром-3-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етиламіно)піразин-2-іламіно)ацетат (0,5 г, 1,291 ммоль) і хлористоводневу кислоту (6М у воді, 0,215 мл, 1,291 ммоль) об'єднують в етанолі (2 мл), і одержану суміш нагрівають в мікрохвильовому реакторі Biotage Emrys Optimizer при 100 °С протягом 2400 сек. Реакційну суміш концентрують і очищають, використовуючи хроматографічну обробку на силікагелі (33 % етилацетат в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку (кількісний вихід). МС (ESI): m/z 341,1 [M]⁺, 343,1 [M+2]⁺.

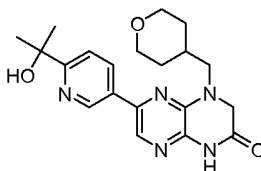
С. 1-(2-(Тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

7-Бром-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он (0,4 г, 1,29 ммоль), гексаметилдіолово (0,57 г, 1,75 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,2 г, 0,176 ммоль) поміщають в герметизовану колбу, що містить 1,4-діоксан (5 мл). Повітря в колбі відкачують, продувають азотом, герметизують і нагрівають при 110 °С протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують через целіт, промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат концентрують і обробляють ультразвуком з невеликим об'ємом змішаного розчинника (50 % гексан в етилацетаті) і виділяють фільтруванням, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,34 г, 0,8 ммоль, 54,6 % вихід). МС (ESI): m/z 427 [M+2]⁺.

Д. 7-(1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

1-(2-(Тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он (1,0 г, 2,352 ммоль), 5-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин (0,556 г, 2,82 ммоль), трис(добензиліденацетон)паладій(0) (0,237 г, 0,259 ммоль), три-о-толілфосфін (0,158 г, 0,518 ммоль) і триетиламін (0,984 мл, 7,06 ммоль) об'єднують в запайній ампулі, додають диметилформамід (5 мл). Повітря з реактора відкачують і замінюють газоподібним азотом. Реакційну суміш нагрівають до 100 °С протягом 1 години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують через целіт. Фільтрувальний коржик промивають етилацетатом. Промивання і фільтрат об'єднують і концентрують майже досуха. Одержану тверду речовину розчиняють в гарячому метанолі, фільтрують через целіт, і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (5-80 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Чисті фракції збирають, нейтралізують гідроксидом амонію і концентрують досуха. Одержану тверду речовину фільтрують, промивають водою і сушать у високому вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,10 г, 0,264 ммоль, 11,2 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 11,71 (ушир.с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,49 (д, J=10,54 Гц, 2H), 6,48 (ушир.с, 1H), 4,18 (с, 2H), 4,13 (т, J=6,44 Гц, 2H), 3,82 (д, J=12,89 Гц, 2H), 3,27 (т, J=11,13 Гц, 2H), 1,71 (д, J=12,49 Гц, 2H), 1,60 (ушир.с, 3H), 1,24 (д, 2H); МС (ESI): m/z 379,2 [M+1]⁺. Т.пл. 255-258 °С.

Приклад 16: 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

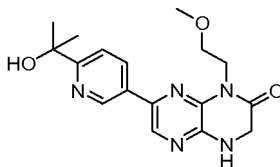


А. 6-Бром-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он
 N-(3,5-дибромпіразин-2-іл)-2-йодацетамід (див. приклад 5.В) (8,0 г, 19,01 ммоль),
 5 (тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метанамін (2,63 г, 22,81 ммоль) і діізопропілетиламін (6,64 мл, 38,0
 ммоль) поміщають в 250-мл круглодонну колбу, суспендують в ацетонітрилі (80,0 мл) і
 нагрівають до 40 °С протягом 16 годин. Одержаний осад білого кольору фільтрують,
 промивають ацетонітрилом, потім гексанами, і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку
 сполуку (4,89 г, 14,95 ммоль, 79 % вихід). МС (ESI): m/z 327,4 [M]⁺, 329,5 [M+2]⁺.

В. 6-(6-(2-Гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-
 дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

6-Бром-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он (35,98
 г, 110 ммоль), 2-(5-(триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (див. приклад 5.Е) (33,0 г, 110
 ммоль) і [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II), комплекс з дихлорометаном (1:1)
 15 (8,05 г, 11,00 ммоль) об'єднують в запайній ампулі і суспендують в N, N-диметилформаміді (288
 мл). Потім реакційну суміш нагрівають до 125 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш злегка
 охолоджують і переносять, поки вона ще тепла, в колонку з силікагелем і очищають,
 використовуючи Biotage SP1 (0-100 % (5 % метанол в етилацетаті) в гексанах). Потрібні фракції
 20 об'єднують і органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Залишок ретельно
 розтирають з 20 % етилацетатом в гексанах, потім декілька разів промивають денатурованим
 етанолом. Злегка жовтувату тверду речовину сушать при зниженому тиску, одержуючи цільову
 сполуку (15,08 г, 39,3 ммоль, 35,8 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 11,32 (с, 1H),
 9,07 (д, J=1,56 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=8,59, 2,34 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,20 Гц, 1H), 5,26 (с,
 1H), 4,21 (с, 2H), 3,83 (д, J=2,73 Гц, 2H), 3,51 (д, J=7,42 Гц, 2H), 3,27 (т, J=11,32 Гц, 2H), 2,09
 25 (ушир.с, 1H), 1,61 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,46 (с, 6H), 1,24-1,38 (м, 2H); МС (ESI): m/z 384,2 [M+1]⁺.
 Т.пл. 268-269 °С.

Приклад 17: 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-
 дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он



А. 7-Бром-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он

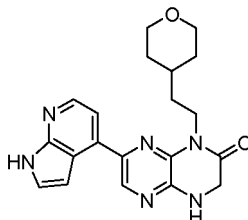
Етил-2-(3,5-дибромпіразин-2-іламіно)ацетат (див. приклад 1.С) (1 екв.), 2-метоксіетанамін (1
 екв.), діізопропілетиламін (3 екв.) суспендують в диметилсульфоксиді і нагрівають в
 35 мікрохвильовому реакторі Emrys Biotage при 150 °С протягом 1 години. В результаті
 стандартної обробки етилацетат/вода одержують сиру речовину, яку суспендують в 99,7 %
 оцтовій кислоті. Реакційну суміш запаюють, нагрівають до 120 °С і залишають при
 перемішуванні протягом 2 годин. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічні шари
 40 об'єднують і промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, потім сольовим розчином і
 сушать над сульфатом магнію. В результаті концентрування і колонкової флеш-
 хроматографічної обробки (0-100 % етилацетат в гексанах) одержують цільовий продукт з 27 %
 виходом за дві стадії. МС (ESI): m/z 287,4 [M]⁺, 289,4 [M+2]⁺.

В. 7-(6-(2-Гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-
 б]піразин-2(1Н)-он

7-Бром-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-б]піразин-2(1Н)-он (1 екв.), 2-(5-
 (триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (див. приклад 5.Е) (1 екв.) і
 дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій(II) (0,2 екв.) суспендують в диметилформаміді. Реакційну
 суміш продувають азотом і нагрівають до 140 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш
 50 охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через целіт, і промивають етилацетатом.
 Леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і одержану суспензію пурпурного кольору

очищують, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (0-100 % (5 % метанол в етилацетаті) в гексанах). Потрібні фракції об'єднують, і органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ретельно розтирають з 5 % етилацетатом в гексанах і промивають гексанами, одержуючи цільовий продукт з 38 % виходом. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 9,02 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,24 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 5,25 (с, 1H), 4,28 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,20 (д, 2H), 3,60 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,46 (с, 6H); МС (ESI): m/z 344,3 [M+1]⁺.

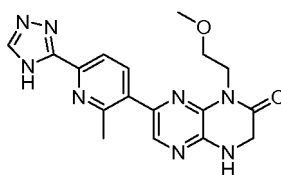
Приклад 18: 7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1-[2-(тетрагідропіран-4-іл)етил]-3,4-дигідро-1H-піразино[2,3-b]піразин-2-он



А. 7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1-[2-(тетрагідропіран-4-іл)етил]-3,4-дигідро-1H-піразино[2,3-b]піразин-2-он

Суміш 1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону (див. приклад 15.С) (1 екв.), трет-бутилового ефіру 4-бромпіроло[2,3-b]піридин-1-карбонової кислоти (1 екв.), трис(добензиліденацетон)паладію (0,13 екв.), три-о-толілфосфіну (0,25 екв.) і триетиламіну (2,8 екв.) в безводному діоксані продувають азотом, дегазують протягом 2 хвилин і перемішують при 95 °С в атмосфері азоту протягом 3-4 годин. Після завершення реакції за даними ТШХ леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і залишок очищують, використовуючи колонкову хроматографію, одержуючи цільовий продукт з 35 % виходом. МС (ESI): m/z 479,7 [M+1]⁺. Трет-бутил-4-(7-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилат перемішують в метанольному розчині гідрохлориду при кімнатній температурі. Після завершення реакції за даними ТШХ розчинник видаляють при зниженому тиску, і залишок очищують на силікагелі, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 63 % виходом. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.ч.) 11,72 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,25 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,53-7,51 (м, 2H), 6,97 (кв, J=1,6 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 4,14 (т, J=1,6 Гц, 2H), 3,81 (дд, J₁=2,4 Гц, J₂=11,2 Гц, 2H), 3,25 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,67 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,61 (м, 3H), 1,22 (м, 2H); МС (ESI): m/z 379,2 [M+1]⁺.

