

За даною заявкою претендується пріоритет відповідно до заявки США No. 60/559250, поданої 2 квітня 2004 року.

Даний винахід спрямований на нові гетеробіциклічні сполуки, їх солі і композиції, які містять їх. Зокрема, даний винахід спрямований на нові гетеробіциклічні сполуки, які інгібують активність тирозинкіназних ферментів у тварин, включаючи людину, для лікування і/або профілактики різних захворювань і станів, таких як рак.

Протеїнтирозинкінази (РТК) являють собою ферменти, які каталізують фосфорилювання специфічних тирозинових залишків у різних клітинних білках, що беруть участь у регуляції клітинної проліферації, активації або диференціації (Schlessinger and Ullrich, 1992, *Neuron* 9:383-391). Було показано, що аномальна, надлишкова або неконтрольована активність РТК приводить до неконтрольованого клітинного росту і спостерігається при таких захворюваннях, як доброякісні і злоякісні проліферативні порушення, а також при захворюваннях, що виникають у результаті неадекватної активації імунної системи (наприклад, аутоімунних порушеннях), відторгненні алотрансплантата і хвороби трансплантат проти хазяїна. Крім того, специфічні для ендотеліальних клітин рецептори РТК, такі як KDR і Tie-2, опосередковують ангіогенний процес і, таким чином, беруть участь у підтримці розвитку ракових і інших захворювань із залученням неадекватної васкуляризації (наприклад, діабетичної ретинопатії, хороїдальної неоваскуляризації через вікову дегенерацію жовтої плями, псоріазу, артриту, ретролентальної фіброплазії, дитячих гемангіом).

Тирозинкінази можуть бути рецепторного типу (які містять позаклітинний, трансмембранний і внутрішньоклітинний домени) або нерцепторного типу (будучи повністю внутрішньоклітинними). Рецепторні тирозинкінази (RTK) включають велике сімейство трансмембранних рецепторів зі щонайменше дев'ятнадцятьма окремими підсімействами RTK, що володіють різною біологічною активністю. Сімейство RTK включає рецептори, які є ключовими для росту і диференціації великої кількості типів клітин (Yarden and Ullrich, *Ann. Rev. Biochem.* 57:433-478, 1988; Ullrich and Schlessinger, *Cell* 61:243-254, 1990). Властива RTK функція активується після зв'язування ліганду, що приводить до фосфорилювання рецептора і численних клітинних субстратів і в наслідку веде до великої кількості клітинних відповідей (Ullrich & Schlessinger, 1990, *Cell* 61:203-212). Таким чином, опосередковане RTK проведення сигналу ініціюється позаклітинною взаємодією зі специфічним фактором росту (лігандом), що звичайно супроводжується димеризацією рецептора, стимуляцією властивої йому протеїнтирозинкіназної активності і трансфосфорилюванням рецептора. Таким шляхом створюються сайти зв'язування для молекул проведення внутрішньоклітинного сигналу і це веде до утворення комплексів з рядом цитоплазматичних ігнальних молекул, що полегшує відповідну клітинну відповідь, таку як клітинний розподіл, диференціація, метаболічна дія і зміни в позаклітинному мікрооточенні (Schlessinger and Ullrich, 1992, *Neuron* 9:1-20).

Злоякісні клітини пов'язані із втратою контролю над одним або більше елементами клітинного циклу. Ці елементи варіюють від рецепторів клітинної поверхні до регуляторів транскрипції і трансляції, включаючи інсуліноподібні фактори росту, інсуліноподібний фактор росту-I (IGF-I), інсуліноподібний фактор росту-II (IGF-II) (M.J. Ellis, "The Insulin-Like Growth Factor Network and Breast cancer", *Breast Cancer, Molecular Genetics, Pathogenesis and Therapeutics*, Humana Press 1999). Система факторів росту інсуліну складається із сімейств лігандів, білків, що зв'язують інсулінові фактори росту, і рецепторів.

Основна фізіологічна роль системи IGF-I полягає в стимуляції нормального росту і регенерації. Гіперекспресія IGF-1R (тип 1 рецептора інсуліноподібного фактора росту) може ініціювати мітогенез і викликати залежну від ліганду неопластичну трансформацію. Більше того, IGF-1R відіграє важливу роль у встановленні і підтримці злоякісного фенотипу.

IGF-1R існує у вигляді гетеродимера з декількома дисульфідними містками. Тирозинкіназний каталітичний сайт і сайт зв'язування АТФ локалізовані на цитоплазматичній частині бета-субодиниці. На відміну від рецептора епідермального фактора росту (EGF) не було виявлено мутантних онкогенних форм IGF-1R. Однак було показано, що ряд онкогенів впливає на експресію IGF-1 і IGF-1R. Була виявлена кореляція між зниженням експресії IGF-1R і резистентністю до трансформації. Експозиція клітин з антисмисловою мРНК стосовно РНК IGF-1R запобігає росту декількох ліній пухлинних клітин людини в напівтвердому агарі.

Апоптоз являє собою повсюдний фізіологічний процес, використовуваний для знищення ушкоджених або небажаних клітин у багатоклітинних організмах. Вважають, що порушення регуляції апоптозу залучено в патогенез багатьох захворювань людини. Була показана участь недостатності апоптотичної загибелі клітин у різних формах раку, а також аутоімунних порушеннях. Навпаки, посилений апоптоз пов'язаний з великою кількістю захворювань, що включають втрату клітин, таких як нейродегенеративні порушення і СНІД. У результаті регулятори апоптозу стали важливим об'єктом терапії. У цей час встановлено, що основним способом виживання пухлини є уникання апоптозу. IGF-1R блокує просування в апоптоз як *in vivo*, так і *in vitro*. Було показано, що зниження рівня IGF-1R нижче рівня дикого типу викликає апоптоз пухлинних клітин *in vivo*. Руйнування IGF-1R здатне викликати апоптоз, але ця здатність, очевидно, знижена в нормальних, непухлинних клітинах.

Була показана участь неадекватна високої протеїнкіназної активності в багатьох захворюваннях через аномальну клітинну функцію. Це могло бути наслідком або прямої, або непрямої недостатності адекватних контрольних механізмів кінази, пов'язаних з мутацією, гіперекспресією або неадекватною активацією ферменту; або гіпер-, або гіпопродукцією цитокінів або факторів росту, що беруть участь у проведенні сигналів у положення апстрим або даунстрим відносно кінази. У всіх таких випадках можна чекати сприятливої дії селективного інгібування дії кінази.

IGF-1R являє собою трансмембранну RTK, що зв'язує переважно IGF-1, а також IGF-II і інсулін з низкою афінністю. Зв'язування IGF-1 зі своїм рецептором приводить до олігомеризації рецептора, активації тирозинкінази, міжмолекулярного аутофосфорилювання рецептора і фосфорилювання клітинних субстратів (основними субстратами є IRS1 і Shc). Активованний лігандом IGF-1R викликає мітогенну активність у нормальних клітинах і відіграє важливу роль в аномальному рості.

Шлях IGF-1 у розвитку пухлини в людини відіграє важливу роль: 1) гіперекспресія IGF-1R часто виявляється в різних пухлинах (молочної залози, ободової кишки, легені, саркомі) і часто пов'язана з агресивним фенотипом. 2) Висока концентрація циркулюючого IGF-1 істотно корелює з ризиком раку

передміхурової залози, легені і молочної залози. Більше того, IGF-1R необхідний для встановлення і підтримки трансформованого фенотипу *in vitro* і *in vivo* (Baserga R. *Exp. Cell. Res.*, 1999, 253, 1-6). Кіназна активність IGF-1R суттєва для трансформуючої активності ряду онкогенів: EGFR, PDGFR, SV40 Т антигену, активованих Ras, Raf і v-Src. Експресія IGF-1R у нормальних фібробластах індукуює неопластичні фенотипи, які потім можуть утворювати пухлини *in vivo*. Експресія IGF-1R відіграє важливу роль у рості, незалежному від закорювання. Було також показано, що IGF-1R захищає клітини від індукованого хіміотерапією, опроміненням і цитокінами апоптозу. Навпаки, було показано, що інгібування ендогенного IGF-1R домінантно негативним IGF-1R, утворенням потрійної спіралі або антисмисловим експресійним вектором придушує трансформуючу активність *in vitro* і пухлинний ріст на тваринних моделях.

Було виявлено, що багато які тирозинкінази або RTK, або нерцепторні тирозинкінази, беруть участь у шляхах клітинної сигналізації, залучених у різні порушення, включаючи рак, псоріаз, фіброз, атеросклероз, рестеноз, аутоімунне захворювання, алергію, астму, відторгнення трансплантата, запалення, тромбоз, захворювання нервової системи і інші гіперпроліферативні порушення або гіперімунні відповіді. Бажано забезпечити новими інгібіторами кіназ, що беруть участь в опосередкуванні або підтримці патологічних станів, для лікування таких захворювань.

Таким чином, бажане виявлення ефективних низькомолекулярних сполук, які специфічно інгібують проведення сигналу і клітинну проліферацію, шляхом модуляції активності рецепторних і нерцепторних тирозин- і серин/треонінкіназ для регуляції і модуляції аномальних або неадекватних клітинної проліферації, диференціації або метаболізму. Зокрема, корисно виявити способи і сполуки, які специфічно інгібують функцію тирозинкінази, необхідну для процесів ангиогенезу або для утворення судинної надпроницності, що веде до набряку, асцитів, виливів, ексудатів, макромолекулярної екстравазації з судин, відкладення матрикса і пов'язаних з ними порушень.

Було встановлено, що інгібітори протеїнтирозинкіназ придатні як селективні інгібітори росту ракових клітин ссавців. Наприклад, нещодавно Управлінням по санітарному нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США був схвалений Gleevec™ (відомий також як іматинібу мезилат або STI571), 2-фенілпіримідиновий інгібітор тирозинкінази, що інгібує кіназну активність продукту злитого гена BCR-ABL, для лікування CML. Зазначена сполука, крім інгібування кінази BCR-ABL, інгібує також кіназу KIT і рецепторну кіназу PDGF, хоча не ефективно відносно всіх мутантних ізоформ кінази KIT. У недавніх клінічних дослідженнях із застосування Gleevec™ для лікування пацієнтів GIST, захворювання, при якому кіназа KIT бере участь у трансформації клітин, у багатьох пацієнтів було виявлено значне клінічне поліпшення. Інші кіназні інгібітори виявляють навіть більш високу селективність. Наприклад, 4-анілінохіназолінова сполука Tarceva™ інгібує з високою ефективністю тільки рецепторну кіназу EGF, хоча вона може інгібувати проведення сигналу інших рецепторних кіназ, можливо, завдяки гетеродимеризації таких рецепторів з рецептором EGF.

У світлі важливості РТК для контролю, регуляції і модуляції клітинної проліферації, а також захворювань і порушень, пов'язаних з аномальною клітинною проліферацією, було почато багато спроб виявити низькомолекулярні інгібітори тирозинкіназ. Як тирозинкіназні інгібітори у цілому були описані біс-, моноциклічні, біциклічні або гетероциклічні арильні сполуки (міжнародна патентна публікація No. WO 92/20642) і похідні вініленазаїндолу (міжнародна патентна публікація No. WO 94/14808). Як сполуки для використання як інгібіторів тирозинкіназ для застосування при лікуванні раку були описані стирильні сполуки (патент США No. 5217999), заміщені стирилом піридині сполуки (патент США No. 5302606), деякі похідні хіназоліну (заявка EP No. 0566266 A1; Expert Opin. Ther. Pat. (1998), 8(4):475-478), селеноїндолі і селеніди (міжнародна патентна публікація WO 94/03427), трициклічні полігідроксильні сполуки (міжнародна патентна публікація WO 92/21660) і сполуки бензилфосфонові кислоти (міжнародна патентна публікація WO 91/15495). Як інгібітори ангиогенезу і проникності судин були описані аніліноціноліни (PCT WO 97/34876) і сполуки-похідні хіназоліну (міжнародна патентна публікація WO 97/22596; міжнародна патентна публікація WO 97/42187). Як інгібітори окремих ізоформ PKC, серин/треонінової кінази, функція проведення сигналу якої пов'язана з порушеною проникністю судин при пов'язаних з VEGF захворюваннях, були описані біс(індолілмалеїмідні) сполуки (міжнародні патентні публікації №№ WO 97/40830 і WO 97/40831).

У міжнародних патентних публікаціях №№ WO 03/018021 і WO 03/018022 описані піримідини для лікування пов'язаних з IGF-1R порушень, у міжнародних патентних публікаціях №№ WO 02/102804 і WO 02/102805 описані циклолігнани і циклолігнани як інгібітори IGF-1R, у міжнародній патентній публікації WO 02/092599 описані піролопіримідини для лікування захворювання, що відповідає на інгібування тирозинкінази IGF-1R, у міжнародній патентній публікації WO 01/72751 описані піролопіримідини як тирозинкіназні інгібітори. У міжнародній патентній публікації WO 00/71129 описані піролотриазинові інгібітори кіназ. У міжнародній патентній публікації WO 97/28161 описані піроло[2,3-d]піримідини і їх застосування як тирозинкіназні інгібітори.

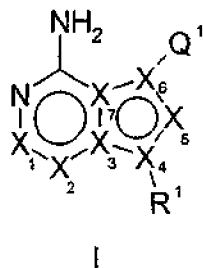
Parrizas et al. описують тирфостини, що володіють інгібуючою активністю *in vitro* і *in vivo* відносно IGF-1R (*Endocrinology*, 138:1427-1433 (1997)), і в міжнародній патентній публікації WO 00/35455 описані гетероариларильні похідні сечовини як інгібітори IGF-1R. У міжнародній патентній публікації WO 03/048133 описані піримідинові похідні як модулятори IGF-1R. У міжнародній патентній публікації WO 03/024967 описані хімічні сполуки з інгібуючою дією відносно кіназних білків. У міжнародній патентній публікації WO 03/068265 описані способи і композиції для лікування гіперпроліферативних станів. У міжнародній патентній публікації WO 00/17203 описані піролопіримідини як інгібітори протеїнкіназ. У японській патентній публікації No. JP 07/133280 описується сполука цефема, її одержання і протимікробна композиція. A. Albert et al., *Journal of the Chemical Society*, 11: 1540-1547 (1970) описують дослідження птеридину і птеридинів, не заміщених у положенні 4, синтез із піразинів через 3,4-дигідроapterидину. A. Albert et al., *Chem. Biol. Pteridines Proc. Int. Symp.*, 4th, 4:1-5 (1969) описують синтез птеридинів (незаміщених у положенні 4) з піразинів через 3-4-дигідроapterидини.

IGF-1R виконує важливі функції в клітинному розподілі, розвитку і метаболізмі і у своєму активному стані відіграє роль в онкогенезі і придушенні апоптозу. Відомо, що IGF-1R гіперекспресується в ряді ракових клітинних ліній (гіперекспресія IGF-1R пов'язана з акромегалією і раком передміхурової залози). Навпаки,

було показано, що знижена експресія IGF-1R приводить до інгібування онкогенезу і підвищення апоптозу пухлинних клітин.

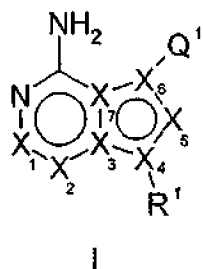
Хоча описані вище протиракові сполуки внесли істотний вклад у дану галузь, є постійна потреба в даній галузі в поліпшенні протиракових фармацевтичних агентів з більшою селективністю або ефективністю, зниженою токсичністю або з меншими побічними ефектами.

Даний винахід стосується сполуки формули I:



або її фармацевтично прийнятної солі. Сполуки формули I інгібують фермент IGF-1R і корисні для лікування і/або профілактики гіперпроліферативних захворювань, таких як рак, запалення, псоріаз, алергія/астма, захворювання і стани імунної системи, захворювання і стани центральної нервової системи.

Даний винахід стосується сполуки формули I



або її фармацевтично прийнятної солі, де:

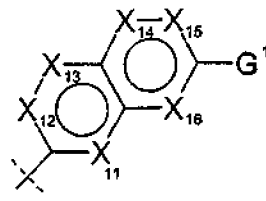
X₁ і X₂, кожний незалежно являє собою N або C-(E¹)_{aa};

X₅ являє собою N, C-(E¹)_{aa} або N-(E¹)_{aa};

X₃, X₄, X₆ і X₇, кожний незалежно являє собою N або C;

де щонайменше один з X₃, X₄, X₅, X₆ і X₇ незалежно являє собою N або N-(E¹)_{aa};

Q¹ являє собою



X₁₁, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₅ і X₁₆, кожний незалежно являє собою N, C-(E¹¹)_{bb} або N⁺-O⁻;

де щонайменше один з X₁₁, X₁₂, X₁₃, X₁₄, X₁₅ і X₁₆ являє собою N або N⁺-O⁻;

R¹ відсутній, являє собою C₀₋₁₀алкіл, циклоз-алкіл, біциклоз-алкіл, арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіциклоз-алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G¹¹;

E¹, E¹¹, G¹ і G⁴¹, кожний незалежно являє собою галоген, -CF₃, -OCF₃, -OR², -NR²R³(R^{2a})_{j1}, -C(=O)R², -CO₂R², -CONR²R³, -NO₂, -CN, -S(O)_{j1}R², -SO₂NR²R³, -NR²C(=O)R³, -NR²C(=O)OR³, -NR²C(=O)NR³R^{2a}, -NR²S(O)_{j1}R³, -C(=S)OR², -C(=O)SR², -NR²C(=NR³)NR^{2a3a}, -NR²C(=NR³)OR^{2a}, -NR²C(=NR³)SR^{2a}, -OC(=O)OR², -OC(=O)NR²R³, -OC(=O)SR², -SC(=O)OR², -SC(=O)NR²R³, C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₀алкоксі-10алкіл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкініл, C₁₋₁₀алкілтіо-10алкіл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкініл, циклоз-алкіл, циклоз-алкеніл, циклоз-алкіл-1-10алкіл, циклоз-алкеніл-1-10алкіл, циклоз-алкіл-2-10алкеніл, циклоз-алкеніл-2-10алкініл, циклоз-алкіл-2-10алкініл, циклоз-алкеніл-2-10алкініл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкеніл або гетероцикліл-C₂₋₁₀алкініл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²², -NR²²²R³³³(R^{222a})_{j1a}, -C(=O)R²²², -CO₂R²²², -C(=O)NR²²²R³³³, -NO₂, -CN, -S(=O)_{j1a}²²², -SO₂NR²²²R³³³, -NR²²²C(=O)R³³³, -NR²²²C(=O)OR³³³, -NR²²²C(=O)NR³³³R^{222a}, -NR²²²S(O)_{j1a}³³³, -C(=S)OR²²², -C(=O)SR²²², -NR²²²C(=NR³³³)NR^{222a333a}, -NR²²²C(=NR³³³)OR^{222a}, -NR²²²C(=NR³³³)SR^{222a}, -OC(=O)OR²²², -OC(=O)NR²²²R³³³, -OC(=O)SR²²², -SC(=O)OR²²² або -SC(=O)NR²²²R³³³;

або E¹, E¹¹ або G¹ необов'язково являють собою -(W¹)_n-(Y¹)_m-R⁴;

або E¹, E¹¹, G¹ або G⁴¹ необов'язково незалежно являють собою арил-C₀₋₁₀алкіл, арил-C₂₋₁₀алкеніл, арил-C₂₋₁₀алкініл, гетарил-C₀₋₁₀алкіл, гетарил-C₂₋₁₀алкеніл або гетарил-C₂₋₁₀алкініл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²², -NR²²²R³³³(R^{222a})_{j2a}, -C(=O)R²²², -CO₂R²²², -C(=O)NR²²²R³³³, -NO₂, -CN, -S(O)_{j2a}²²², -SO₂NR²²²R³³³, -NR²²²C(=O)R³³³, -NR²²²C(=O)OR³³³, -NR²²²C(=O)NR³³³R^{222a}, -NR²²²S(O)_{j2a}³³³, -C(=S)OR²²², -C(=O)SR²²², -

NR²²²C(=NR³³³)NR^{222a333a}, NR²²²C(=NR³³³)OR^{222a}, -NR²²²C(=NR³³³)SR^{222a}, -OC(=O)OR²²², -OC(=O)NR²²²R³³³, -OC(=O)SR²²², -SC(=O)OR²²² або -SC(=O)NR²²²R³³³;

G¹¹ являє собою галоген, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})_{j4}, -C(O)R²¹, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j4}R²¹, -SO₂NR²¹R³¹, -NR²¹C(=O)R³¹, -NR²¹C(=O)OR³¹, -NR²¹C(=O)NR³¹R^{2a1}, -NR²¹S(O)_{j4}R³¹, -C(=S)OR²¹, -C(=O)SR²¹, -NR²¹C(=NR³¹)NR^{2a1}R^{3a1}, -NR²¹C(=NR³¹)OR^{2a1}, -NR²¹C(=NR³¹)SR^{2a1}, -OC(=O)OR²¹, -OC(=O)NR²¹R³¹, -OC(=O)SR²¹, -SC(=O)OR²¹, -SC(=O)NR²¹R³¹, -P(O)OR²¹OR³¹, C₁₋₁₀алкіліден, C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₀алкоксі-10алкіл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкініл, C₁₋₁₀алкілтіо-10алкіл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкініл, цикло-3-алкіл, цикло-3-алкеніл, цикло-3-алкіл-1-10алкіл, цикло-3-алкеніл-1-10алкіл, цикло-3-алкіл-2-10алкеніл, цикло-3-алкеніл-2-10алкініл, цикло-3-алкіл-2-10алкініл, цикло-3-алкеніл-2-10алкініл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкеніл або гетероцикліл-C₂₋₁₀алкініл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²¹, -NR²²¹R³³¹(R^{22a1})_{j4a}, -C(O)R²²¹, -CO₂R²²¹, -C(=O)NR²²¹R³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j4a}R²²¹, -SO₂NR²²¹R³³¹, -NR²²¹C(=O)R³³¹, -NR²²¹C(=O)OR³³¹, -NR²²¹C(=O)NR³³¹R^{22a1}, -NR²²¹S(O)_{j4a}R³³¹, -C(=S)OR²²¹, -C(=O)SR²²¹, -NR²²¹C(=NR³³¹)NR^{22a1}R^{33a1}, -NR²²¹C(=NR³³¹)OR^{22a1}, -NR²²¹C(=NR³³¹)SR^{22a1}, -OC(=O)OR²²¹, -OC(=O)NR²²¹R³³¹, -OC(=O)SR²²¹, -SC(=O)OR²²¹, -P(O)OR²²¹OR³³¹ або -SC(=O)NR²²¹R³³¹;

або G¹¹ являє собою арил-C₀₋₁₀алкіл, арил-C₂₋₁₀алкеніл, арил-C₂₋₁₀алкініл, гетарил-C₀₋₁₀алкіл, гетарил-C₂₋₁₀алкеніл або гетарил-C₂₋₁₀алкініл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²¹, -NR²²¹R³³¹(R^{22a1})_{j5a}, -C(O)R²²¹, -CO₂R²²¹, -C(=O)NR²²¹R³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j5a}R²²¹, -SO₂NR²²¹R³³¹, -NR²²¹C(=O)R³³¹, -NR²²¹C(=O)OR³³¹, -NR²²¹C(=O)NR³³¹R^{22a1}, -NR²²¹S(O)_{j5a}R³³¹, -C(=S)OR²²¹, -C(=O)SR²²¹, -NR²²¹C(=NR³³¹)NR^{22a1}R^{33a1}, -NR²²¹C(=NR³³¹)OR^{22a1}, -NR²²¹C(=NR³³¹)SR^{22a1}, -OC(=O)OR²²¹, -OC(=O)NR²²¹R³³¹, -OC(=O)SR²²¹, -SC(=O)OR²²¹, -P(O)OR²²¹OR³³¹ або -SC(=O)NR²²¹R³³¹;

або G¹¹ являє собою C, узятий разом з вуглецем, до якого він приєднаний, з утворенням C=C подвійного зв'язку, який заміщений R⁵ і G¹¹;

R², R^{2a}, R³, R^{3a}, R²², R^{22a}, R³³, R^{33a}, R²¹, R^{2a1}, R³¹, R^{3a1}, R²²¹, R^{22a1}, R³³¹ і R^{33a1}, кожний незалежно являє собою C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₀алкоксі-10алкіл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкініл, C₁₋₁₀алкілтіо-10алкіл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкініл, цикло-3-алкіл, цикло-3-алкеніл, цикло-3-алкіл-1-10алкіл, цикло-3-алкеніл-1-10алкіл, цикло-3-алкіл-2-10алкеніл, цикло-3-алкеніл-2-10алкініл, цикло-3-алкіл-2-10алкініл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкеніл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкініл, арил-C₀₋₁₀алкіл, арил-C₂₋₁₀алкеніл або арил-C₂₋₁₀алкініл, гетарил-C₀₋₁₀алкіл, гетарил-C₂₋₁₀алкеніл або гетарил-C₂₋₁₀алкініл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G¹¹;

або у випадку -NR²R³(R^{2a})_{j1}, або -NR²²²R³³³(R^{222a})_{j1a}, або -NR²²²R³³³(R^{222a})_{j2a}, або -NR²¹R³¹(R^{2a1})_{j4} або -NR²²¹R³³¹(R^{222a1})_{j4a}, або -NR²²¹R³³¹(R^{222a1})_{j5a}, тоді R² і R³, або R²² і R³³, або R²²¹ і R³³¹, відповідно, необов'язково, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членне насичене або ненасичене кільце, де зазначене кільце необов'язково заміщене одним або більше незалежними замісниками G¹¹¹, і де зазначене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів, відмінних від азоту, до якого приєднані R² і R³, або R²² і R³³, або R²²¹ і R³³¹;

W¹ і Y¹, кожний незалежно являє собою -O-, -NR⁷-, -S(O)_{j7}-, -CR⁵R⁶-, -N(C(O)OR⁷)-, -N(C(O)R⁷)-, -N(SO₂R⁷)-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH₂N(R⁷)-, -CH(NR⁷)-, -CH₂N(C(O)R⁷)-, -CH₂N(C(O)OR⁷)-, -CH₂N(SO₂R⁷)-, -CH(NHR⁷)-, -CH(NHC(O)R⁷)-, -CH(NHSO₂R⁷)-, -CH(NHC(O)OR⁷)-, -CH(OC(O)R⁷)-, -CH(OC(O)NHR⁷)-, -CH=CH-, -C≡C-, -C(-NOR⁷)-, -C(O)-, -CH(OR⁷)-, -C(O)N(R⁷)-, -N(R⁷)C(O)-, -N(R⁷)S(O)-, -N(R⁷)S(O)₂-OC(O)N(R⁷)-, -N(R⁷)C(O)N(R⁸)-, -NR⁷C(O)O-, -S(O)N(R⁷)-, -S(O)₂N(R⁷)-, -N(C(O)R⁷)S(O)-, -N(C(O)R⁷)S(O)₂-, -N(R⁷)S(O)N(R⁸)-, -N(R⁷)S(O)₂N(R⁸)-, -C(O)N(R⁷)C(O)-, -S(O)N(R⁷)C(O)-, -S(O)₂N(R⁷)C(O)-, -OS(O)N(R⁷)-, -OS(O)₂N(R⁷)-, -N(R⁷)S(O)O-, -N(R⁷)S(O)₂O-, -N(R⁷)S(O)C(O)-, -N(R⁷)S(O)₂C(O)-, -SON(C(O)R⁷)-, -SO₂N(C(O)R⁷)-, -N(R⁷)SON(R⁸)-, -N(R⁷)SO₂N(R⁸)-, -C(O)O-, -N(R⁷)P(OR⁸)O-, -N(R⁷)P(OR⁸)-, -N(R⁷)P(O)(OR⁸)O-, -N(R⁷)P(O)(OR⁸)-, -N(C(O)R⁷)P(OR⁸)O-, -N(C(O)R⁷)P(OR⁸)-, -N(C(O)R⁷)P(O)(OR⁸)O-, -N(C(O)R⁷)P(OR⁸)-, -CH(R⁷)S(O)-, -CH(R⁷)S(O)₂-, -CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-, -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-, -CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-, -CH(R⁷)O-, -CH(R⁷)S-, -CH(R⁷)N(R⁸)-, -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)-, -CH(R⁷)N(C(O)OR⁸)-, -CH(R⁷)N(SO₂R⁸)-, -CH(R⁷)C(=NOR⁸)-, -CH(R⁷)C(O)-, -CH(R⁷)CH(OR⁸)-, -CH(R⁷)C(O)N(R⁸)-, -CH(R⁷)N(R⁸)C(O)-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂-, -CH(R⁷)OC(O)N(R⁸)-, -CH(R⁷)N(R⁸)C(O)N(R^{7a})-, -CH(R⁷)NR⁸C(O)O-, -CH(R⁷)S(O)N(R⁸)-, -CH(R⁷)S(O)₂N(R⁸)-, -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)S(O)-, -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)S(O)-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)N(R^{7a})-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂N(R^{7a})-, -CH(R⁷)C(O)N(R⁸)C(O)-, -CH(R⁷)S(O)N(R⁸)C(O)-, -CH(R⁷)S(O)₂N(R⁸)C(O)-, -CH(R⁷)OS(O)N(R⁸)-, -CH(R⁷)OS(O)₂N(R⁸)-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)O-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂O-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)C(O)-, -CH(R⁷)N(R⁸)S(O)₂C(O)-, -CH(R⁷)SON(C(O)R⁸)-, -CH(R⁷)SO₂N(C(O)R⁸)-, -CH(R⁷)N(R⁸)SON(R^{7a})-, -CH(R⁷)N(R⁸)SO₂N(R^{7a})-, -CH(R⁷)C(O)O-, -CH(R⁷)N(R⁸)P(OR^{7a})O-, -CH(R⁷)N(R⁸)P(OR^{7a})-, -CH(R⁷)N(R⁸)P(O)(OR^{7a})O-, -CH(R⁷)N(R⁸)P(O)(OR^{7a})-, -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)P(OR^{7a})O-, -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)P(OR^{7a})-, -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)P(O)(OR^{7a})O- або -CH(R⁷)N(C(O)R⁸)P(OR^{7a})-;