Приклад 19: 1-(2-метоксіетил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он



А. 1-(2-Метоксіетил)-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он
7-Бром-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (див. приклад 17.А) (0,5 г, 1,741 ммоль), 1,1,1,2,2,2-гексаметилдистанан (0,856 г, 2,61 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (0,201 г, 0,174 ммоль) об'єднують в 1,4-діоксані (20 мл) і нагрівають при 140 °С протягом 2 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом і фільтрують через целіт. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (0-30 % етилацетат в гексані) одержують цільовий продукт у вигляді прозорого масла (0,5 г, 1,34 ммоль, 77 % вихід). МС (ESI): m/z 373,0 [M+2]⁺.

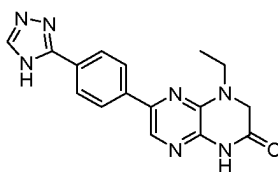
В. 1-(2-Метоксіетил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

1-(2-Метоксіетил)-7-(триметилстаніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (0,5 г, 1,348 ммоль), 3-бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (0,436 г, 1,348 ммоль), трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) (0,123 г, 0,135 ммоль), три-о-толілфосфін

(0,082 г, 0,270 ммоль), триетиламін (0,584 мл, 4,04 ммоль) і N, N-диметилформаїд (10 мл) об'єднують в 75-мл герметизованій колбі, повітря в колбі видаляють і замінюють азотом. Одержану суміш перемішують при 130 °С протягом 3 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують. Органічний шар концентрують при зниженому тиску.

5 Одержаний залишок розбавляють метанолом і диметилсульфоксидом, фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-30 % ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять чистий продукт, пропускають через твердофазну екстраційну колонку Phenomenex Strata-XC. Колонку промивають послідовно водою, ацетонітрилом, метанолом і 5 % гідроксидом амонію в метанолі. Продукт, елюований 10 5 % гідроксидом амонію в метанолі, концентрують при зниженому тиску. Залишок ретельно розтирають з етиловим ефіром в гексані, одержуючи тонкий порошок, який сушать у вакуумі при 50 °С, одержуючи цільовий продукт (0,05 г, 0,136 ммоль, 10 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.ч.) 8,10 (ушир.с, 1H), 7,98 (ушир.с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 1H), 4,13-4,28 (м, 4H), 3,55 (т, J=6,25 Гц, 2H), 3,24 (с, 3H), 2,70 (ушир.с, 3H); 15 MS (ESI): m/z 367,2 [M+1]⁺.

Приклад 20: 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону гідрохлорид



20

А. 6-Бром-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

До розчину 2-бром-N-(3,5-дібромпіразин-2-іл)ацетаміду (див. приклад 4.А) (1 екв.) і діізопропілетиламіну (3 екв.) в ацетонітрилі додають етанаїнгідрохлорид (1,05 екв.). Одержаний розчин залишають нагріватися до 70 °С протягом 30 хвилин. Одержаний розчин 25 конденсують при зниженому тиску і очищають, використовуючи колонкову хроматографію (0-75 % етилацетат в гексанах), одержуючи вказану в заголовку сполуку з 36 % виходом. MS (ESI): m/z 257,5 [M]⁺, 259,4 [M+2]⁺.

В. 4-Етил-6-(4-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он

30 6-Бром-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он (1,1 екв.), 4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4H-1,2,4-триазол (1 екв.) і дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) дихлорометан (0,05 екв.) об'єднують в 1,4-діоксані з подальшим додаванням карбонату натрію (3 екв.) у воді. Одержаний розчин нагрівають в мікрохвильовому реакторі Biotage Emrys Optimizer до 120 °С протягом 30 хвилин. Одержаний розчин конденсують при зниженому тиску і очищають, використовуючи колонкову 35 хроматографію (0-10 % метанол в етилацетаті), одержуючи вказану в заголовку сполуку з 45 % виходом. MS (ESI): m/z 406,6 [M+1]⁺.

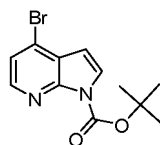
С. 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-ону гідрохлорид

40 4-Етил-6-(4-(4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он в етанолі обробляють 2n хлористим воднем в діоксані. Одержаний розчин перемішують при 75 °С протягом 1 години. Одержаний розчин частково конденсують і охолоджують. До одержаної суспензії додають холодний етанол, і одержаний залишок фільтрують і промивають додатковою кількістю холодного етанолу, потім гексанами, 45 одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді гідрохлоридної солі з 82 % виходом. ¹H-ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ (м.ч.) 9,18 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,59 Гц, 2H), 8,04-8,09 (м, 3H), 7,66-7,74 (м, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,74 (кв, J=7,03 Гц, 2H), 1,29 (т, J=7,03 Гц, 4H), 0,79-0,98 (м, 4H); MS (ESI): m/z 322,2 [M+1]⁺.

СИНТЕЗ СТРУКТУРНИХ ЕЛЕМЕНТІВ

50 Наступні структурні елементи одержують і використовують в прикладах одержання, представлених в описі, або їх варіантах, відомих фахівцям.

Трет-бутил-4-бром-1H-піроло[2,3-b]піридин-1-карбоксилат



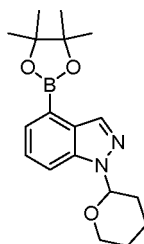
А. 4-Бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин

Розчин трифторметилсульфонового ангідриду (9,3 г, 33 ммоль) по краплях додають до суміші 1Н-піроло[2,3-б]піридин-7-оксиду (3 г, 22 ммоль) і тетрабутиламонійброміду (10,8 г, 33 ммоль) в N, N-диметилформаміді (30 мл) при 0 °С. Одержану суміш перемішують при 0 °С протягом 4 годин і при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш гасять водою і нейтралізують 1н гідроксидом натрію до pH=7. Одержану суміш двічі екстрагують сумішшю метиленхлориду і ізопропанолу (30 мл, Vm:Vp=4:1). Органічні шари об'єднують, сушать над безводним сульфатом натрію, концентрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (0-30 %: ацетонітрил + 0,1 % TFA у воді + 0,1 % TFA, протягом 15 хвилин), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,5 г, 34,3 % вихід). МС (ESI): m/z 196,8 [M+1]⁺, 198,8 [M+3]⁺.

В. Трет-бутил-4-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридин-1-карбоксилат

Суміш 4-бром-1Н-піроло[2,3-б]піридину (250 мг, 1,26 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонату (302 мг, 1,38 ммоль), диметилпіридин-4-іламіну (7,6 мг, 0,06 ммоль) і триетиламіну (127 мг, 1,26 ммоль) в безводному метиленхлориді (15 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакції за даними ТШХ леткі речовини видалають при зниженому тиску, і залишок очищають, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (9-25 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи цільовий продукт (230 мг, 61 % вихід) у вигляді масла. МС (ESI): m/z 242,9 [M-56+1]⁺.

1-(Тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-індазол



А. 4-Бром-1Н-індазол

До розчину 3-бром-2-метиланіліну (5 г, 27 ммоль) в хлороформі (1 мл) додають ангідрид оцтової кислоти (5 г, 27 ммоль) при 0 °С, і одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Додають ацетат калію (0,75 г, 7,8 ммоль) і ізоамілнітрил (0,78 г, 58 ммоль), і реакційну суміш кип'ятять із зворотним холодильником протягом 18 годин. Леткі речовини видалають при зниженому тиску і додають воду (0,65 мл). Одержану суміш концентрують, розбавляють концентрованою хлористоводневою кислотою (1 мл) і нагрівають при 50 °С протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури додають водний розчин гідроксиду натрію (50 %) до досягнення pH=10. Водну суміш екстрагують етилацетатом (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають сольовим розчином (150 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують, випарюють і очищають, використовуючи колонку з силікагелем (3 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи цільовий продукт (2,69 г, 34 % вихід) у вигляді твердої речовини. МС (ESI): m/z 197,0 [M+1]⁺.

В. 4-Бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1Н-індазол

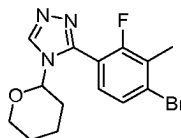
Розчин 4-бром-1Н-індазолу (1,82 г, 9,24 ммоль), 3,4-дигідро-2Н-пірану (1,55 г, 18,48 ммоль) і толуол-4-сульфонової кислоти (0,26 г, 1,39 ммоль) в безводному тетрагідрофурані (40 мл) нагрівають при 80 °С протягом ночі в атмосфері азоту. Розчинник видалають при зниженому тиску, і залишок очищають, використовуючи колонку з силікагелем (3 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи вказану в заголовку сполуку (2,13 г, 81 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (ESI): m/z 280,9 [M+1]⁺.

С. 1-(Тетрагідропіран-2-іл)-4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-1Н-індазол

Дегазовану суміш 4-бром-1-(тетрагідропіран-2-іл)-1Н-індазолу (2,13 г, 7,45 ммоль), біс(пінаколато)диборону (3,73 г, 14,9 ммоль), фосфату калію (2,70 г, 12,67 ммоль), ацетату паладію (0,174 г, 0,75 ммоль) і трифенілфосфіну (0,59 г, 2,24 ммоль) в 1,2-диметоксіетані (50

мл) нагрівають при 100 °С в атмосфері азоту протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують, концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи колонку з силікагелем (10-30 % етилацетат в петролейному ефірі), одержуючи вказану в заголовку сполуку (1,83 г, 74 % вихід) у вигляді твердої речовини. МС (ESI): m/z 329,2 [M+1]⁺.