R⁵, R⁶, G¹¹¹ і G¹¹¹¹ незалежно являє собою C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₀алкоксі-10алкіл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкініл, C₁₋₁₀алкілтіо-10алкіл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкініл, цикло-3-алкіл, цикло-3-алкеніл, цикло-3-алкіл-1-10алкіл, цикло-3-алкеніл-1-10алкіл, цикло-3-алкіл-2-10алкеніл, цикло-3-алкеніл-2-10алкініл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкеніл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкініл, арил-C₀₋₁₀алкіл, арил-C₂₋₁₀алкеніл, арил-C₂₋₁₀алкініл, гетарил-C₀₋₁₀алкіл, гетарил-C₂₋₁₀алкеніл або гетарил-C₂₋₁₀алкініл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR⁷⁷, -NR⁷⁷R⁸⁷, -C(O)R⁷⁷, -CO₂R⁷⁷, -C(O)NR⁷⁷R⁸⁷, -NO₂, -CN, -S(O)_{j5a}R⁷⁷, -SO₂NR⁷⁷R⁸⁷, -NR⁷⁷C(=O)OR⁸⁷, -NR⁷⁷C(=O)NR⁷⁸R⁸⁷, -NR⁷⁷S(O)_{j5a}R⁸⁷, -C(=S)OR⁷⁷, -C(=O)SR⁷⁷, -NR⁷⁷C(=NR⁸⁷)NR⁷⁸R⁸⁸, -NR⁷⁷C(=NR⁸⁷)OR⁷⁸, -NR⁷⁷C(=NR⁸⁷)SR⁷⁸, -OC(=O)OR⁷⁷, -OC(=O)NR⁷⁷R⁸⁷, -OC(=O)SR⁷⁷, -SC(=O)OR⁷⁷, -P(O)OR⁷⁷OR⁸⁷ або -SC(=O)NR⁷⁷R⁸⁷;

або R⁵ з R⁶, необов'язково взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членне насичене або ненасичене кільце, де зазначене кільце необов'язково заміщене одним або більше незалежними замісниками R⁶⁹, і де зазначене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів;

R⁷, R^{7a} і R⁸, кожний незалежно являє собою ацил, C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, арил, гетероарил, гетероцикліл або циклоз-10алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G¹¹¹;

R⁴ являє собою C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, арил, гетероарил, циклоз-10алкіл, гетероцикліл, циклоз-8алкеніл або гетероциклоалкеніл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G⁴¹;

R⁶⁹ являє собою галоген, -OR⁷⁸, -SH, -NR⁷⁸R⁸⁸, -CO₂R⁷⁸, -C(O)NR⁷⁸R⁸⁸, -NO₂, -CN, -S(O)₈R⁷⁸, -SO₂NR⁷⁸R⁸⁸, C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₀алкоксі-1-10алкіл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкініл, C₁₋₁₀алкілтіо-1-10алкіл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкініл, циклоз-8алкіл, циклоз-8алкеніл, циклоз-8алкіл-1-10алкіл, циклоз-8алкеніл-1-10алкіл, циклоз-8алкіл-2-10алкеніл, циклоз-8алкеніл-2-10алкініл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкеніл або гетероцикліл-C₂₋₁₀алкініл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁷⁷, -SO₂NR⁷⁷R⁸⁸ або -NR⁷⁷R⁸⁸;

або R⁶⁹ являє собою арил-C₀₋₁₀алкіл, арил-C₂₋₁₀алкеніл, арил-C₂₋₁₀алкініл, гетарил-C₀₋₁₀алкіл, гетарил-C₂₋₁₀алкеніл, гетарил-C₂₋₁₀алкініл, моно(C₁₋₆алкіл)аміно-1-6алкіл, ди(C₁₋₆алкіл)аміно-1-6алкіл, моно(арил)аміно-1-6алкіл, ді(арил)аміно-1-6алкіл або -N(C₁₋₆алкіл)-C₁₋₆алкіл-арил, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, -OR⁷⁷, C₁₋₁₀алкілу, C₂₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, галоген-1-10алкілу, галоген-2-10алкенілу, галоген-2-10алкінілу, -COOH, C₁₋₄алкоксикарбонілу, -C(=O)NR⁷⁷R⁸⁸, -SO₂NR⁷⁷R⁸⁸ або -NR⁷⁷R⁸⁸;

або у випадку -NR⁷⁸R⁸⁸, R⁷⁸ і R⁸⁸, необов'язково взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 3-10-членне насичене або ненасичене кільце, де зазначене кільце необов'язково заміщене одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, нітро, C₁₋₁₀алкокси, -SO₂NR⁷⁷R⁸⁸ або -NR⁷⁷R⁸⁸, і де зазначене кільце необов'язково включає один або більше гетероатомів, відмінних від азоту, до якого приєднані R⁷⁸ і R⁸⁸;

R⁷⁷, R⁷⁸, R⁸⁷, R⁸⁸, R⁷⁷ і R⁸⁸, кожний незалежно являє собою C₀₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₀алкоксі-1-10алкіл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкоксі-2-10алкініл, C₁₋₁₀алкілтіо-1-10алкіл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкеніл, C₁₋₁₀алкілтіо-2-10алкініл, циклоз-8алкіл, циклоз-8алкеніл, циклоз-8алкіл-1-10алкіл, циклоз-8алкеніл-1-10алкіл, циклоз-8алкіл-2-10алкеніл, циклоз-8алкеніл-2-10алкініл, циклоз-8алкіл-2-10алкініл, циклоз-8алкеніл-2-10алкініл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкеніл, гетероцикліл-C₂₋₁₀алкініл, C₁₋₁₀алкілкарбоніл, C₂₋₁₀алкенілкарбоніл, C₂₋₁₀алкінілкарбоніл, C₁₋₁₀алкоксикарбоніл, C₁₋₁₀алкоксикарбоніл-1-10алкіл, моно-1-6алкіламінокарбоніл, ді-1-6алкіламінокарбоніл, моно(арил)амінокарбоніл, ді(арил)амінокарбоніл або C₁₋₁₀алкіл(арил)амінокарбоніл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, ціано, гідрокси, нітро, C₁₋₁₀алкокси, -SO₂N(C₀₋₄алкіл)(C₀₋₄алкілу) або -N(C₀₋₄алкіл)(C₀₋₁алкілу);

або R⁷⁷, R⁷⁸, R⁸⁷, R⁸⁸, R⁷⁷ і R⁸⁸, кожний незалежно являє собою арил-C₀₋₁₀алкіл, арил-C₂₋₁₀алкеніл, арил-C₂₋₁₀алкініл, гетарил-C₀₋₁₀алкіл, гетарил-C₂₋₁₀алкеніл, гетарил-C₂₋₁₀алкініл, моно(C₁₋₆алкіл)аміно-1-6алкіл, ді(C₁₋₆алкіл)аміно-1-6алкіл, моно(арил)аміно-1-6алкіл, ді(арил)аміно-1-6алкіл або -N(C₁₋₆алкіл)-C₁₋₆алкіл-арил, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, ціано, нітро, -O-(C₀₋₄алкілу), C₁₋₁₀алкілу C₁₋₁₀алкенілу, C₂₋₁₀алкінілу, галоген-1-10алкілу, галоген-2-10алкенілу, галоген-2-10алкінілу, -COOH, C₁₋₄алкоксикарбонілу, -CON(C₀₋₄алкіл)(C₀₋₁₀алкілу), -SO₂N(C₀₋₄алкіл)(C₀₋₁₀алкілу) або -N(C₀₋₄алкіл)(C₀₋₁₀алкілу);

n, m, j1, j2a, j4, j4a, j5a, j7 і j8, кожний незалежно дорівнює 0, 1 або 2; і

aa і bb, кожний незалежно дорівнює 0 або 1.

В одному аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її фармацевтично прийнятною сіллю, де X₃ являє собою N; X₁, X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₄, X₆ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У другому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її фармацевтично прийнятною сіллю, де X₄ являє собою N; X₁, X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; і X₃, X₆ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У третьому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X₅ являє собою N-(E¹)_{aa}; X₁ і X₂ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₃, X₄, X₆ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У четвертому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X₆ являє собою N; X₁, X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₃, X₄ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У п'ятому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X₇ являє собою N; X₁, X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₃, X₄ і X₆ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У шостому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X₁ і X₃ являють собою N; X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₄, X₆ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У сьомому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X₁ і X₄ являють собою N; X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₃, X₆ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У восьмому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X, являє собою N; X₅ являє собою N-(E¹)_{aa}; X₂ являє собою C-(E¹)_{aa}; X₃, X₄, X₆ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У дев'ятому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X₁ і X₆ являють собою N; X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₃, X₄ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

У десятому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X, і X₇ являють собою N; X₂ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₃, X₄ і X₆ являють собою C; і інші змінні описані вище для формули I.

В одинадцятому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X₂ і X₃ являють собою N; X₁ і X₅ являють собою C-(E¹)_{aa}; X₄, X₆ і X₇ являють собою C; і інші змінні описані вище для

У тридцять п'ятому аспекті даного винаходу сполука представлена формулою I або її сіллю, де X_1 , X_4 і X_7 являють собою N; X_2 і X_5 являють собою C-(E¹)_{aa}; X_3 і X_6 являють собою C; R¹ відсутній; і інші змінні описані вище для формули I.

Переважні варіанти здійснення зазначених вище аспектів включають:

або

де X_2, X_5 і X_7 являють собою N ; X_1 являє собою $C-(E^1)_{aa}$; і X_3, X_4 і X_6 являють собою C ; або

де X_1, X_4, X_5 і X_6 являють собою N ; X_2 являє собою $C-(E^1)_{aa}$; X_3 і X_7 являють собою C ; і R^1 відсутній; або

де X_2, X_4, X_5 і X_6 являють собою N ; X_1 являє собою $C-(E^1)_{aa}$; X_3 і X_7 являють собою C ; і R^1 відсутній; або

де X_1, X_3, X_4 і X_5 являють собою N ; X_2 являє собою $C-(E^1)_{aa}$; X_6 і X_7 являють собою C ; і R^1 відсутній; або

X_2, X_3, X_4 і X_5 являють собою N ; X_1 являє собою $C-(E^1)_{aa}$; X_6 і X_7 являють собою C ; і R^1 відсутній; або

де будь-який один з X_{11-16} являє собою N ; або

де будь-які два з X_{11-16} являють собою N ; або

де будь-які три з X_{11-16} являють собою N; або
де будь-який з X_{11} , X_{14} , X_{15} або X_{16} являє собою N; або
де будь-які два з X_{11} , X_{14} , X_{15} або X_{16} являють собою N; або
де будь-які два з X_{14} , X_{15} або X_{16} являють собою N; або
де X_{16} являє собою N; або
де X_{14} і X_{16} являють собою N; або
де X_{15} і X_{16} являють собою N; або
де X_{11} і X_{16} являють собою N; або
де X_{11} являє собою N; або
де G^1 являє собою $-OR^2$, $-NR^2R^3(R^{2a})_{j1}$, $-S(O)_{j1}R^2$, C_{0-10} алкіл, цикло $_3$ -алкіл, гетероцикліл- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{222}$, $-NR^{222}R^{333}(R^{222a})_{j1a}$, $-C(=O)R^{222}$, $-CO_2R^{222}$, $-C(=O)NR^{222}R^{333}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(=O)_{j1a}^{222}$, $-SO_2NR^{222}R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)OR^{333}$, $-NR^{222}C(=O)NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222}S(O)_{j1a}^{333}$, $-C(S)OR^{222}$, $-C(=O)SR^{222}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})NR^{222a333a}$, $NR^{222}C(=NR^{333})OR^{222a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})SR^{222a}$, $-OC(=O)OR^{222}$, $-OC(=O)NR^{222}R^{333}$, $-OC(O)SR^{222}$, $-SC(=O)OR^{222}$ або $-SC(=O)NR^{222}R^{333}$; або G^1 являє собою арил- C_{0-10} алкіл або гетарил- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{222}$, $-NR^{222}R^{333}(R^{222a})_{j2a}$, $-C(O)R^{222}$, $-CO_2R^{222}$, $-C(=O)NR^{222}R^{333}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(=O)_{j2a}^{222}$, $-SO_2NR^{222}R^{333}$, $-NR^{222}C(O)R^{333}$, $-NR^{222}C(O)OR^{333}$, $-NR^{222}C(=O)NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222}S(O)_{j2a}^{333}$, $-C(S)OR^{222}$, $-C(=O)SR^{222}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})NR^{222a333a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})OR^{222a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})SR^{222a}$, $-OC(=O)OR^{222}$, $-OC(=O)NR^{222}R^{333}$, $-OC(=O)SR^{222}$, $-SC(O)OR^{222}$ або $-SC(=O)NR^{222}R^{333}$; або
де G^1 являє собою C_{0-10} алкіл, цикло $_3$ -алкіл або гетероцикліл- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{222}$, $-NR^{222}R^{333}(R^{222a})_{j1a}$, $-C(=O)R^{222}$, $-CO_2R^{222}$, $-C(=O)NR^{222}R^{333}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(=O)_{j1a}^{222}$, $-SO_2NR^{222}R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)OR^{333}$, $-NR^{222}C(=O)NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222}S(O)_{j1a}^{333}$, $-C(S)OR^{222}$, $-C(=O)SR^{222}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})NR^{222a333a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})OR^{222a}$, $NR^{222}C(=NR^{333})SR^{222a}$, $-OC(=O)OR^{222}$, $-OC(=O)NR^{222}R^{333}$, $-OC(=O)SR^{222}$, $-SC(=O)OR^{222}$ або $-SC(=O)NR^{222}R^{333}$; або G^1 являє собою арил- C_{0-10} алкіл або гетарил- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{222}$, $-NR^{222}R^{333}(R^{222a})_{j2a}$, $-C(O)R^{222}$, $-CO_2R^{222}$, $-C(=O)NR^{222}R^{333}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(=O)_{j2a}^{222}$, $-SO_2NR^{222}R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)OR^{333}$, $-NR^{222}C(=O)NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222}S(O)_{j2a}^{333}$, $-C(S)OR^{222}$, $-C(=O)SR^{222}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})NR^{222a333a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})OR^{222a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})SR^{222a}$, $-OC(=O)OR^{222}$, $-OC(=O)NR^{222}R^{333}$, $-OC(=O)SR^{222}$, $-SC(=O)OR^{222}$ або $-SC(=O)NR^{222}R^{333}$; або
де G^1 являє собою арил- C_{0-10} алкіл або гетарил- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{222}$, $-NR^{222}R^{333}(R^{222a})_{j2a}$, $-C(O)R^{222}$, $-CO_2R^{222}$, $-C(=O)NR^{222}R^{333}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(=O)_{j2a}^{222}$, $-SO_2NR^{222}R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)R^{333}$, $-NR^{222}C(=O)OR^{333}$, $-NR^{222}C(=O)NR^{333}R^{222a}$, $-NR^{222}S(O)_{j2a}^{333}$, $-C(S)OR^{222}$, $-C(=O)SR^{222}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})NR^{222a333a}$, $-NR^{222}C(=NR^{333})OR^{222a}$, $NR^{222}C(=NR^{333})SR^{222a}$, $-OC(=O)OR^{222}$, $-OC(=O)NR^{222}R^{333}$, $-OC(=O)SR^{222}$, $-SC(=O)OR^{222}$ або $-SC(=O)NR^{222}R^{333}$; або
де X_{14} і X_{16} являють собою N; або
де X_{16} являє собою N; або
де X_{15} і X_{16} являють собою N; або
де X_{11} і X_{16} являють собою N; або
де X_{11} являє собою N; або
де R^1 являє собою цикло $_3$ - 10 алкіл, біцикло $_{5-10}$ алкіл, арил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло $_{5-10}$ алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; або
де R^1 являє собою C_{0-10} алкіл, гетероаралкіл або аралкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; або
де R^1 являє собою цикло $_3$ - 10 алкіл, біцикло $_{5-10}$ алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; або
де R^1 являє собою гетероцикліл або гетеробіцикло $_{5-10}$ алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; або
де R^1 являє собою арил або гетероарил, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; або
де R^1 являє собою C_{0-10} алкіл, цикло $_3$ - 10 алкіл, біцикло $_{5-10}$ алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло $_{5-10}$ алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; або
де X_{16} являє собою N; або
де X_{14} і X_{16} являють собою N; або
де X_{15} і X_{16} являють собою N; або
де X_{11} і X_{16} являють собою N; або
де X_{11} являє собою N; або
де G^{11} являє собою оксо, $-OCF_3$, $-OR^{21}$, $-NR^{21}R^{31}(R^{2a1})_{j4}$, $-C(O)R^{21}$, $-CO_2R^{21}$, $-C(=O)NR^{21}R^{31}$, $-CN$, $-SO_2NR^{21}R^{31}$, $-NR^{21}C(=O)R^{31}$, $-NR^{21}C(=O)OR^{31}$, $-NR^{21}C(=O)NR^{31}R^{22a1}$, $-NR^{21}S(O)_{j4}^{31}$, $-OC(=O)NR^{21}R^{31}$, C_{0-10} алкіл, C_{1-10} алкоксил, 10 алкіл, цикло $_3$ -алкіл $_{1-10}$ алкіл, гетероцикліл- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{2221}$, $-NR^{2221}R^{3331}(R^{222a1})_{j4a}$, $-C(O)R^{2221}$, $-CO_2R^{2221}$, $-C(=O)NR^{2221}R^{3331}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{j4a}^{2221}$, $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)OR^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)NR^{3331}R^{222a1}$, $-NR^{2221}S(O)_{j4a}^{3331}$, $-C(S)OR^{2221}$, $-C(=O)SR^{2221}$, $-NR^{2221}C(=NR^{3331})NR^{222a1}R^{333a1}$, $-NR^{2221}C(=NR^{3331})OR^{222a1}$, $NR^{2221}C(=NR^{3331})SR^{222a1}$, $-OC(=O)OR^{2221}$, $-OC(=O)NR^{2221}R^{3331}$, $-OC(=O)SR^{2221}$, $-SC(=O)OR^{2221}$, $-P(O)OR^{2221}OR^{3331}$ або $-SC(=O)NR^{2221}R^{3331}$;
або G^{11} являє собою гетарил- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{2221}$, $-NR^{2221}R^{3331}(R^{222a1})_{j5a}$, $-C(O)R^{2221}$, $-CO_2R^{2221}$, $-C(=O)NR^{2221}R^{3331}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{j5a}^{2221}$, $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)OR^{3331}$,

де будь-які три з X_{11-16} являють собою N; або

де будь-які три з X_{11-16} являють собою N; або

або G^{11} являє собою гетарил- C_{10-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{2221}$, $-NR^{2221}R^{3331}(R^{222a1})_{j_{5a}}$, $-C(O)R^{2221}$, $-CO_2R^{2221}$, $-C(=O)NR^{2221}R^{3331}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{j_{5a}}^{2221}$, $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)OR^{3331}$.

де будь-які два з X_{11} , X_{14} , X_{15} або X_{16} являють собою N ; або

NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(-O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою C, узятий разом з вуглецем, до якого він приєднаний, з утворенням C=C подвійного зв'язку, який заміщений R⁵ і G¹¹, або

де G¹¹ являє собою оксо, -OCF₃, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})₄, -C(O)R²¹, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, -CN, -SO₂NR²¹R³¹, -NR²¹C(=O)R³¹, -NR²¹C(-O)OR³¹, -NR²¹C(=O)NR³¹R^{2a1}, -NR²¹S(O)₄R³¹, -OC(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкокси-10алкіл, циклоз-8алкіл-10алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -OR²²²¹ або -R²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{4a}; або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, -P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹; або

де G¹¹ являє собою оксо, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})₄, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{4a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{4a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(-O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{4a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹; або

де G¹¹ являє собою оксо, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})₄, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -OR²²²¹ або -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{4a}; або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(-NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, -P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹; або

де G¹¹ являє собою оксо, -OCF₃, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})₄, -C(O)R²¹, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, -CN, -SO₂NR²¹R³¹, -NR²¹C(=O)R³¹, -NR²¹C(=O)OR³¹, -NR²¹C(=O)NR³¹R^{2a1}, -NR²¹S(O)₄R³¹, -OC(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкокси-10алкіл, циклоз-8алкіл-10алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{4a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{4a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{4a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(-NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, -P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, -P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою C, узятий разом з вуглецем, до якого він приєднаний, з утворенням C=C подвійного зв'язку, який заміщений R⁵ і G¹¹, або

де R¹ являє собою циклоз-10алкіл, біциклоз-10алкіл, арил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіциклоз-10алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G¹¹; або

де G¹ являє собою -OR², -NR²R³(R^{2a})₁, -S(O)₁R², C₀₋₁₀алкіл, циклоз-8алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²², -NR²²²R³³³(R^{222a})_{11a}, -C(=O)R²²², -CO₂R²²², -C(=O)NR²²²R³³³, -NO₂, -CN, -S(=O)_{11a}²²², -SO₂NR²²²R³³³, -NR²²²C(=O)R³³³, -NR²²²C(=O)OR³³³, -NR²²²C(=O)NR³³³R^{222a}, -NR²²²S(O)_{11a}³³³, -C(=S)OR²²², -C(=O)SR²²², -NR²²²C(=NR³³³)NR^{222a}R^{333a}, -NR²²²C(=NR³³³)OR^{222a}, -NR²²²C(=NR³³³)SR^{222a}, -OC(=O)OR²²², -OC(=O)NR²²²R³³³, -OC(=O)SR²²², -SC(=O)OR²²² або -SC(=O)NR²²²R³³³; або G¹ являє собою арил-C₀₋₁₀алкіл або гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²², -NR²²²R³³³(R^{222a})_{12a}, -C(O)R²²², -CO₂R²²², -C(=O)NR²²²R³³³, -NO₂, -CN, -S(O)_{12a}²²², -SO₂NR²²²R³³³, -NR²²²C(=O)R³³³, -NR²²²C(=O)OR³³³, -NR²²²C(=O)NR³³³R^{222a}, -NR²²²S(O)_{12a}³³³, -C(=S)OR²²², -NR²²²C(=O)NR³³³R^{222a}, -NR²²²S(O)_{12a}³³³, -C(=S)OR²²², -C(=O)SR²²², -NR²²²C(=NR³³³)NR^{222a}R^{333a}, -NR²²²C(=NR³³³)OR^{222a}, -NR²²²C(=NR³³³)SR^{222a}, -OC(=O)OR²²², -OC(=O)NR²²²R³³³, -OC(=O)SR²²², -SC(=O)OR²²², -P(O)OR²²²OR³³³ або -SC(=O)NR²²²R³³³; або

де будь-який один з X₁₁₋₁₆ являє собою N; або

де будь-які два з X₁₁₋₁₆ являють собою N; або

де будь-які три з X₁₁₋₁₆ являють собою N; або

де будь-який один з X₁₁, X₁₄, X₁₅ або X₁₆ являє собою N; або

або G^{11} являє собою гетарил- C_{0-10} алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{2221}$, $-NR^{2221}R^{3331}(R^{222a1})_{5a}$, $-C(O)R^{2221}$, $-CO_2R^{2221}$, $-C(=O)NR^{2221}R^{3331}$, $-NO_2$, $-CN$, $-S(O)_{5a}^{2221}$, $-SO_2NR^{2221}R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)R^{3331}$, $-NR^{2221}C(=O)OR^{3331}$,

NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{j5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою С, узятий разом з вуглецем, до якого він приєднаний, з утворенням С=С подвійного зв'язку, який заміщений R⁵ і G¹¹¹; або

де G¹¹ являє собою оксо, -OCF₃, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})_{j4}, -C(O)R²¹, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, -CN, -SO₂NR²¹R³¹, -NR²¹C(=O)R³¹, -NR²¹C(=O)OR³¹, -NR²¹C(=O)NR³¹R^{2a1}, -NR²¹S(O)_{j4}³¹, -OC(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкоксил-10алкіл, циклоз-8алкіл-10алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -OR²²²¹ або -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j4a};

або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{j5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹; або

де G¹¹ являє собою оксо, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})_{j4}, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j4a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j4a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{j4a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{j5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹; або

де G¹¹ являє собою оксо, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})_{j4}, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -OR²²²¹ або -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j4a}; або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{j5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹; або

де G¹¹ являє собою оксо, -OCF₃, -OR²¹, -NR²¹R³¹(R^{2a1})_{j4}, -C(O)R²¹, -CO₂R²¹, -C(=O)NR²¹R³¹, -CN, -SO₂NR²¹R³¹, -NR²¹C(=O)R³¹, -NR²¹C(=O)OR³¹, -NR²¹C(=O)NR³¹R^{2a1}, -NR²¹S(O)_{j4}³¹, -OC(=O)NR²¹R³¹, C₀₋₁₀алкіл, C₁₋₁₀алкоксил-10алкіл, циклоз-8алкіл-10алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j4a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j4a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{j4a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²²¹, -NR²²²¹R³³³¹(R^{222a1})_{j5a}, -C(O)R²²²¹, -CO₂R²²²¹, -C(=O)NR²²²¹R³³³¹, -NO₂, -CN, -S(O)_{j5a}²²²¹, -SO₂NR²²²¹R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)R³³³¹, -NR²²²¹C(=O)OR³³³¹, -NR²²²¹C(=O)NR³³³¹R^{222a1}, -NR²²²¹S(O)_{j5a}³³³¹, -C(=S)OR²²²¹, -C(=O)SR²²²¹, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)NR^{222a1}R^{333a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)OR^{222a1}, -NR²²²¹C(=NR³³³¹)SR^{222a1}, -OC(=O)OR²²²¹, -OC(=O)NR²²²¹R³³³¹, -OC(=O)SR²²²¹, -SC(=O)OR²²²¹, P(O)OR²²²¹OR³³³¹ або -SC(=O)NR²²²¹R³³³¹;

або G¹¹ являє собою С, узятий разом з вуглецем, до якого він приєднаний, з утворенням С=С подвійного зв'язку, який заміщений R⁵ і G¹¹¹; або