3-(4-Бром-2-фтор-3-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піразин-2-іл)-4H-1,2,4-триазол



А. 4-Бром-3-фтор-2-метиланілін

До перемішаного розчину 3-фтор-2-метиланіліну (25 г, 200 ммоль) в оцтовій кислоті (140 мл) при 0-5 °С додають бромистий водень (100 мл, 200 ммоль), потім повільно по краплях додають диметилсульфоксид (72 мл) (реакція ізотермічна і тому при температурі вище ніж 5-15 °С утворюється дибромізомер). Одержану суміш перемішують при 5-15 °С протягом 12 годин (суміш перетворюється в прозорий розчин). Одержаний розчин охолоджують до 0 °С і нейтралізують гідроксидом натрію, потім бікарбонатом натрію до pH=7. Одержану суміш екстрагують етилацетатом. Органічний шар концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (0-10 % етилацетат в гексані) одержують цільовий продукт у вигляді твердої речовини білого кольору (23,3 г, 114 ммоль, 57 % вихід). ¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ (м.ч.) 7,11 (т, J=8,20 Гц, 1H), 6,35 (д, J=8,98 Гц, 1H), 3,72 (ушир.с, 2H), 2,07 (д, J=1,95 Гц, 3H).

В. 4-Аміно-2-фтор-3-метилбензонітрил

Суміш 4-бром-3-фтор-2-метиланіліну (23 г, 113 ммоль) і ціаніду міді (20,19 г, 225 ммоль) в N, N-диметилформаміді (200 мл) нагрівають до 140 °С протягом 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури одержану суміш фільтрують і виливають в ділильну лійку, що містить воду і етилацетат (1:1). Шари розділяють, і органічний шар концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (0-50 % етилацетат в гексані) одержують цільовий продукт (11,4 г, 76 ммоль, 67 % вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ (м.ч.) 7,22 (т, 1H), 6,45 (д, J=8,59 Гц, 1H), 4,23 (ушир.с, 2H), 2,07 (с, 3H); МС (ESI): m/z 151,1 [M+1]⁺.

С. 4-Бром-2-фтор-3-метилбензонітрил

Суміш диметилсульфоксиду (400 мл) і нітриту калію (22,67 г, 266 ммоль) перемішують для розчинення нітриту калію, і додають 4-аміно-2-фтор-3-метилбензонітрил (10 г, 66,6 ммоль) і додають бромід міді(І) (1,911 г, 13,32 ммоль). По краплях додають 48 % водний розчин бромистого водню (33 мл, 266 ммоль), розбавлений диметилсульфоксидом (200 мл), і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Після завершення перетворення вихідних матеріалів реакційну суміш виливають в льодяну воду і нейтралізують до pH=7 холодним концентрованим гідроксидом натрію. Одержану тверду речовину збирають фільтруванням, одержуючи цільовий продукт (11,4 г, 53,3 ммоль, 80 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ (м.ч.) 7,47 (д, J=9,37 Гц, 1H), 7,33 (т, 1H), 2,39 (д, J=2,34 Гц, 3H).

Д. 4-Бром-2-фтор-3-метилбензамід

4-Бром-2-фтор-3-метилбензонітрил (11 г, 51,4 ммоль) в 100 мл суміші ТФА-сірчана кислота (4:1, об./об.) перемішують при 40 °С протягом 16 годин. Після завершення перетворення вихідних матеріалів реакційну суміш виливають в льодяну воду. Одержану тверду речовину відфільтровують, промивають водою і сушать, одержуючи цільовий продукт (11,24 г, 48,4 ммоль, 94 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ESI): m/z 234,1 [M+2]⁺.

Е. 3-(4-Бром-2-фтор-3-метилфеніл)-1H-1,2,4-триазол

4-Бром-2-фтор-3-метилбензамід (11 г, 47,4 ммоль) і N, N-диметилформамід диметилацеталь (60 мл) об'єднують в 100-мл круглодонній колбі з магнітною мішалкою і нагрівають при 55 °С при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 3 годин. Одержану суміш концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі, одержуючи масло жовтого кольору, яке використовують на наступній стадії без очищення. Залишок розбавляють оцтовою кислотою (60 мл) при 0 °С і по краплях додають гідразинмоногідрат (20 мл) і залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після завершення перетворення вихідних матеріалів реакційну суміш виливають в льодяну воду і нейтралізують до pH=7 охолодженим льодом концентрованим гідроксидом натрію. Тверду

речовину, що залишилася, збирають, використовуючи вакуумне фільтрування. Тверду частину розчиняють в етилацетаті (400 мл) і перемішують протягом 15 хвилин, відфільтровують тверду частину, що не розчинилася, одержаний фільтрат сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі, одержуючи чисту тверду речовину

5 коричневого кольору (4,3 г, 16,79 ммоль, 35 % вихід), яку використовують на наступній стадії без очищення. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CH_2Cl_2) δ (м.ч.) 8,12 (с, 1H), 7,97 (т, J=8,00 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,59 Гц, 1H), 2,44 (д, 3H).

F. 3-(4-Бром-2-фтор-3-метилфеніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-4H-1,2,4-триазол

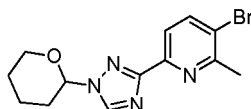
10 Метансульфонову кислоту (0,090 мл, 1,390 ммоль) додають до перемішаного розчину 3-(4-бром-2-фтор-3-метилфеніл)-1H-1,2,4-триазолу (7,0 г, 27,3 ммоль) і 3,4-дигідро-2H-пірану (12,68 мл, 139 ммоль) в тетрагідрофурані (33 мл). Одержану суміш перемішують при 85 °C при кипінні із зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом 20 годин. Одержану суміш розбавляють етилацетатом і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічний шар сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують

15 при зниженому тиску. Залишок очищають, використовуючи флеш-хроматографію (20-30-50 % етилацетат в гексані). Фракції, що містять продукт, об'єднують, і розчинник видаляють при зниженому тиску, одержуючи цільовий продукт (8,8 г, 95 % вихід) у вигляді твердої речовини жовтого кольору. MS (ESI): m/z 340,0 [M]⁺.

Примітка. Як повинно бути очевидно фахівцям в даній галузі, захист, наприклад Вос- або 20 ТНР-групами, гетероциклічних фрагментів, які можуть бути таутомерами, наприклад триазолільних фрагментів, потенційно може привести до утворення різних регіоізомерно захищених сполук, які нелегко охарактеризувати або відрізнити, використовуючи стандартні аналітичні методи, такі як $^1\text{H-NMR}$. Такі регіоізмери в описі називають специфічно відповідно до хімічного найменування тільки одного з регіоізомерів, однак, потрібно розуміти, що вказана

25 назва стосується будь-якого зі всіх можливих регіоізомерів і їх сумішей, які потенційно можуть утворюватися в реакції. Єдине визначення регіоізомеру, тому, також застосовне до назв подальших продуктів, що утворюються в реакції із захищеними проміжними сполуками. Як повинно бути зрозуміло фахівцям в даній галузі, після видалення захисної групи утворюється тільки один продукт, незалежно від вихідної регіоізомерно захищеної сполуки.

30 3-Бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин



A. 3-Бром-6-йодо-2-метилпіридин

35 Йодид натрію (2 екв.) і 3,6-дибром-2-метилпіридин (1 екв.) об'єднують в пропіонітрилі, і одержану суспензію перемішують в атмосфері азоту протягом 5 хвилин. Додають йодтриметилсилан (0,2 екв.), і реакційну суміш нагрівають при 95 °C, при перемішуванні в атмосфері азоту протягом 24 годин. Одержану суспензію охолоджують до кімнатної температури, розбавляють сумішшю 1:1 етилацетату і води. Одержану суміш перемішують

40 протягом 15 хвилин, і водну і органічну фази розділяють. Органічний шар промивають послідовно рівними об'ємами насиченого водного розчину бікарбонату натрію, тіосульфату натрію (5 % водний розчин) і насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи цільовий продукт з 95 % виходом, у вигляді масла, яке кристалізується до твердої

45 речовини не зовсім білого кольору. MS (ESI): m/z 297,8 [M]⁺, 299,8 [M+2]⁺.

B. 5-Бром-6-метилпіколінонітрил

У інертній атмосфері 3-бром-6-йод-2-метилпіридин (1 екв.) і ацетонітрил об'єднують і перемішують протягом 10 хвилин, додають ціанід міді (0,5 екв.), ціанід натрію (0,8 екв.) і ще ацетонітрил. Реакційну суспензію нагрівають при перемішуванні при 80 °C протягом 24 годин.

50 Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури і розбавляють гідроксидом амонію (0,5M водний розчин). Одержану суміш перемішують 15-30 хвилин, фільтрують через діатомову землю і фільтрувальний коржик промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат і промивання об'єднують, потім розбавляють етилацетатом і одержаний розчин перемішують протягом 15 хвилин. Водну і органічну фази розділяють, і органічний шар промивають послідовно

55 гідроксидом амонію (0,5M водний розчин; чотири рази) і насиченим водним розчином хлориду натрію (двічі), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при

зниженому тиску, одержуючи 5-бром-6-метилпіколінонітрил з 92 % виходом, у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ESI): m/z 196,9 [M]⁺, 198,9 [M+2]⁺.

С. 5-Бром-6-метилпіколінімідогідрозид

Гідрозинмоногідрат (2 екв.) додають до перемішуваної 1,2М суспензії 5-бром-6-метилпіколінонітрилу (1 екв.) в етанолі в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівають при 50 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім фільтрують. Зібрану тверду речовину промивають холодним етанолом, потім холодним трет-бутилметиловим ефіром. Промиту тверду речовину сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку з 89 % виходом, у вигляді твердої речовини жовтого кольору. МС (ESI): m/z 228,9 [M]⁺, 230,9 [M+2]⁺.

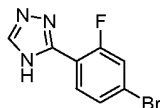
Д. 3-Бром-2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

5-Бром-6-метилпіколінімідогідрозид (1 екв.) і мурашину кислоту (15 екв.) об'єднують і нагрівають при перемішуванні при 100 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють метанолом. Одержану суспензію перемішують протягом 30 хвилин і потім частково концентрують при зниженому тиску до ~20 % повного об'єму. Одержану суміш знов розбавляють метанолом і частково концентрують при зниженому тиску до ~20 % повного об'єму. Тверду речовину, що залишилася, збирають фільтруванням, тричі промивають водою і сушать при зниженому тиску, одержуючи цільовий продукт з 84 % виходом, у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ESI): m/z 238,9 [M]⁺, 240,9 [M+2]⁺.