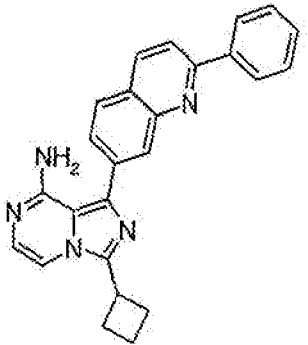
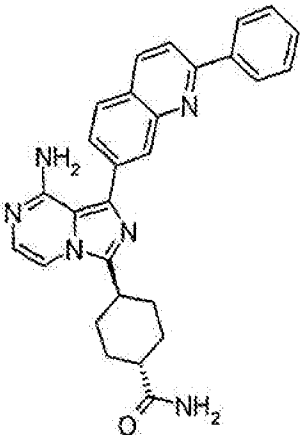
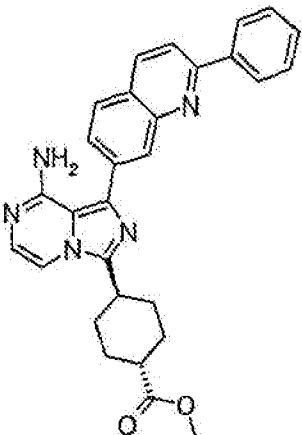
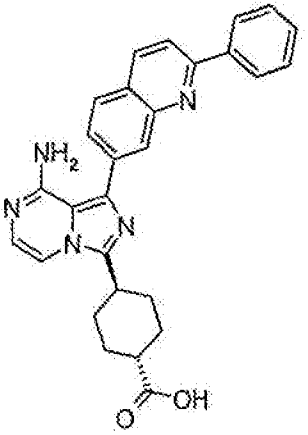
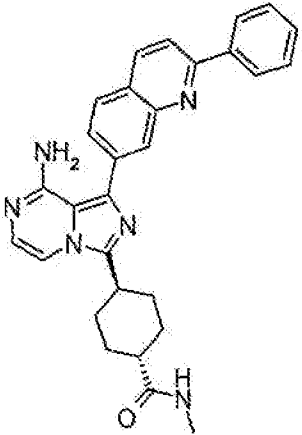
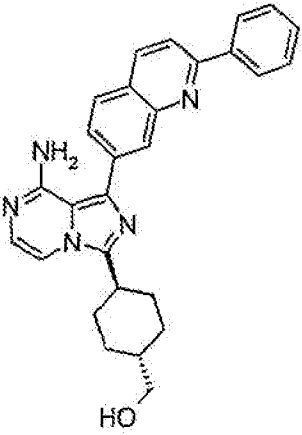
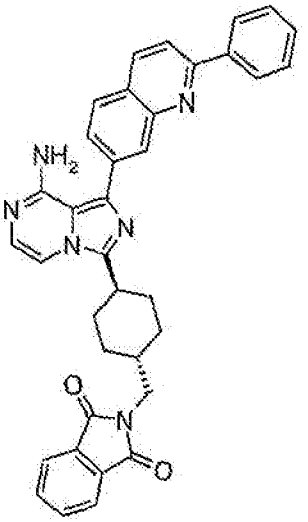
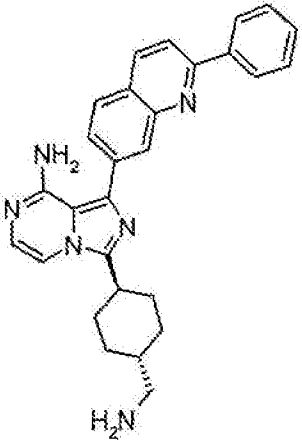
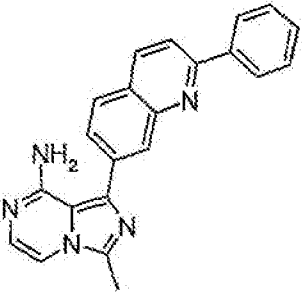
де R¹ являє собою циклоз-10алкіл, біциклоз-10алкіл, арил, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіциклоз-10алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G¹¹; або

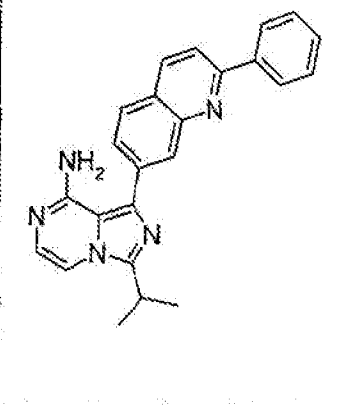
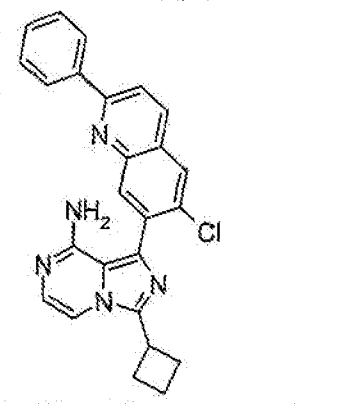
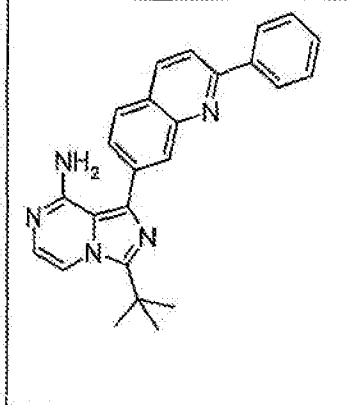
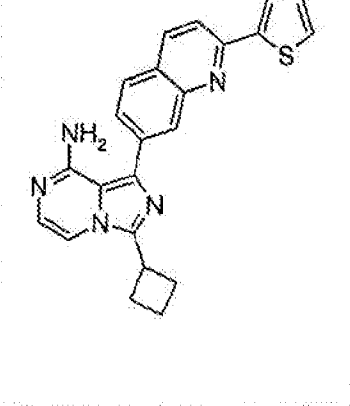
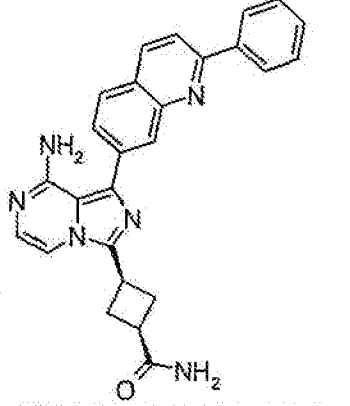
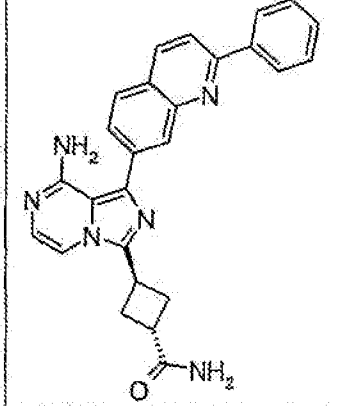
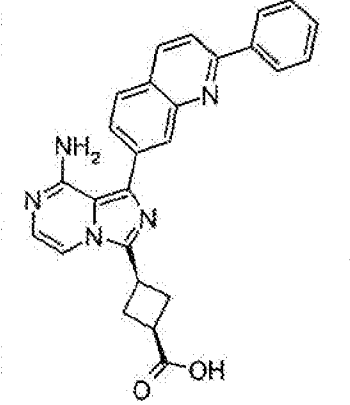
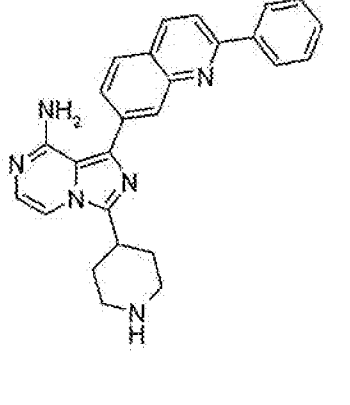
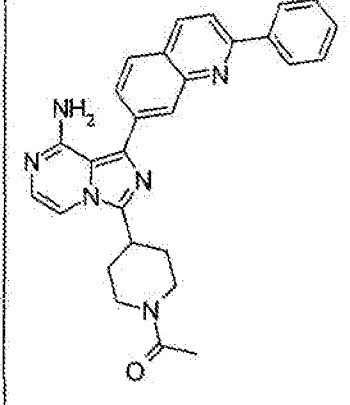
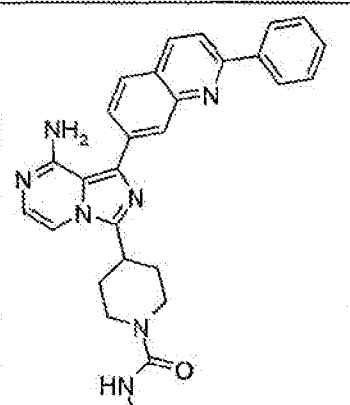
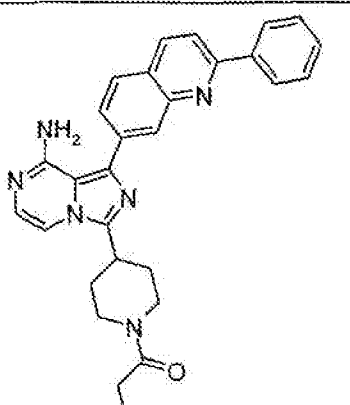
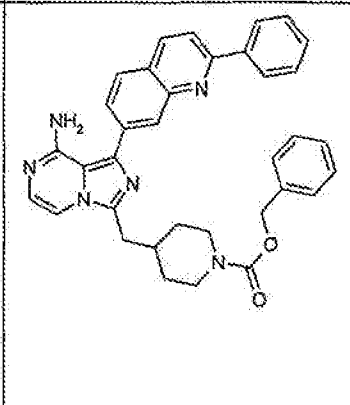
де G¹ являє собою -OR², -NR²R³(R^{2a})_{j1}, -S(O)_{j1}², C₀₋₁₀алкіл, циклоз-8алкіл, гетероцикліл-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, оксо, -CF₃, -OCF₃, -OR²²², -NR²²²R³³³(R^{222a})_{j1a}, -C(=O)R²²², -CO₂R²²², -C(=O)NR²²²R³³³, -NO₂, -CN, -S(=O)_{j1a}²²², -SO₂NR²²²R³³³, -NR²²²C(=O)R³³³, -NR²²²C(=O)OR³³³, -NR²²²C(=O)NR³³³R^{222a}, -NR²²²S(O)_{j1a}³³³, -C(=S)OR²²², -C(=O)SR²²², -NR²²²C(=NR³³³)NR^{222a}R^{333a}, -NR²²²C(=NR³³³)OR^{222a}, -NR²²²C(=NR³³³)SR^{222a}, -OC(=O)OR²²², -OC(=O)NR²²²R³³³, -OC(=O)SR²²², -SC(=O)OR²²² або -SC(=O)NR²²²R³³³;

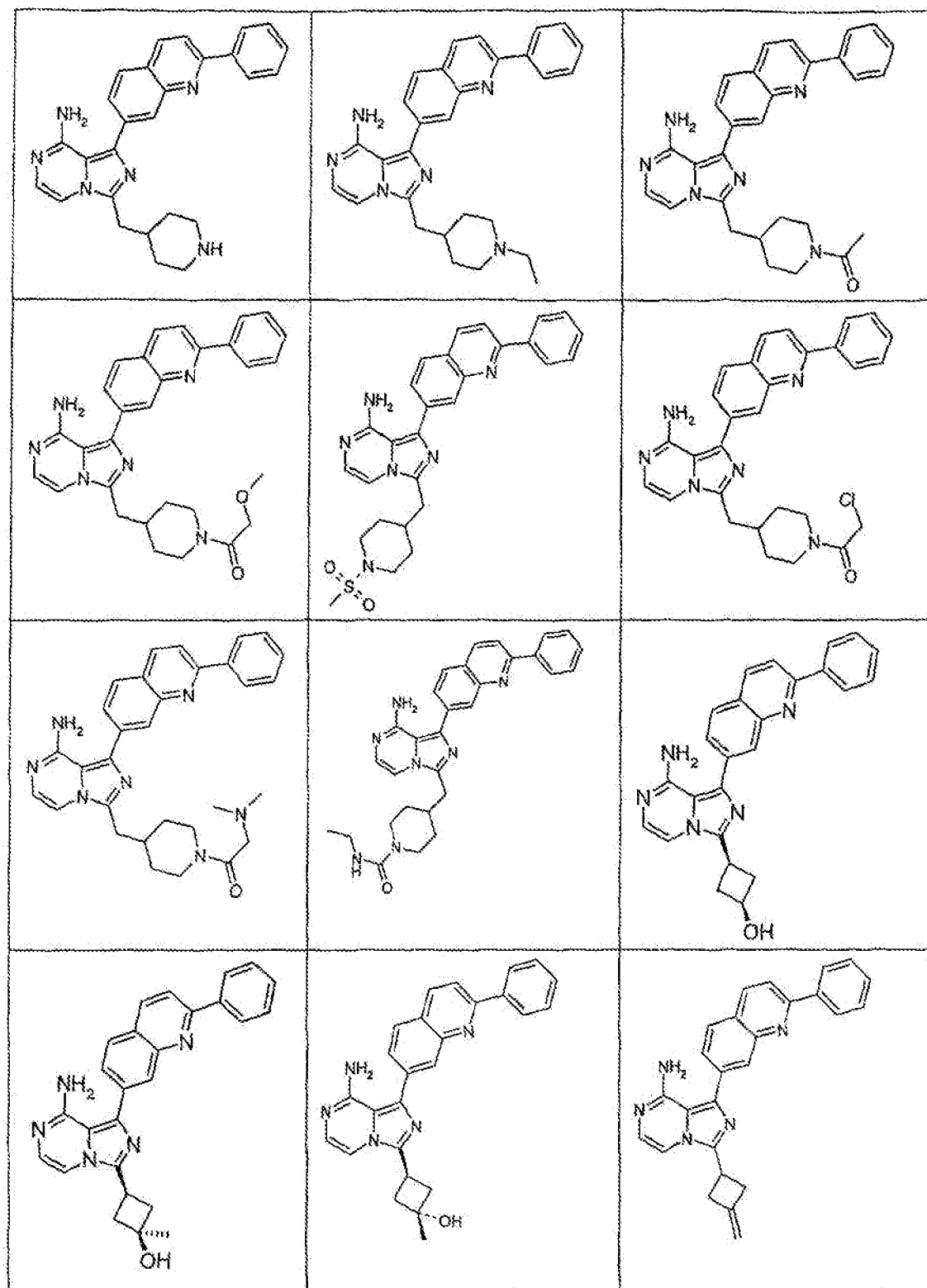
або G¹ являє собою арил-C₀₋₁₀алкіл або гетарил-C₀₋₁₀алкіл, будь-який з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками, вибраними з галогену, -CF₃, -OCF₃, -OR²²², -NR²²²R³³³(R^{222a})_{j2a}, -C(O)R²²², -CO₂R²²², -C(=O)NR²²²R³³³, -NO₂, -CN, -S(O)_{j2a}²²², -SO₂NR²²²R³³³, -NR²²²C(=O)R³³³, -NR²²²C(=O)OR³³³, -NR²²²C(=O)NR³³³R^{222a}, -NR²²²S(O)_{j2a}³³³, -C(=S)OR²²², -C(=O)SR²²², -NR²²²C(=NR³³³)NR^{222a}R^{333a}, -NR²²²C(=NR³³³)OR^{222a}, -NR²²²C(=NR³³³)SR^{222a}, -OC(=O)OR²²², -OC(=O)NR²²²R³³³, -OC(=O)SR²²², -SC(=O)OR²²² або -SC(=O)NR²²²R³³³; і

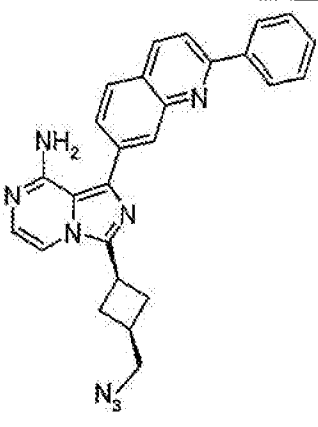
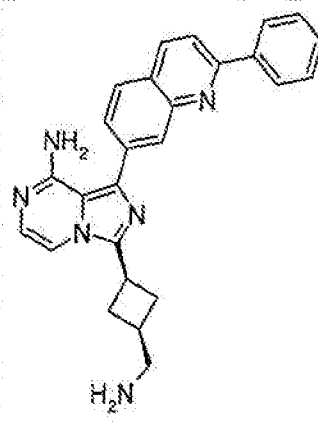
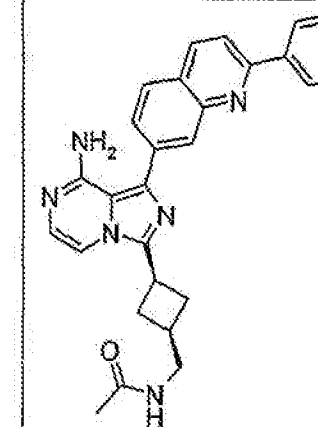
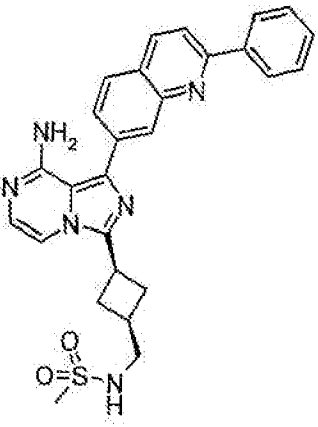
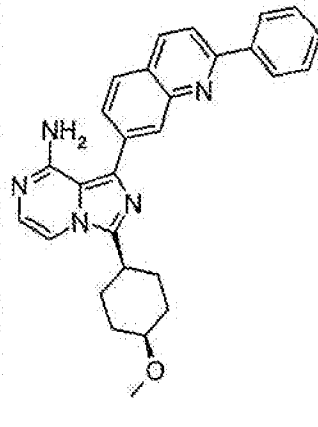
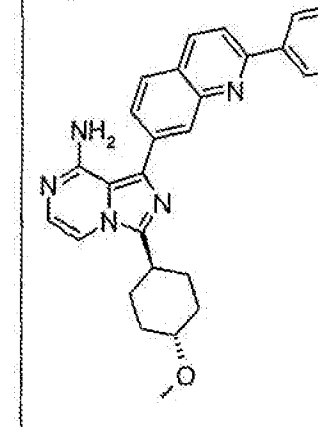
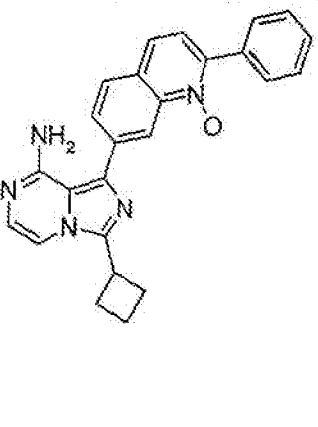
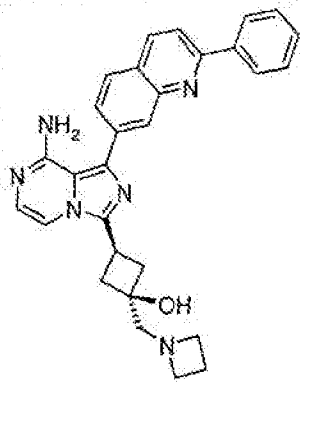
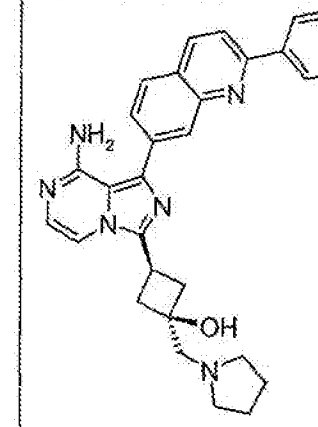
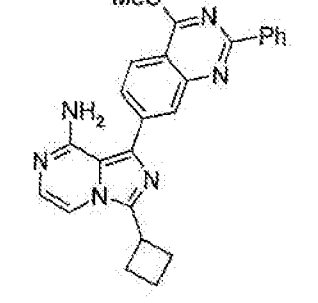
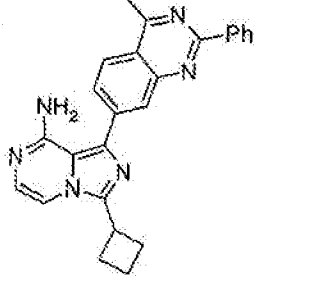
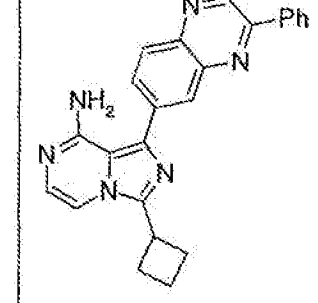
де в кожному випадку інші змінні являють собою визначене вище для формули I.

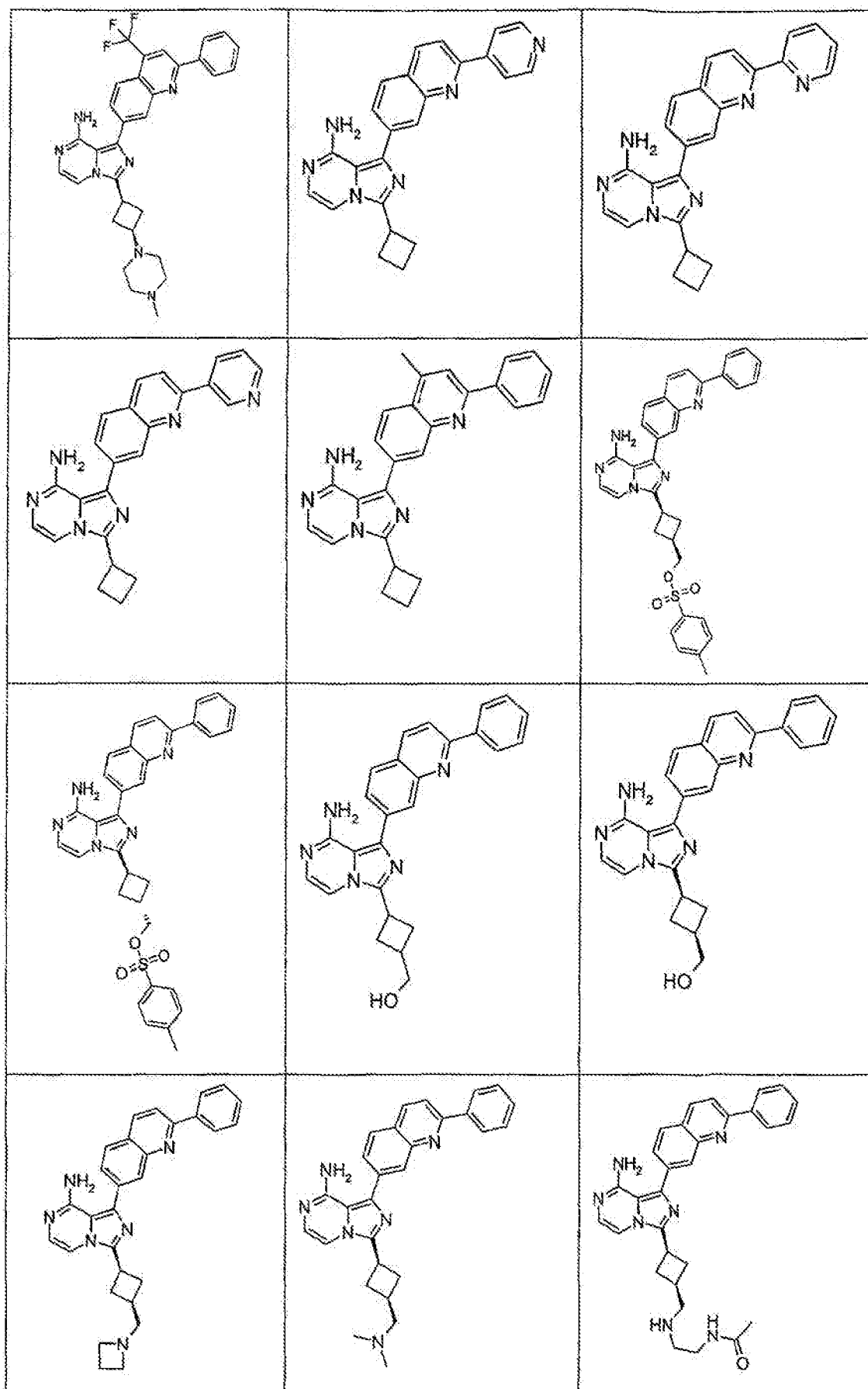
Сполуки даного винаходу включають будь-яке з:

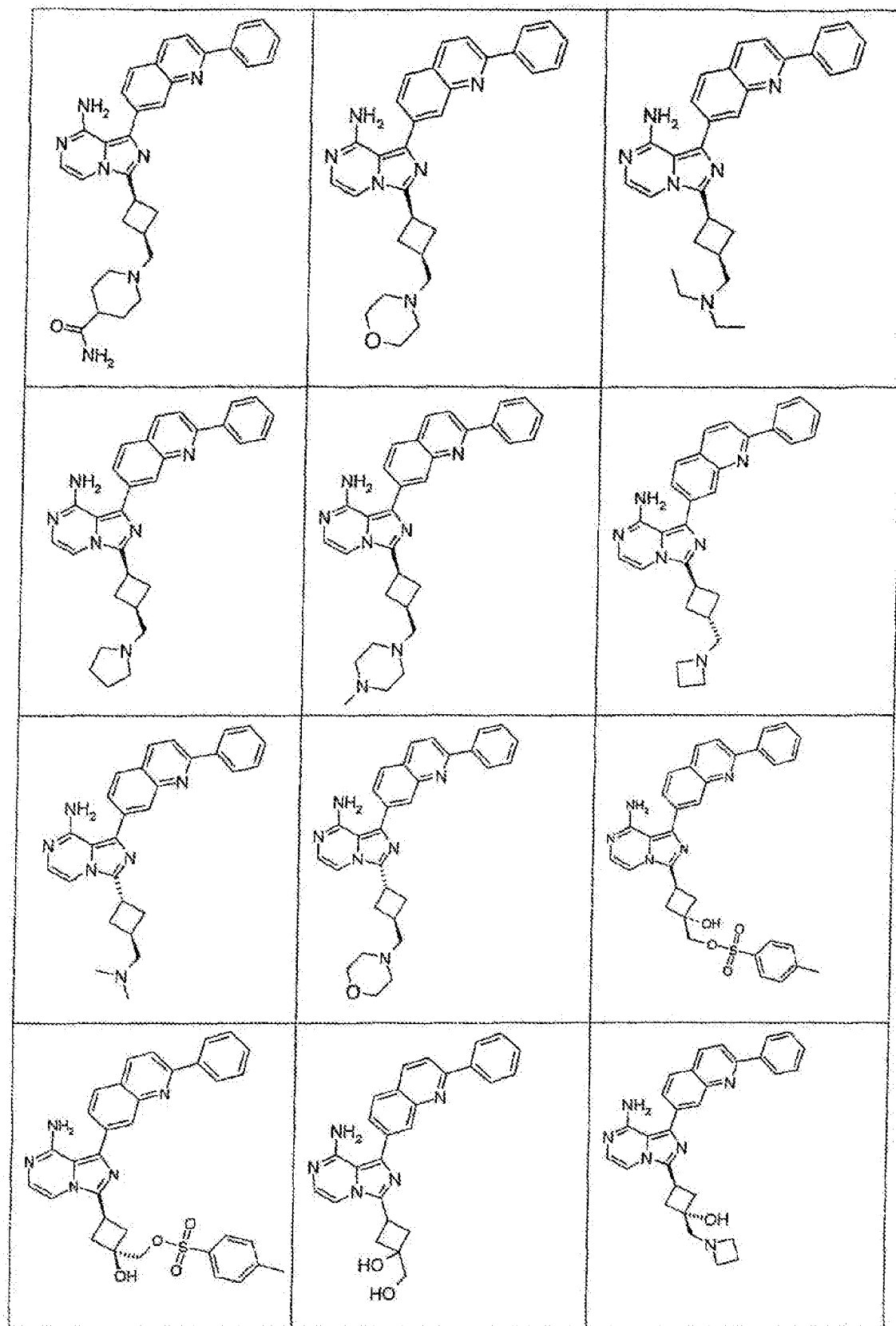
 <chem>Nc1nc2c(ncn2C3CC3)nc(N3C=CC=C3S4=CC=CC=C4)n1</chem>	 <chem>NC(=O)[C@H]1CCCCC1c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5)n(C6=CC=CC=C6)c2</chem>	 <chem>COC(=O)[C@H]1CCCCC1c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5)n(C6=CC=CC=C6)c2</chem>
 <chem>OC(=O)[C@H]1CCCCC1c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5)n(C6=CC=CC=C6)c2</chem>	 <chem>NC(=O)[C@H]1CCCCC1c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5)n(C6=CC=CC=C6)c2</chem>	 <chem>OC[C@H]1CCCCC1c2nc3c(ncn3C4=CC=CC=C4S5=CC=CC=C5)n(C6=CC=CC=C6)c2</chem>
 <chem>O=C1NC(=O)C2=CC=CC=C2C1N[C@H]3CCCCC3c4nc5c(ncn5C6=CC=CC=C6S7=CC=CC=C7)n(C8=CC=CC=C8)c4</chem>	 <chem>NCC1=CC=CC=C1C(=O)N[C@H]2CCCCC2c3nc4c(ncn4C5=CC=CC=C5S6=CC=CC=C6)n(C7=CC=CC=C7)c3</chem>	 <chem>Cc1nc2c(ncn2C3=CC=CC=C3S4=CC=CC=C4)n(C5=CC=CC=C5)c1</chem>