Е. 3-Бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

3-Бром-2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин (1 екв.), 3,4-дигідро-2Н-піран (2 екв.) і метансульфонову кислоту (0,1 екв.) об'єднують в тетрагідрофурані, при цьому перемішуючи в атмосфері азоту. Реакційну суміш нагрівають до 68 °С протягом 3,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури протягом 1 години додають триетиламін (0,4 екв.), і одержаний розчин перемішують 10 хвилин, і потім концентрують при зниженому тиску. Додають ацетонітрил і надлишок тетрагідрофурану видаляють спільною дистиляцією при зниженому тиску, нагріваючи при цьому до 35 °С (двічі). Одержаний залишок розчиняють в ацетонітрилі (1 об'єм) і додають воду (2,25 об'єми). Одержану суспензію перемішують 30 хвилин. Тверду частину збирають фільтруванням, промивають 20 % розчином ацетонітрилу у воді і сушать при зниженому тиску. Сирий продукт ретельно розтирають з гексанами, фільтрують, потім промивають гексанами і сушать у вакуумному термостаті при 35 °С, одержуючи цільовий продукт з 80 % виходом, у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. МС (ESI): m/z 324,9 [M+2]⁺.

3-(4-Бром-2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-триазол



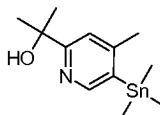
А. 4-Бром-2-фторбензамід

Розчин 4-бром-2-фторбензонітрилу (10,0 г, 50,0 ммоль) в 70 мл суміші TFA (56,0 мл, 727 ммоль) і сірчаної кислоти (14,0 мл, 263 ммоль) (4:1 об./об.) перемішують при 40 °С протягом 16 годин. Реакційну суміш, поки вона ще тепла, виливають в льодяну воду. Продукт випадає в осад, і одержану тверду речовину фільтрують і сушать, одержуючи 4-бром-2-фторбензамід (9,53 г, 43,7 ммоль, 87 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ESI): m/z 218,1 [M]⁺, 220,1 [M+2]⁺.

В. 3-(4-Бром-2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-триазол

4-Бром-2-фторбензамід (9,53 г, 43,7 ммоль) і N, N-диметилформаміду диметилацеталь (75,0 мл) об'єднують в 500-мл круглодонній колбі і продувають азотом. Реакційну суміш нагрівають при кипінні зі зворотним холодильником при 85 °С протягом 2 годин. Одержану суміш концентрують при зниженому тиску і сушать у вакуумі, одержуючи масло жовтого кольору. Масло суспендують в концентрованій оцтовій кислоті (75,0 мл) і охолоджують до 0 °С. По краплях додають гідрозингідрат (21,88 г, 437 ммоль), і одержану суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш теплою виливають на лід і екстрагують дихлорометаном (3×200 мл). Органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску, одержуючи 3-(4-бром-2-фторфеніл)-4Н-1,2,4-триазол (7,20 г, 29,7 ммоль, 68,1 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. МС (ESI): m/z 241,9 [M]⁺, 243,9 [M+2]⁺.

2-(4-Метил-5-(триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол



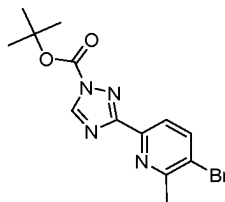
A. 2-(5-Бром-4-метилпіридин-2-іл)пропан-2-ол

2,5-Дибром-4-метилпіридин (4,0 г, 15,94 ммоль) розчиняють в толуолі (60,0 мл), і реакційну суміш охолоджують до -78°C . По краплях додають бутиллітій (7,01 мл, 17,54 ммоль) і реакційну суміш залишають при перемішуванні протягом 30 хвилин. Потім додають ацетон (4,69 мл, 63,8 ммоль), і реакційну суміш залишають нагріватися до кімнатної температури і перемішують протягом 16 годин. Реакцію гасять насиченим розчином амонійхлориду, екстрагують етилацетатом (3×200 мл) і промивають спочатку водою, потім сольовим розчином. Органічну частину сушать над сульфатом магнію, і леткі речовини видаляють при зниженому тиску. Сполуку очищають, використовуючи хроматографічну обробку на силікагелі (0-50 % етилацетат в гексанах), одержуючи 2-(5-бром-4-метилпіридин-2-іл)пропан-2-ол (2,33 г, 10,13 ммоль, 63,5 % вихід). МС (ESI): m/z 230,3 $[M]^+$, 232,3 $[M+2]^+$.

B. 2-(4-Метил-5-(триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол

2-(5-Бром-4-метилпіридин-2-іл)пропан-2-ол (2,33 г, 10,13 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,045 г, 1,013 ммоль) поміщають в трубчастий реактор, працюючий під тиском, і суспендують в 1,4-діоксані (33,8 мл). Потім додають 1,1,1,2,2-гексаметилдиістанан (2,99 мл, 12,15 ммоль) і нагрівають до 150°C протягом 30 хв. Реакційну суміш залишають охолоджуватися до кімнатної температури, фільтрують через целіт і промивають етилацетатом. Органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску з подальшим екстрагуванням етилацетатом (3×200 мл) і водою. Органічні леткі речовини видаляють при зниженому тиску, і сполуку очищають, використовуючи колонкову хроматографію на силікагелі (колонка Biotage (10-50 % етилацетат в гексанах)), одержуючи 2-(4-метил-5-(триметилстаніл)піридин-2-іл)пропан-2-ол (1,75 г, 5,57 ммоль, 55,0 % вихід). ^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ (м.ч.): 8,31 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), (ушир.с, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,41 (с, 6H), 0,65 (ушир.с, 3H), 0,34 (с, 6H).

Трет-бутил-3-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1H-1,2,4-триазол-1-карбоксилат



A. 5-Бром-6-метилпіколінонітрил

У 1-літрову тригорлу колбу, забезпечену механічною мішалкою і вводом для азоту, завантажують 3,6-дибром-2-метилпіридин (150 г, 0,59 моль), ціанід міді(I) (42,8 г, 0,47 моль) і ціанід натрію (23 г, 0,47 моль). До одержаної суміші додають N, N-диметилформамід (300 мл). Одержану суміш нагрівають до 95°C і перемішують протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують до температури навколишнього середовища і виливають в етанол (3 л) при перемішуванні. Одержану суміш фільтрують через шар целіту, одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску і розділяють між водою (3 л) і етилацетатом (3 л). Органічний шар виділяють і промивають сольовим розчином (2×600 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають, використовуючи пробку з силікагелю (0-5 % етилацетат в гексанах), одержуючи продукт (61,5 г, 45 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. Крім того, виділяють 19,32 г (14 %) суміші вихідного матеріалу і продукту. Альтернативний підхід: 3,6-дибром-2-метилпіридин (1 екв.) і йодид натрію (2 екв.) об'єднують в пропіонітрилі (15× об.). Одержану суміш перемішують і додають йодтриметилсилан (0,2 екв.). Реакційну суміш нагрівають і перемішують при 95°C протягом 24 годин, охолоджують до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом і водою. Органічну фазу промивають водним розчином бікарбонату натрію, водним розчином тіосульфату натрію і водним розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, додаючи до залишку етилацетат. Одержаний продукт отверджується у вакуумі, що приводить до одержання 3-бром-6-йод-2-метилпіридину у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору. 3-Бром-6-йод-2-метилпіридин (1 екв.) в ацетонітрилі

(7× об.) обробляють ціанідом міді (0,5 екв.), ціанідом натрію (0,8 екв.) і додатково кількістю ацетонітрилу (3× об.). Реакційну суспензію нагрівають при 80 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, обробляють водним розчином гідроксиду амонію (1,2 екв.) і фільтрують через целіт. Одержаний фільтрат розбавляють етилацетатом і фази розділяють. Органічний шар промивають водним розчином гідроксиду амонію і водним розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Одержаний фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

В. 5-Бром-6-метилпіколіногідразонамід

У 500-мілілітрову тригорлу круглодонну колбу завантажують 5-бром-6-метилпіколінонітрил (101,5 г, 0,515 моль), етанол (122 мл) і гідразингідрат (50 мл, 1,03 моль). Одержану дуже густу суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 24 годин. Додають ще етанол (50 мл) і одержану суміш залишають при перемішуванні протягом уїк-енду. Одержану суміш фільтрують і промивають холодним етанолом (100 мл) і холодними гексанами (50 мл). Тверду частину сушать у вакуумному термостаті, одержуючи продукт (110 г, 93 % вихід) у вигляді твердої речовини не зовсім білого кольору.

С. 3-Бром-2-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

500-мілілітрову тригорлу круглодонну колбу забезпечують механічною мішалкою, термopарою, сполученою з терморегулятором J-КЕМ, і зворотним холодильником. У колбу завантажують 5-бром-6-метилпіколіногідразонамід (100 г, 0,463 моль) і мурашину кислоту (250 мл). Одержаний розчин нагрівають до 100 °С і перемішують протягом 48 годин. Мурашину кислоту видаляють при зниженому тиску, і одержану суспензію обробляють водою (1,5 л) при інтенсивному перемішуванні. Одержану суміш фільтрують і промивають водою (300 мл). Тверду частину переносять в круглодонну колбу і обробляють водою (1 л) і 1М розчином гідроксиду натрію до pH=7. Одержану суміш залишають при перемішуванні протягом 30 хвилин, фільтрують, промивають водою (300 мл) і сушать у вакуумному термостаті при 30-35 °С протягом 48 годин, одержуючи продукт (96 г, 92 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору.

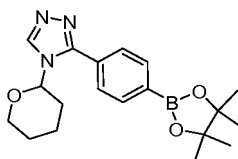
Д. 3-Бром-2-метил-6-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

До суспензії 3-бром-2-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (96,0 г, 0,4 моль) в тетрагідрофурані (780 мл) додають 3,4-дигідро-2Н-піран (72,5 мл, 0,8 моль) і метансульфонову кислоту (3,2 мл). Одержану суміш нагрівають до 65 °С, і одержаний розчин жовтого кольору залишають при перемішуванні при 65 °С протягом 6 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, гасять триетиламіном (23 мл), концентрують при зниженому тиску і потім сушать у високому вакуумі протягом 1 години. Одержане масло розчиняють в ацетонітрилі (250 мл), і одержаний розчин додають у воду (750 мл) при інтенсивному перемішуванні. Додають ще ацетонітрил (80 мл) і одержану суміш залишають при перемішуванні протягом 1 години. Тверду речовину, що залишилася, фільтрують, промивають сумішшю 1:4 ацетонітрил/вода (800 мл) і сушать у вакуумному термостаті протягом 48 годин, одержуючи продукт (110 г, 85 % вихід) у вигляді твердої речовини білого кольору. Одержаний продукт потім очищають, використовуючи пробку силікагелю (1:1 гексани/етилацетат), одержуючи 88 г чистого продукту у вигляді твердої речовини білого кольору і 16,2 г менш чистого продукту. МС (ESI): m/z 239,1 [M]⁺, 241,1 [M+2]⁺.

Е. Трет-бутил-3-(5-бром-6-метилпіридин-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-1-карбоксилат

До суміші 3-бром-2-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (300 г, 1,25 моль) в діоксані (4 л) додають карбонат натрію (398 г, 3,75 моль), потім додають воду (4 л). Додають ди-трет-бутилдикарбонат (274 г, 1,25 моль), і одержану суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Одержану суміш потім розбавляють холодною водою (~10 л) і екстрагують етилацетатом (3×4 л). Об'єднані етилацетатні шари промивають сольовим розчином, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, одержуючи продукт (254 г, 60 % вихід) у вигляді твердої речовини злегка жовтуватого кольору.

4-(Тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4Н-1,2,4-триазол



A. Етил 4-бромбензімідатгідрохлорид

Розчин 4-бромбензонітрилу (17,65 г, 97 ммоль) в етанолі (500 мл) підкисляють газоподібним хлористим воднем при 0 °С протягом п'ятнадцяти хвилин. Одержаний розчин залишають при перемішуванні протягом 16 годин. Одержаний розчин конденсують при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (25,35 г, 99 %). МС (ESI): m/z 228,1 [M]⁺, 230,4 [M+2]⁺.

B. 3-(4-Бромфеніл)-4Н-1,2,4-триазол

Етил-4-бромбензімідатгідрохлорид (35,6 г, 135 ммоль), гідразид мурашиної кислоти (16,16 г, 269 ммоль) і триетиламін (75 мл, 538 ммоль) об'єднують в колбі з загвинчуваною кришкою і нагрівають до 85 °С протягом 16 годин. Одержаний розчин конденсують при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину, яку розділяють між водою і етилацетатом (3×), сушать над сульфатом магнію і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержану тверду речовину обробляють ультразвуком з 20 % етилацетатом в гексанах, фільтрують і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (14,6 г, 65,2 ммоль, 48 % вихід). МС (ESI): m/z 224,1 [M]⁺, 226,1 [M+2]⁺.

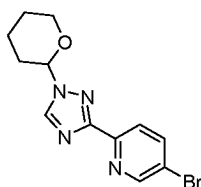
C. 3-(4-Бромфеніл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол

Розчин 3-(4-бромфеніл)-4Н-1,2,4-триазолу (14,1 г, 62,9 ммоль), 3,4-дигідро-2Н-пірану (10,59 ммоль) і метансульфонової кислоти (1,19 г, 6,29 ммоль) в тетрагідрофурані (150 мл) нагрівають при 75 °С протягом 2 годин. Одержаний розчин конденсують і розділяють між розчином бікарбонату натрію і етилацетатом (3×), органічну частину сушать над сульфатом магнію, фільтрують і розчинник видаляють при зниженому тиску. Одержану тверду речовину ретельно розтирають з 10 % етилацетатом в гексанах, одержуючи вказану в заголовку сполуку (8,1 г, 26,3 ммоль, 70 % вихід). МС (ESI): m/z 308,4 [M]⁺, 310,5 [M+2]⁺.

D. 4-(Тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-3-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)феніл)-4Н-1,2,4-триазол

3-(4-Бромфеніл)-4-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-4Н-1,2,4-триазол (8,1 г, 26,3 ммоль), біс(пінаколато)диборон (6,67 г, 26,3 ммоль) і ацетат калію (10,32 г, 105 ммоль) об'єднують в диметилформаміді (100 мл). Одержаний розчин продувають газоподібним азотом протягом 2 хвилин. Потім додають дихлорометан дихлор[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]паладію(II) (1,07 г, 1,31 ммоль), і одержаний розчин нагрівають до 100 °С протягом 16 годин. Одержаний розчин фільтрують через целіт, і одержаний фільтрат конденсують при зниженому тиску, одержуючи темне масло. Масло очищають, використовуючи хроматографію Biotage (0-70 % етилацетат в гексанах), одержуючи після сушіння тверду речовину. Одержану тверду речовину розбавляють гексанами, обробляють ультразвуком, фільтрують і сушать, одержуючи вказану в заголовку сполуку (7,1 г, 20,0 ммоль, 71 % вихід). МС (ESI): m/z 356,5 [M+1]⁺.

5-Бром-2-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин



A. (Е)-5-бром-N-((диметиламіно)метилен)піколінамід

Розчин 5-бромпіколінамід (0,500 г, 2,49 ммоль) і диметилформамід диметилацеталу (20 мл) нагрівають при 85 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують, і продукт використовують безпосередньо на наступній стадії (0,604 г, 95 % вихід). МС (ESI): m/z 257,1 [M+1]⁺.

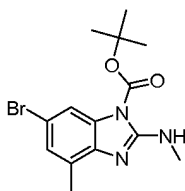
B. 5-Бром-2-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Розчин (Е)-5-бром-N-((диметиламіно)метилен)піколінамід (0,604 мг, 2,36 ммоль) і гідразину (2,12 г, 66,1 ммоль) перемішують при 25 °С протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрують і розбавляють водою. Одержаний залишок збирають фільтруванням і сушать у вакуумі, одержуючи вказану в заголовку сполуку (0,442 г, 83 % вихід). МС (ESI): m/z 226,1 [M+1]⁺.

C. 5-Бром-2-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин

Розчин 5-бром-2-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридину (0,342 мг, 1,52 ммоль), 3,4-дигідро-2Н-пірану (0,256 г, 3,04 ммоль) і 4-метилбензолсульфонової кислоти (0,058 г, 0,30 ммоль) в тетрагідрофурані нагрівають при 75 °С протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрують і очищають, використовуючи колонкову хроматографію Biotage (0-20 % метанол в дихлорметані), одержуючи напівчистий продукт у вигляді масла (0,614 г, 1,9 ммоль, >100 % вихід). Одержану речовину використовують без додаткового очищення. МС (ESI): m/z 309,4 [M]⁺, 311,1 [M+2]⁺.

Трет-бутил-6-бром-4-метил-2-(метиламіно)-1Н-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат



5 А. (6-Бром-4-метилбензімідазол-2-іл)-N-метиламін

Ізотіоціанатометан (0,055 г, 0,746 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,0 мл) по краплях повільно додають до перемішаного розчину 5-бром-3-метилбензол-1,2-діаміну (0,150 г, 0,746 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1,5 мл) при 0 °С. Охолоджувальну баню видаляють, реакційну суміш герметизують і перемішують при кімнатній температурі протягом 48 годин.

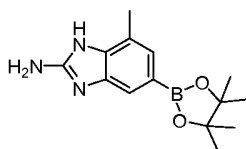
10 Додають гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (0,157 г, 0,821 ммоль), і реакційну суміш герметизують і нагрівають при 40 °С протягом ночі. Одержану суміш розбавляють метанолом, фільтрують і очищають, використовуючи препаративну ВЕРХ з оберненою фазою (10-50 % ацетонітрил + 0,1 % TFA в H₂O + 0,1 % TFA, протягом 30 хвилин). Фракції, що містять цільовий продукт, об'єднують і більшу частину розчинника видаляють при зниженому тиску. Додають ацетонітрил і одержану суміш вводять в іонообмінну колонку Strata.

15 Колонку промивають послідовно водою, ацетонітрилом, метанолом і 5 % гідроксидом амонію в метанолі. Продукт, елюйований 5 % гідроксидом амонію в метанолі, концентрують при зниженому тиску і сушать у високому вакуумі, одержуючи цільовий продукт (0,128 г, 0,53 ммоль, 72 % вихід) у вигляді злегка жовтої воскоподібної твердої речовини. МС (ESI): m/z 240 [M]⁺, 242 [M+2]⁺.

20 В. Трет-бутил-6-бром-4-метил-2-(метиламіно)-1Н-бензо[d]імідазол-1-карбоксилат

(6-Бром-4-метилбензімідазол-2-іл)-N-метиламін (0,128 г, 0,533 ммоль), діізопропілетиламін (0,464 мл, 2,67 ммоль), ди-трет-бутилкарбонат (0,349 г, 1,599 ммоль) і N, N-диметилформамід (5 мл) об'єднують в 100-мілілітровій круглодонній колбі, закривають і перемішують при кімнатній температурі протягом 21 години. Одержану суміш розділяють між водою і етилацетатом. Шари розділяють, і органічну частину промивають водою і сольовим розчином. Органічну частину сушать над сульфатом магнію, фільтрують, концентрують при зниженому тиску і очищають, використовуючи флеш-хроматографію (10-30 % етилацетат в гексанах), одержуючи цільовий продукт (0,092 г, 0,27 ммоль, 51 % вихід) у вигляді жовтої воскоподібної твердої речовини. МС (ESI): m/z 340 [M]⁺, 342 [M+2]⁺.