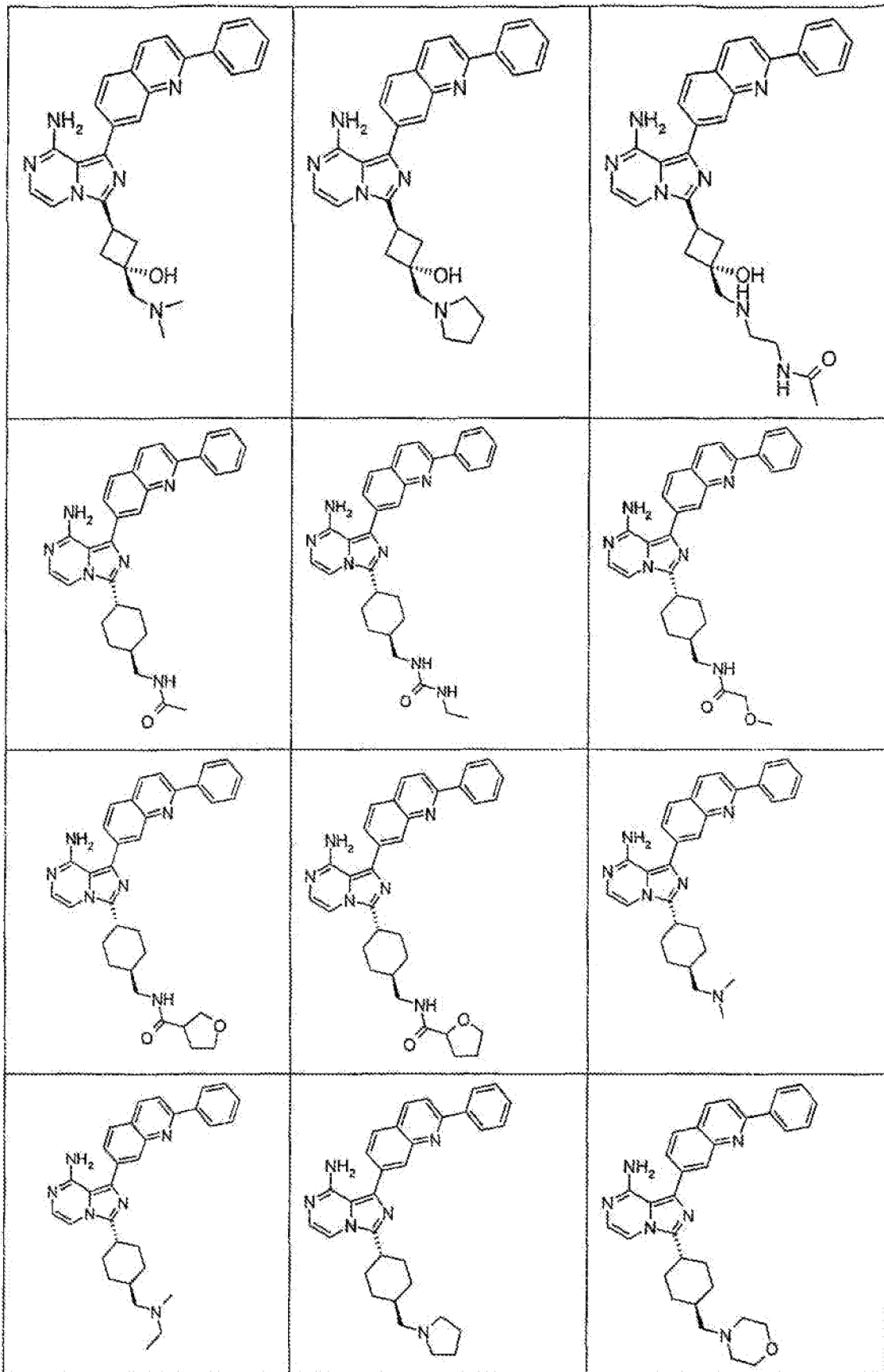
		
		
		
		

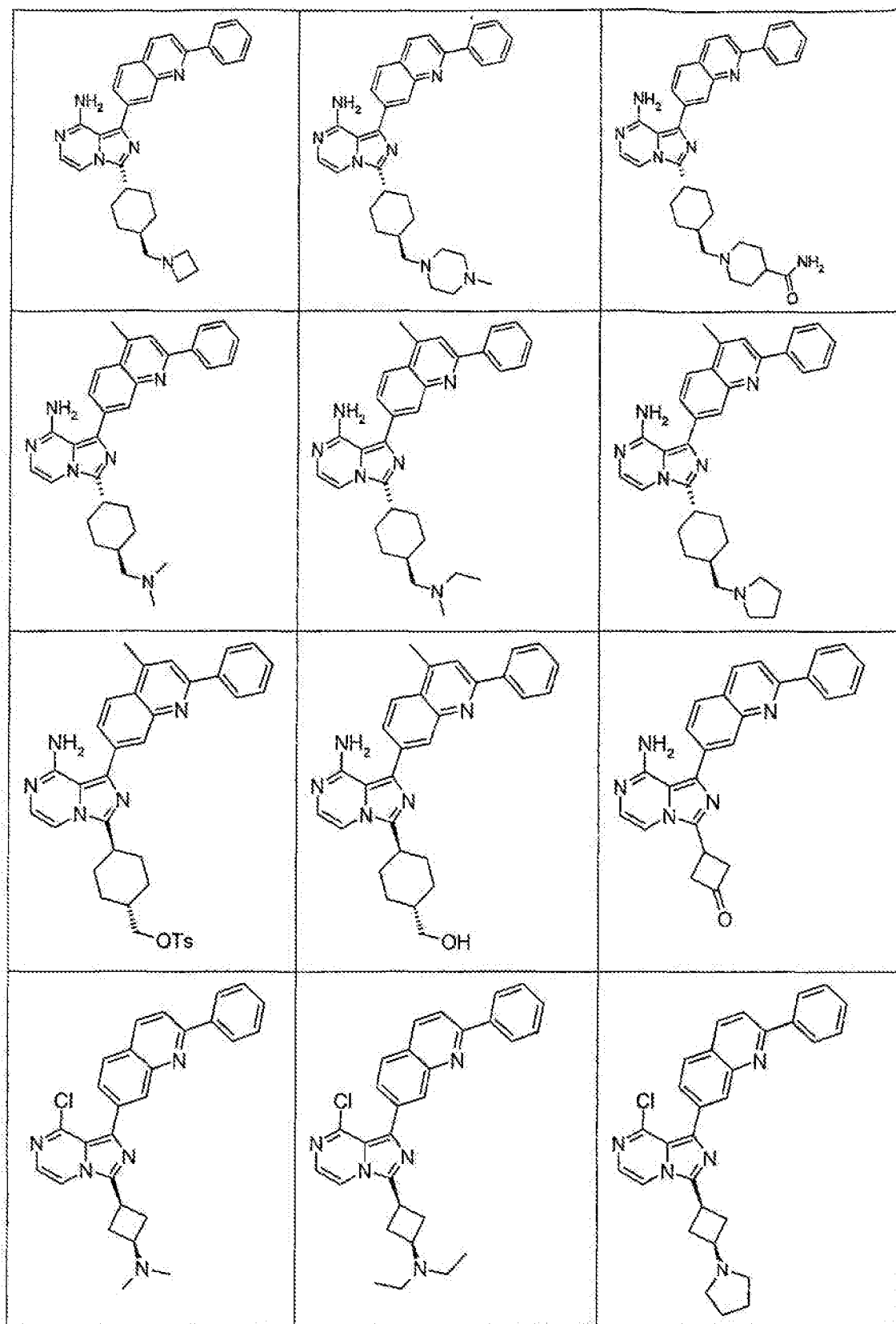


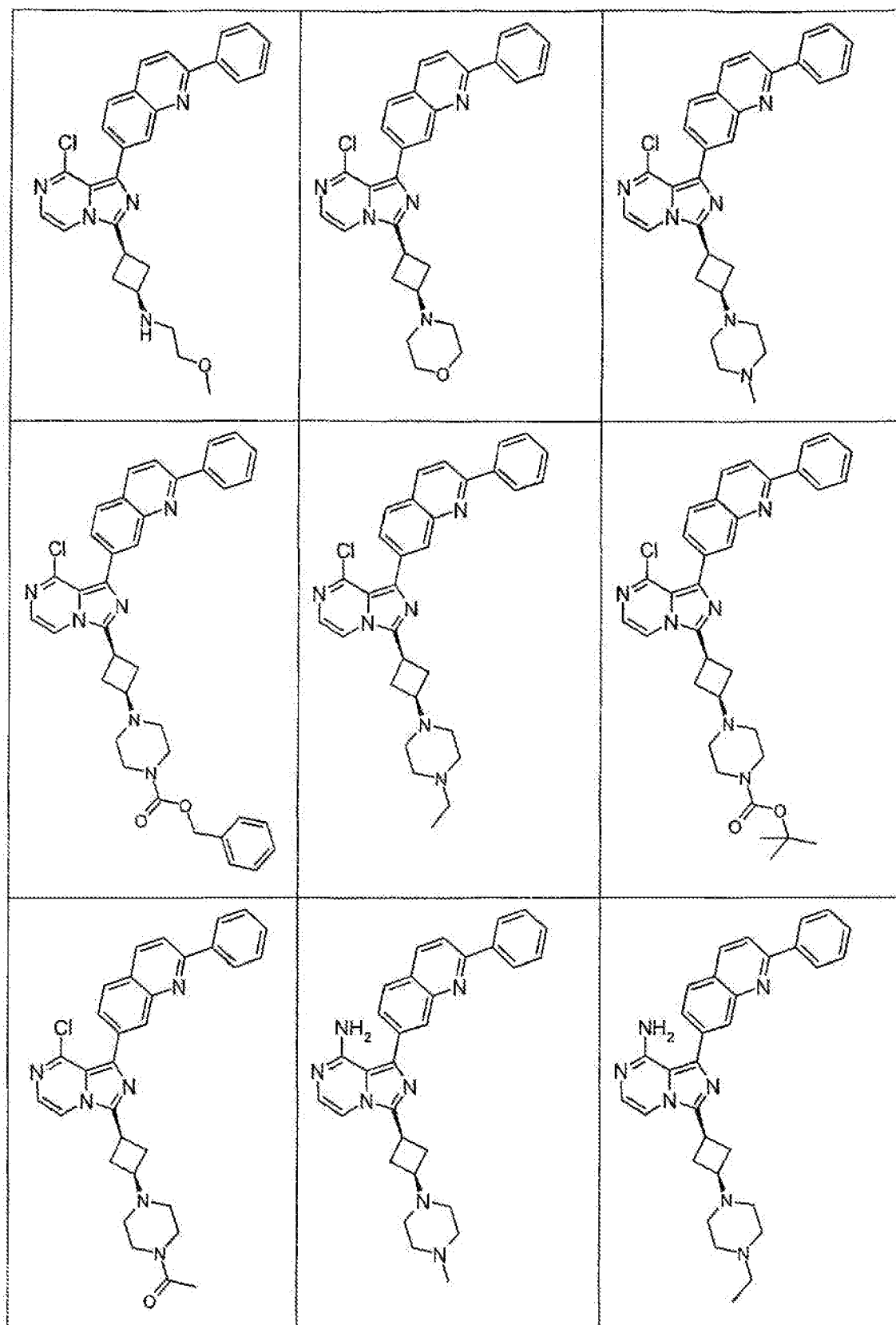
		
		
		
		