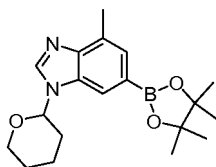
30 7-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-амін



35 А. 7-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензо[d]імідазол-2-амін

3-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)бензол-1,2-діамін (див. приклад 1.G) (500 мг, 2,015 ммоль) і ціанбромід (0,484 мл, 2,418 ммоль) додають в круглодонну колбу при кімнатній температурі, суспендують в метанолі (10,0 мл) і залишають при перемішуванні протягом 1,5 години. Леткі речовини видаляють при зниженому тиску з подальшим додаванням насиченого розчину бікарбонату натрію. Осад збирають фільтруванням, промивають етилацетатом і сушать при зниженому тиску, одержуючи вказану в заголовку сполуку (557 мг, 2,039 ммоль, кількісний вихід). Сполуку використовують далі без додаткового очищення або характеристики. МС (ESI): m/z 273,8 [M+1]⁺.

45 4-Метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензо[d]імідазол



А. 6-Бром-4-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-бензо[d]імідазол

6-Бром-4-метил-1Н-бензо[d]імідазол (1,02 г, 4,83 ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані (10 мл) при кімнатній температурі при перемішуванні в атмосфері азоту. Додають 3,4-дигідро-2Н-піран (3,5 мл, 38,4 ммоль) і метансульфонову кислоту (0,032 мл, 0,48 ммоль), і одержану суміш нагрівають при 75 °С протягом 49 годин. Одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють етилацетатом і промивають насиченим водним розчином бікарбонату натрію і сольовим розчином. Органічну частину сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (50-100 % етилацетат в гексанах) одержують цільовий продукт (1,32 г, 4,47 ммоль, 93 % вихід) у вигляді твердої речовини ясно-жовтого кольору. МС (ESI): m/z 295,1 [M]⁺, 297,3 [M+2]⁺.

В. 4-Метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1Н-бензо[d]імідазол

6-Бром-4-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-бензо[d]імідазол (1,320 г, 4,47 ммоль), біс(пінаколато)диборон (1,192 г, 4,70 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II), комплекс з дихлорометаном (1:1) (183 мг, 0,22 ммоль), ацетат калію (1,317 г, 13,4 ммоль) і диметилсульфоксид (9 мл) об'єднують в круглодонній колбі і перемішують. Повітря в колбі видаляють у вакуумі і замінюють азотом тричі. Одержану суміш нагрівають при 90 °С в атмосфері азоту протягом 1,5 години. Одержану суміш розбавляють етилацетатом і фільтрують через целіт. Фільтрувальний коржик ретельно промивають етилацетатом. Одержаний фільтрат двічі промивають водою, один раз сольовим розчином, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. В результаті обробки з використанням флеш-хроматографії (50-100 % етилацетат в гексанах) одержують цільовий продукт ~90 % чистоти (1,31 г, 3,83 ммоль, 77 % вихід) у вигляді пінистої твердої речовини жовто-коричневого кольору. МС (ESI): m/z 343,2 [M+1]⁺.

5.2. БІОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

5.2.1. Біохімічні аналізи

TOR HTR-FRET-аналіз. Далі наводиться приклад аналізу, який можна використовувати для визначення інгібувальної активності тестованої сполуки відносно TOR-кінази. Інгібітори TOR-кінази розчиняють в ДМСО і приготровляють у вигляді 10 мМ вихідних розчинів і розбавляють відповідним чином для експериментів. Реагенти приготровляють наступним чином.

"Простий TOR-буфер" (використовують для розбавлення TOR-фракцій з високим вмістом гліцерину): 10 мМ Tris, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 0,1 % Tween-20, 1 мМ DTT. Рекombінантний TOR-фермент (Invitrogen кат. № PV4753) розбавляють у вказаному буфері до аналітичних концентрацій в 0,200 мкг/мл.

АТФ/субстратний розчин: 0,075 мМ АТФ, 12,5 мМ MnCl₂, 50 мМ Hepes, pH 7,4, 50 мМ β-GOP, 250 нМ мікроцистину LR, 0,25 мМ EDTA, 5 мМ DTT і 3,5 мкг/мл GST-p70S6.

Детектуючий реагентний розчин: 50 мМ HEPES, pH 7,4, 0,01 % Triton X-100, 0,01 % BSA, 0,1 мМ EDTA, 12,7 мкг/мл Cy5-αGST (Amersham кат. № PA92002V), 9 нг/мл α-фосфо-p70S6 (Thr389) (мишачі моноклональні сигнальні клітини № 9206L), 627 нг/мл α-мишачі Lance Eu (Perkin Elmer кат. № AD0077).

До 20 мкл простого TOR-буфера додають 0,5 мкл тестованої сполуки в ДМСО. Для ініціювання реакції додають 5 мкл АТФ/субстратного розчину до 20 мкл простого TOR-буферного розчину (контроль) і до приготованого раніше розчину сполуки. Аналіз зупиняють через 60 хвилин, додаючи 5 мкл з 60 мМ EDTA-розчину; потім додають 10 мкл детектуючого реагентного розчину, і одержану суміш залишають вистояватися протягом щонайменше 2 годин перед тим, як показання зчитують, використовуючи зчитувальний пристрій для мікропланшетів Perkin-Elmer Envision Microplate Reader, настроєний на детектування LANCE Eu TR-FRET (збудження на 320 нМ і емісія на 495/520 нМ).

5.3. АКТИВНІСТЬ ГЕТЕРОАРИЛЬНИХ СПОЛУК

Гетероарильні сполуки, як розкрито в описі, тестують, використовуючи TOR HTR-FRET-аналіз, і виявляють наявність активності у вказаному аналізі, де всі сполуки демонструють значення IC₅₀ нижче 10 мкМ в аналізі, у деяких сполук значення IC₅₀ знаходяться між 0,005 нМ і 250 нМ, у інших значення IC₅₀ знаходяться між 250 нМ і 500 нМ, у інших значення IC₅₀

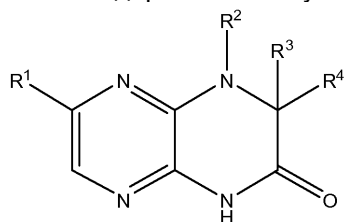
знаходяться між 500 нМ і 1 мкМ, у інших значення IC_{50} знаходяться між 1 мкМ і 10 мкМ. Значення IC_{50} для сполук формули (I) і (II) можна знайти в патентній заявці США № 12/605791, поданій 26 жовтня 2009 р. (див. таблицю 1 на сторінках 141-187), яка включена в опис посиланням у всій своїй повноті.

Розкриті в описі варіанти не треба розглядати як обмежуючі обсяг винаходу конкретними варіантами, представленими в прикладах, які призначені для ілюстрації деяких аспектів розкритих варіантів, і будь-які варіанти, які їм функціонально еквівалентні, включені у винахід, що розглядається. Дійсно, різні модифікації розкритих в описі варіантів, на доповнення до тих, що представлені і розкриті в описі, будуть очевидні фахівцям в даній галузі, і вони також входять в обсяг прикладеної формули винаходу.

Представлений ряд цитованих посилань, розкриття яких включене в опис посиланням в їх повному обсязі.

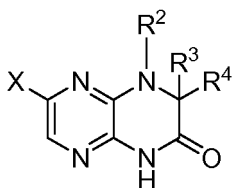
ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб одержання сполуки формули (I)



(I)

який включає здійснення контактування сполуки формули (III)



(III)

з R^1 -Y в розчиннику в присутності дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладію(II) або дихлорбіс(п-диметиламінофенілди(трет-бутил)фосфін)паладію(II), де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (I), де:

X являє собою галоген, $B(OR^+)_2$ або $Sn(R^{++})_3$;

Y являє собою галоген, трифлат, $B(OR^+)_2$ або $Sn(R^{++})_3$; де

а) якщо X являє собою галоген, тоді Y являє собою $B(OR^+)_2$ або $Sn(R^{++})_3$; або

б) якщо Y являє собою галоген або трифлат, тоді X являє собою $B(OR^+)_2$ або $Sn(R^{++})_3$;

де кожний R^+ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C_{1-3} -алкіл, або кожний R^+ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат; і R^{++} являє собою C_{1-4} -алкіл; і де

R^1 являє собою заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

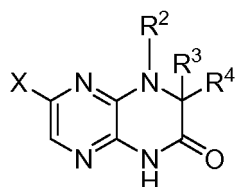
R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

R^3 і R^4 , кожний незалежно, являють собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R^3 і R^4 разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

або R^2 і один з R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

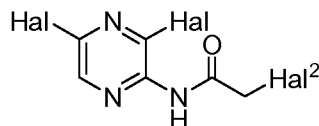
за умови, що вказана сполука не є 6-(4-гідроксифеніл)-4-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-оном, 6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-оном або (R)-6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-3-(циклогексилметил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-оном.

- 5 2. Спосіб за п. 1, де, якщо X або Y являє собою галоген, тоді галогеном є Br.
3. Спосіб за п. 1, де розчинник являє собою диметилформамід, ізопропанол, діоксан, толуол, диметилацетамід, тетрагідрофуран або їх комбінації, в присутності або за відсутності води.
4. Спосіб за п. 1, де паладієвий каталізатор являє собою дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій.
- 10 5. Спосіб за п. 1, де паладієвий каталізатор являє собою дихлорбіс(п-диметиламінофенілди(трет-бутил)фосфін)паладій(II).
6. Спосіб за п. 1, де, якщо X або Y являє собою $B(OR^+)_2$, вказане контактування відбувається в присутності основи.
7. Спосіб за п. 6, де основа являє собою карбонат натрію.
- 15 8. Спосіб за п. 6, де $B(OR^+)_2$ являє собою $B(OH)_2$ або $B(-OC(CH_3)_2C(CH_3)_2O-)$.
9. Спосіб за п. 1, де, якщо X або Y являє собою $Sn(R^{++})_3$, вказане контактування необов'язково відбувається в присутності основи.
10. Спосіб за п. 9, де основа являє собою триетиламін.
11. Спосіб за п. 9, де R^{++} являє собою метил або н-бутил.
- 20 12. Спосіб за п. 1, який додатково включає одержання сполуки формули (III)



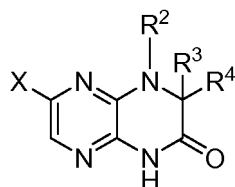
(III)

де вказаний спосіб включає здійснення контактування сполуки формули (IV)



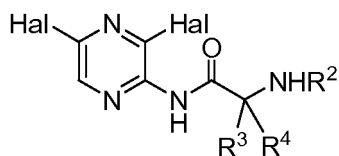
(IV)

- 25 з R^2-NH_2 в розчиннику в присутності основи, де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (III), де X являє собою галоген, R^3 і R^4 являють собою H, Hal являє собою фтор, хлор або йод, і Hal^2 являє собою Br або I.
13. Спосіб за п. 12, де X являє собою галоген і галогеном є Br.
14. Спосіб за п. 12, де розчинник являє собою ацетонітрил або тетрагідрофуран.
15. Спосіб за п. 12, де основа являє собою триетиламін або діізопропіламін.
- 30 16. Спосіб за п. 12, де Hal являє собою Br.
17. Спосіб за п. 1, який додатково включає одержання сполуки формули (III):



, (III)

де вказаний спосіб включає циклізацію сполуки формули (V)



(V)

в розчиннику в присутності паладієвого каталізатора, ліганду і основи, де вказана циклізація відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (III), де X являє собою галоген; і Hal являє собою фтор, хлор або йод.

18. Спосіб за п. 17, де X являє собою галоген і галогеном є Br.
19. Спосіб за п. 17, де розчинник являє собою ацетонітрил.
20. Спосіб за п. 17, де паладієвий каталізатор являє собою ацетат паладію(II).
21. Спосіб за п. 17, де ліганд являє собою 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен.
22. Спосіб за п. 17, де основа являє собою бікарбонат натрію.
23. Спосіб за п. 17, де Hal являє собою Br.
24. Спосіб за п. 1, де сполука формули (I) являє собою:
 6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5 4-етил-6-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 10 6-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-(2-метоксіетил)-6-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 15 6-(3-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5-(8-(2-метоксіетил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 3-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
 20 3-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензонітріл;
 5-(8-(транс-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 6-(1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 25 6-(1H-індазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-((1R,3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 30 4-((1S,3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-((1R,3R)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-((1S,3S)-3-метоксициклопентил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 35 4-етил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 40 6-(1H-індол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(1H-індол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-(((1R,3S)-3-метоксициклопентил)метил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-(((1S,3R)-3-метоксициклопентил)метил)-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 45 6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(3-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 50 3,3-диметил-6-(4-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1R,3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1S,3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 55 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1S,3S)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1R,3R)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

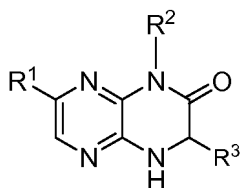
- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1S,3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((1R,3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1R,3S)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(((1S,3R)-3-метоксициклопентил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 10 6-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1'H-спіро[циклопентан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
 15 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-1'H-спіро[циклобутан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
 4-(циклопропілметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклопентан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
 20 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклобутан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
 7'-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1'H-спіро[циклопропан-1,2'-піразино[2,3-b]піразин]-3'(4'H)-он;
 25 (R)-6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (S)-6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(1H-індазол-5-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 30 4-(6-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
 4-(2-метоксіетил)-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 35 4-етил-3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 40 (R)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 45 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-4-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 50 3,3-диметил-6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)-2-метилпіридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 55 (S)-6-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3,3-диметил-6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,3-диметил-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 5 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 4-(цис-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 4-(транс-4-метоксициклогексил)-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 10 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 4-(2-метоксіетил)-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 15 9-(6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-3-піридил)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-*e*]піразино[2,3-*b*]піразин-5-он;
 6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 5-(8-(цис-4-метоксициклогексил)-6-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-*b*]піразин-2-іл)-6-метилпіколінонітрил;
 20 6-(6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 9-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-(2-метоксіацетил)-6,11,4а-тригідропіперазино[1,2-*e*]піразино[2,3-*b*]піразин-5-он;
 25 9-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4а-тригідропіперазино[1,2-*e*]піразино[2,3-*b*]піразин-5-он;
 9-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-(2-метоксіетил)-6,11,4а-тригідропіперазино[1,2-*e*]піразино[2,3-*b*]піразин-5-он;
 4-(циклопентилметил)-6-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 30 9-(6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метил-3-піридил)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-*e*]піразино[2,3-*b*]піразин-5-он;
 4-(транс-4-гідроксициклогексил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 35 4-(цис-4-гідроксициклогексил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-3-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 4-(циклопентилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 40 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-неопентил-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-ізобутил-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 3-метил-6-(2-метил-4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 45 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(піперидин-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 8-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(3а*S*,2*R*)-2-метокси-5,10,3а-тригідропіразино[2,3-*b*]піролідино[1,2-*e*]піразин-4-он;
 50 8-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2*R*,3а*R*)-2-метокси-5,10,3а-тригідропіразино[2,3-*b*]піролідино[1,2-*e*]піразин-4-он;
 8-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2*S*,3а*R*)-2-метокси-5,10,3а-тригідропіразино[2,3-*b*]піролідино[1,2-*e*]піразин-4-он;
 55 8-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)(2*S*,3а*S*)-2-метокси-5,10,3а-тригідропіразино[2,3-*b*]піролідино[1,2-*e*]піразин-4-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(3-метоксипропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 (S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 60

- (R)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-3-метил-6,11,4а-тригідропіперазино[1,2-е]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4а-тригідропіперидино[1,2-е]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
 10 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 15 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-фенетил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-(циклогексилметил)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 20 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 25 (R)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 (S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(тетрагідрофуран-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-феніл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 30 (S)-6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 9-[6-(1-гідроксізопропіл)-3-піридил]-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 35 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(2-аміно-7-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 40 9-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-6,11,4а-тригідроморфоліно[4,3-е]піразино[2,3-b]піразин-5-он;
 6-(4-метил-2-(метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 45 8-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)-2-метилфеніл)-5,10,3а-тригідропіразино[2,3-b]піролідино[1,2-е]піразин-4-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 50 6-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 55 6-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-метил-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 6-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он або

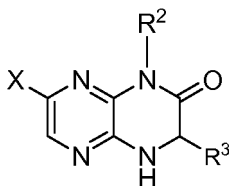
6-(4-(1H-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-4-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он.

25. Спосіб одержання сполуки формули (II):



, (II)

5 який включає здійснення контактування сполуки формули (VI)



(VI)

з R¹-Y в розчиннику в присутності дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладію(II) або дихлорбіс(п-диметиламінофенілди(трет-бутил)фосфін)паладію(II), де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (I), де

10 а) якщо X являє собою галоген, тоді Y являє собою B(OR⁺)₂ або Sn(R⁺⁺)₃; або
б) якщо Y являє собою галоген або трифлат, тоді X являє собою B(OR⁺)₂ або Sn(R⁺⁺)₃;

де кожний R⁺ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C₁₋₃-алкіл, або кожний R⁺ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат; і кожний R⁺⁺ являє собою C₁₋₃-алкіл, і де:

15 R¹ являє собою заміщений або незаміщений C₁₋₈-алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл;

20 R² являє собою H, заміщений або незаміщений C₁₋₈-алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;

R³ являє собою H або заміщений або незаміщений C₁₋₈-алкіл;

за умови, що сполука формули (II) не являє собою 7-(4-гідроксифеніл)-1-(3-метоксибензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он.

25 26. Спосіб за п. 25, де, якщо X або Y являє собою галоген, тоді галогеном є Br.

27. Спосіб за п. 25, де розчинник являє собою диметилформамід, ізопропанол, діоксан, толуол, диметилацетамід, тетрагідрофуран або їх комбінації, в присутності або за відсутності води.

28. Спосіб за п. 25, де паладієвий каталізатор являє собою дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій.

30 29. Спосіб за п. 25, де паладієвий каталізатор являє собою дихлорбіс(п-диметиламінофенілди(трет-бутил)фосфін)паладій(II).

30. Спосіб за п. 25, де, якщо X або Y являє собою B(OR⁺)₂, вказане контактування відбувається в присутності основи.

31. Спосіб за п. 30, де основа являє собою карбонат натрію.

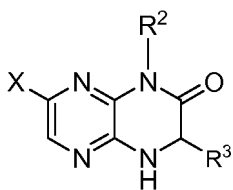
35 32. Спосіб за п. 30, де B(OR⁺)₂ являє собою B(OH)₂ або B(-OC(CH₃)₂C(CH₃)₂O-).

33. Спосіб за п. 25, де, якщо X або Y являє собою Sn(R⁺⁺)₃, вказане контактування необов'язково відбувається в присутності основи.

34. Спосіб за п. 33, де основа являє собою триетиламін.

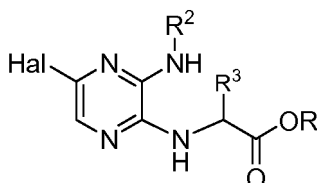
35. Спосіб за п. 33, де R⁺⁺ являє собою метил або н-бутил.

40 36. Спосіб за п. 25, який додатково включає одержання сполуки формули (VI)



, (VI)

де вказаний спосіб включає циклізацію сполуки формули (VII)



(VII)

в присутності основи або кислоти, де вказана циклізація відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (VI), де Hal являє собою галоген, і R являє собою H або C₁₋₄-алкіл, або сіль лужного металу карбоксилату.

37. Спосіб за п. 36, де основа являє собою бутоксид калію.

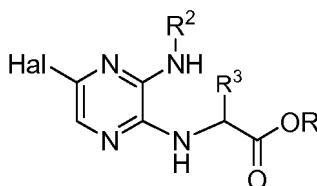
38. Спосіб за п. 36, де кислота являє собою оцтову кислоту, TFA, HCl або фосфорну кислоту.

39. Спосіб за п. 36, де Hal являє собою галоген і галогеном є Br.

40. Спосіб за п. 36, де вказану циклізацію здійснюють в розчиннику.

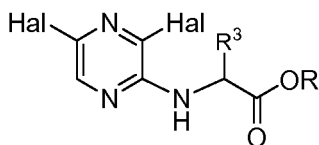
41. Спосіб за п. 40, де розчинник являє собою метанол або воду.

42. Спосіб за п. 36, який додатково включає одержання сполуки формули (VII)



, (VII)

де вказаний спосіб включає здійснення контактування сполуки формули (VIII)



(VIII)

з R²-NH₂ в розчиннику, необов'язково в присутності основи, де вказане контактування відбувається в умовах, придатних для одержання сполуки формули (VI), де Hal являє собою галоген.

43. Спосіб за п. 42, де розчинник являє собою диметилсульфоксид або N-метилпіролідінон.

44. Спосіб за п. 42, де основа являє собою триетиламін або діізопропілетиламін.

45. Спосіб за п. 42, де галоген являє собою Br.

46. Спосіб за п. 25, де сполука являє собою

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(цис-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

1-етил-7-(1H-піроло[3,2-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- 7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(1H-бензо[d]імідазол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

5 7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-

10 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(цис-4-гідроксициклогексил)-3,4-

15 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-

20 2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-етил-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-

25 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(1H-індол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

30 7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-((транс-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-гідроксициклогексил)метил)-3,4-

35 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-

40 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-

45 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(транс-4-гідроксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-

50 б]піразин-2(1H)-он;
7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-ізопропіл-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
1-етил-7-(5-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-

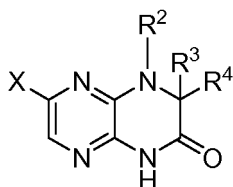
55 2(1H)-он;
7-(2-гідроксипіридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
1-ізопропіл-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-

60 2(1H)-он;
5-(8-ізопропіл-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
7-(1H-індазол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-

- 7-(1H-індазол-4-іл)-1-(2-метоксietил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індазол-6-іл)-1-(2-метоксietил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(піримідин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 5 7-(6-метоксипіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксietил)-7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-етил-7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-етил-7-(1H-індазол-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 10 7-(піридин-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-амінопіридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-метил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 15 2-(2-гідроксипропан-2-іл)-5-(8-(транс-4-метоксициклогексил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)піридину-1-оксид;
 4-метил-5-(7-оксо-8-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)піколінамід;
 5-(8-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 20 7-(1H-піразол-4-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(транс-4-метоксициклогексил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 25 3-((7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-2-оксо-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-іл)метил)бензонітрил;
 1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 3-((7-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
 30 5-(8-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-оксо-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)-4-метилпіколінамід;
 3-((7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-2-оксо-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-1(2H)-іл)метил)бензонітрил;
 35 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1R,3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1S,3R)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1S,3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 40 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((1R,3S)-3-метоксициклопентил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індазол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 45 7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(транс-4-гідроксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(цис-4-гідроксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 50 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-морфоліноетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-ізопропіл-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 55 7-(1H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(транс-4-гідроксициклогексил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 60

- 1-(цис-4-гідроксициклогексил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 4-(7-оксо-8-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-5,6,7,8-тетрагідропіразино[2,3-b]піразин-2-іл)бензамід;
- 5 7-(1H-індазол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-піроло[2,3-b]піридин-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-
- 10 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-((1S,3R)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-((1R,3R)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-((1R,3S)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-
- 15 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-((1S,3S)-3-метоксициклопентил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індол-5-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 20 1-етил-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(1H-індол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 25 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-7-(2-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((цис-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-
- 30 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксіетил)-7-(4-метил-2-(метиламіно)-1H-бензо[d]імідазол-6-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(7-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензо[d]імідазол-5-іл)-1-((тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 35 7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксіетил)-7-(4-метил-6-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-бензил-7-(2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-
- 40 2(1H)-он;
 7-(3-фтор-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 45 1-(транс-4-метоксициклогексил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(транс-4-метоксициклогексил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(5-фтор-2-метил-4-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-
- 50 дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(3-фтор-2-метил-4-(1H-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(2-метоксіетил)-7-(2-метил-6-(4H-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
- 55 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((транс-4-метоксициклогексил)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 1-(циклопентилметил)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;
 7-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-b]піразин-2(1H)-он;

- (S)-7-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 (R)-7-(6-(1-гідроксіетил)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 5 7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(4-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 10 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-(трифторметил)бензил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(3-метоксипропіл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 15 7-(4-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-метоксіетил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 20 7-(4-метил-2-(метиламіно)-1Н-бензо[*d*]імідазол-6-іл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(2-аміно-4-метил-1Н-бензо[*d*]імідазол-6-іл)-1-((тетрагідро-2Н-піран-4-іл)метил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 25 7-(2-метил-6-(4Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 (R)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 (S)-7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3-метил-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 30 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-3,3-диметил-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(2-аміно-4-метил-1Н-бензо[*d*]імідазол-6-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 35 7-(6-(2-гідроксипропан-2-іл)піридин-3-іл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 7-(2-метил-4-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 40 7-(4-(1Н-1,2,4-триазол-5-іл)феніл)-1-(2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)етил)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он;
 1-(1-гідроксипропан-2-іл)-7-(2-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он або
 1-(2-гідроксіетил)-7-(2-метил-6-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)піридин-3-іл)-3,4-дигідропіразино[2,3-*b*]піразин-2(1Н)-он.
 45 47. Сполука формули (III):



(III)

або її сіль, таутомер або стереоізомер, де:

X являє собою $B(OR^+)_2$ або $Sn(R^{++})_3$;

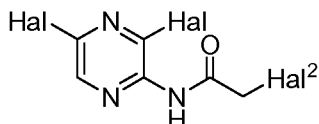
кожний R^+ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C_{1-3} -алкіл, або кожний R^+ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат;

кожний R^{++} незалежно являє собою C_{1-4} -алкіл;

R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл; і

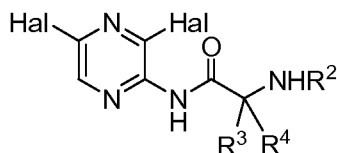
- 5 R^3 і R^4 , кожний незалежно, являють собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл;
- 10 або R^2 і один з R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл.

48. Сполука формули (IV):



(IV)

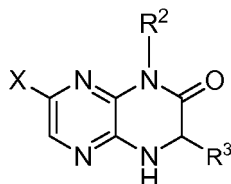
- 15 або її сіль, таутомер або стереоізомер, де:
кожний Hal незалежно являє собою фтор, хлор або йод; і
 Hal^2 являє собою Br або I.
49. Сполука формули (V):



(V)

- 20 або її сіль, таутомер або стереоізомер, де:
 R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл;
- 25 R^3 і R^4 , кожний незалежно, являють собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений арил, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл, заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл, або R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений циклоалкіл або заміщений або незаміщений гетероцикліл;
- 30 або R^2 і один з R^3 і R^4 разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють заміщений або незаміщений гетероцикліл; і
кожний Hal незалежно являє собою фтор, хлор або йод.

50. Сполука формули (VI):



(VI)

- 35 або її сіль, таутомер або стереоізомер, де:
X являє собою $B(OR^+)_2$ або $Sn(R^{++})_3$;

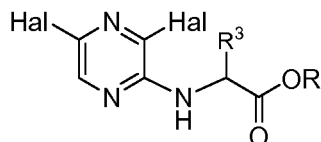
кожний R^+ незалежно являє собою водень або заміщений або незаміщений C_{1-3} -алкіл, або кожний R^+ разом з атомом бору і атомами, до яких вони приєднані, утворюють циклічний боронат;

кожний R^{++} незалежно являє собою C_{1-3} -алкіл;

5 R^2 являє собою H, заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл, заміщений або незаміщений циклоалкіл, заміщений або незаміщений гетероцикліл, заміщений або незаміщений гетероцикліалкіл, заміщений або незаміщений аралкіл або заміщений або незаміщений циклоалкілалкіл; і

R^3 являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл.

10 51. Сполука формули (VIII)



(VIII)

або її сіль, таутомер або стереоізомер, де:

кожний Hal незалежно являє собою фтор, хлор або йод;

R являє собою H або C_{1-4} -алкіл, або сіль лужного металу карбоксилату; і

15 R^3 являє собою H або заміщений або незаміщений C_{1-8} -алкіл.

52. Спосіб за п. 1, де паладієвий каталізатор являє собою дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій.

53. Спосіб за п. 1, де паладієвий каталізатор являє собою дихлорбіс(п-диметиламінофенілди(трет-бутил)фосфін)паладій(II).

20 54. Спосіб за п. 25, де паладієвий каталізатор являє собою дихлор[1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)фероцен]паладій.

55. Спосіб за п. 25, де паладієвий каталізатор являє собою дихлорбіс(п-диметиламінофенілди(трет-бутил)фосфін)паладій(II).