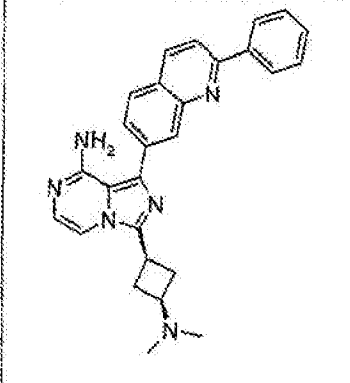
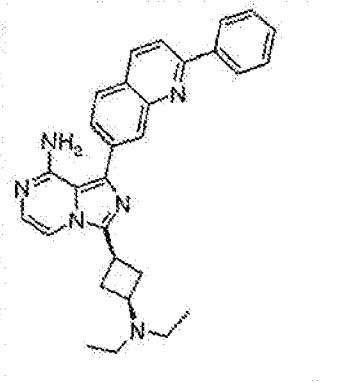
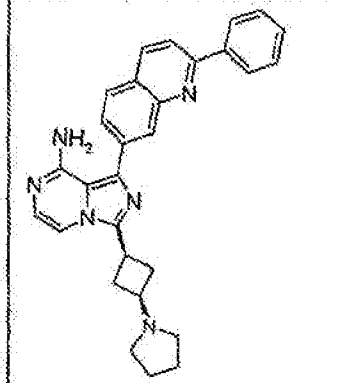
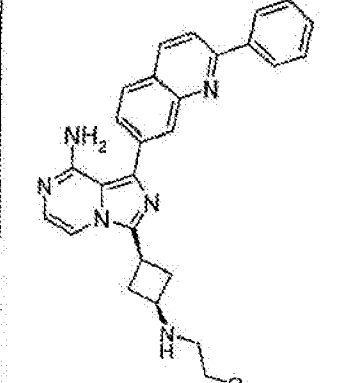
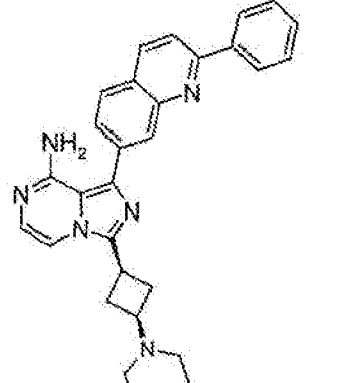
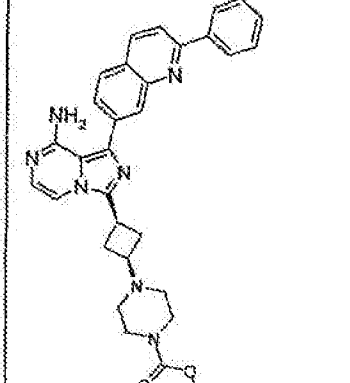
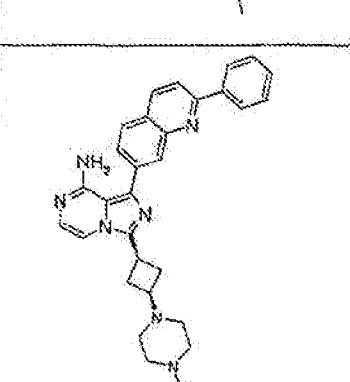
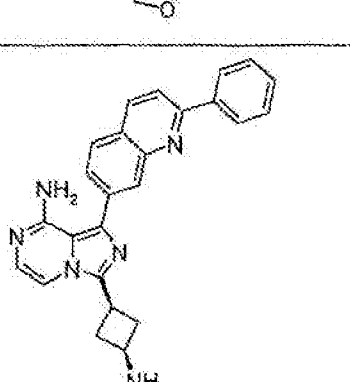
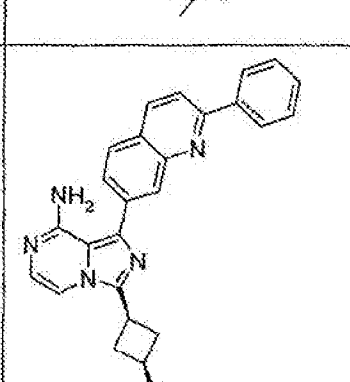
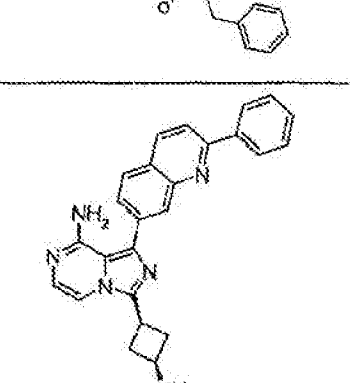
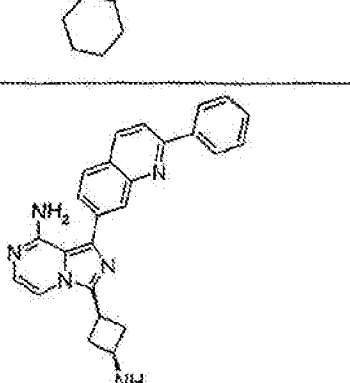
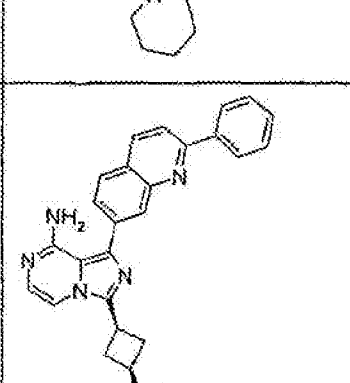


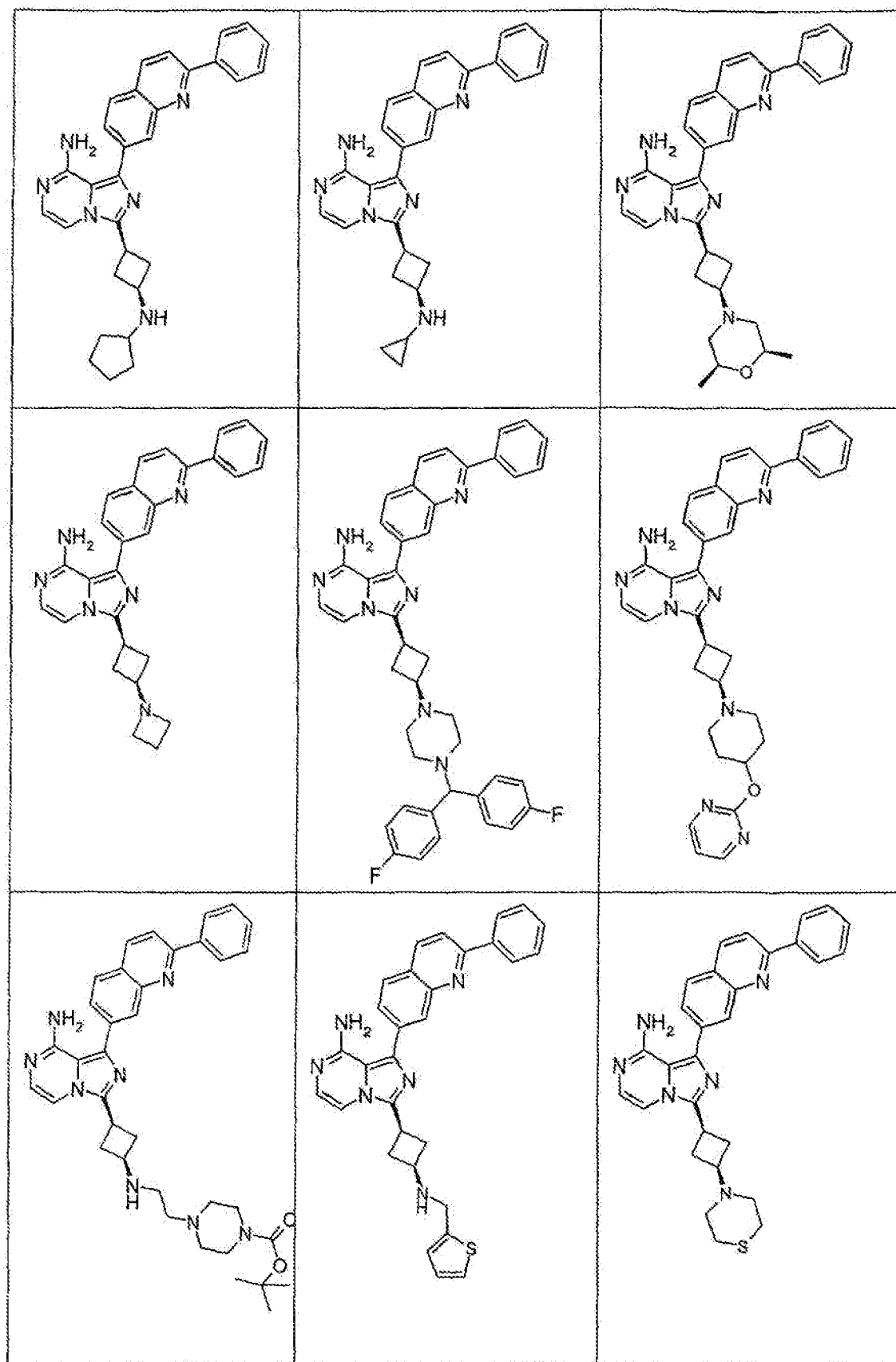


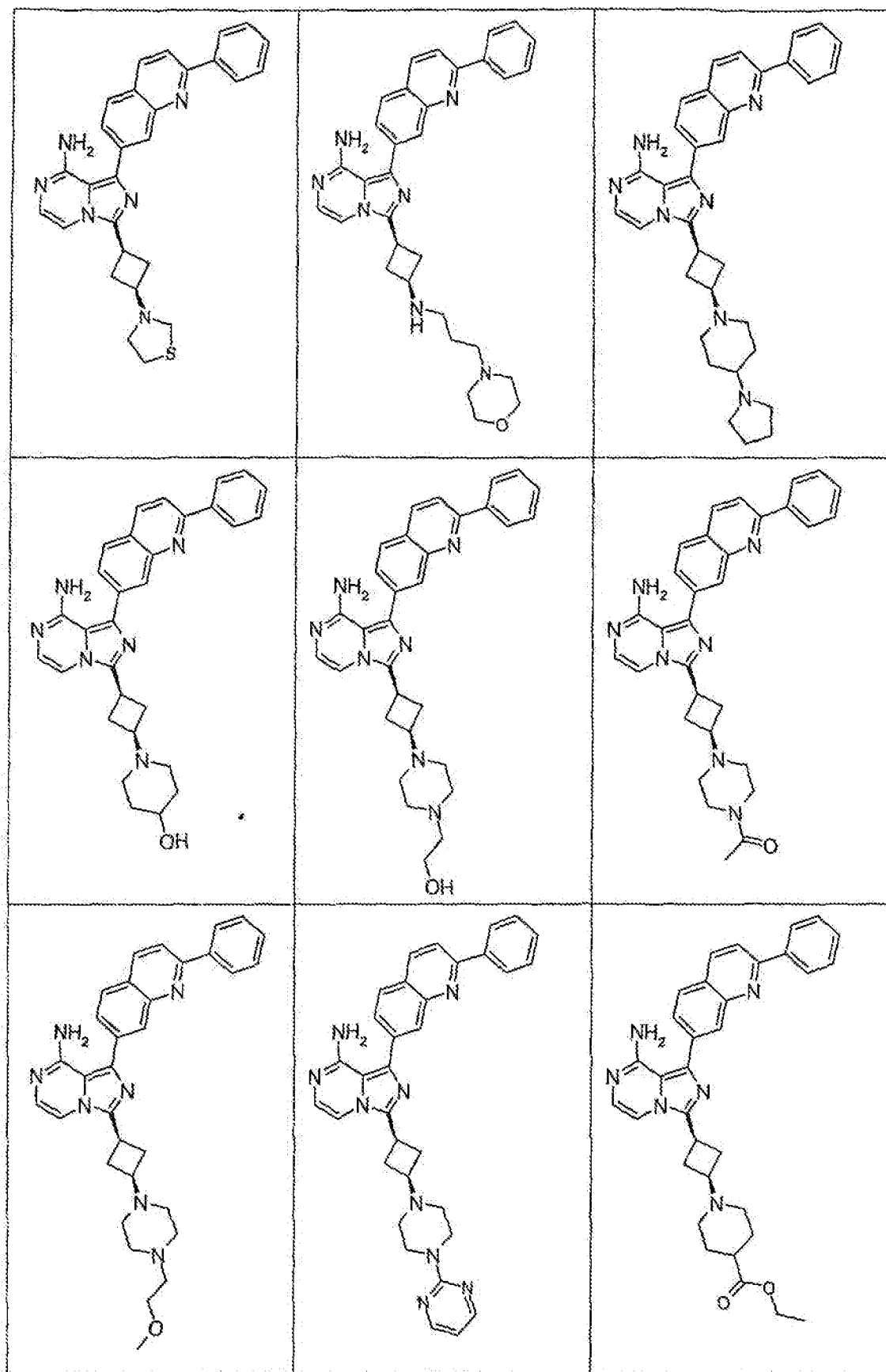


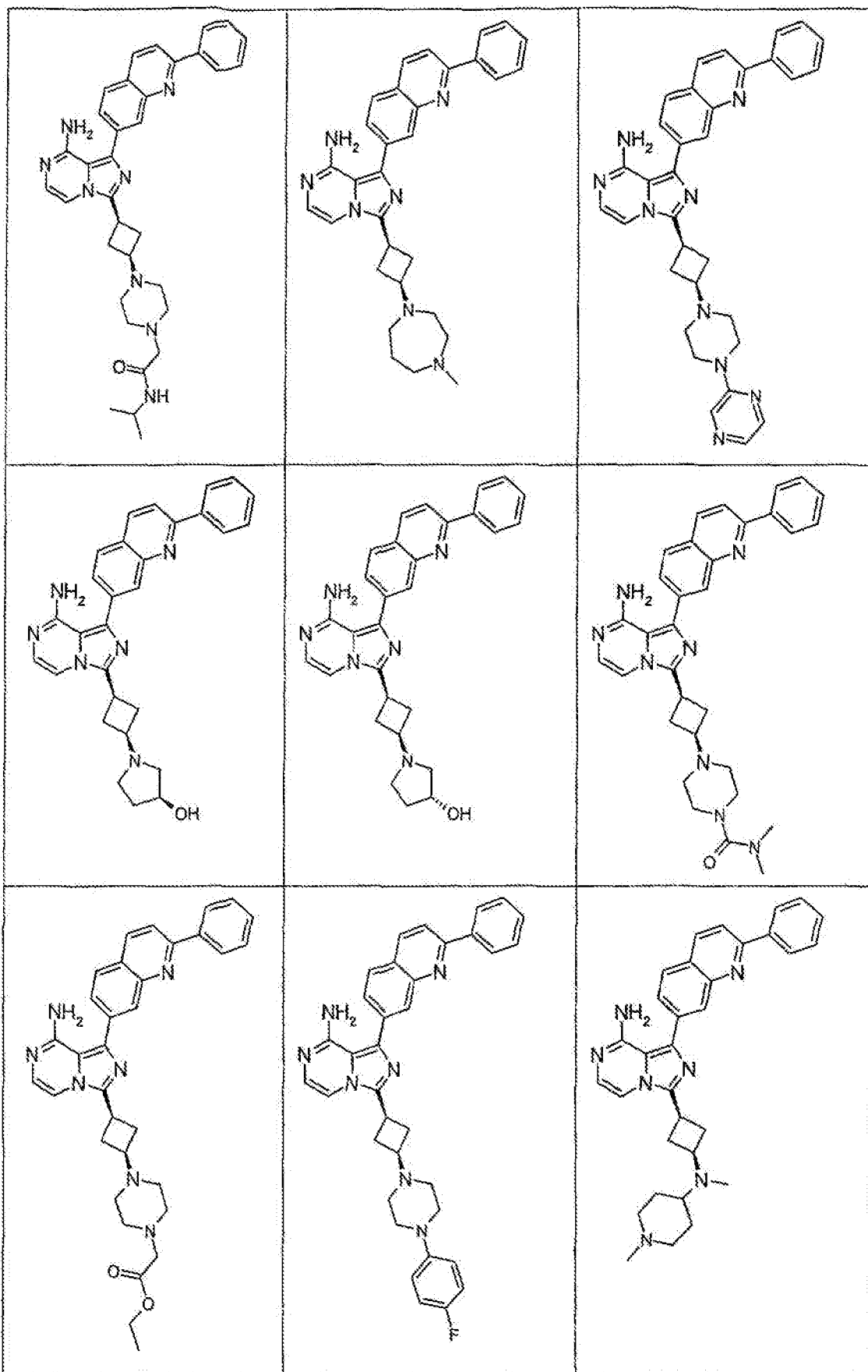


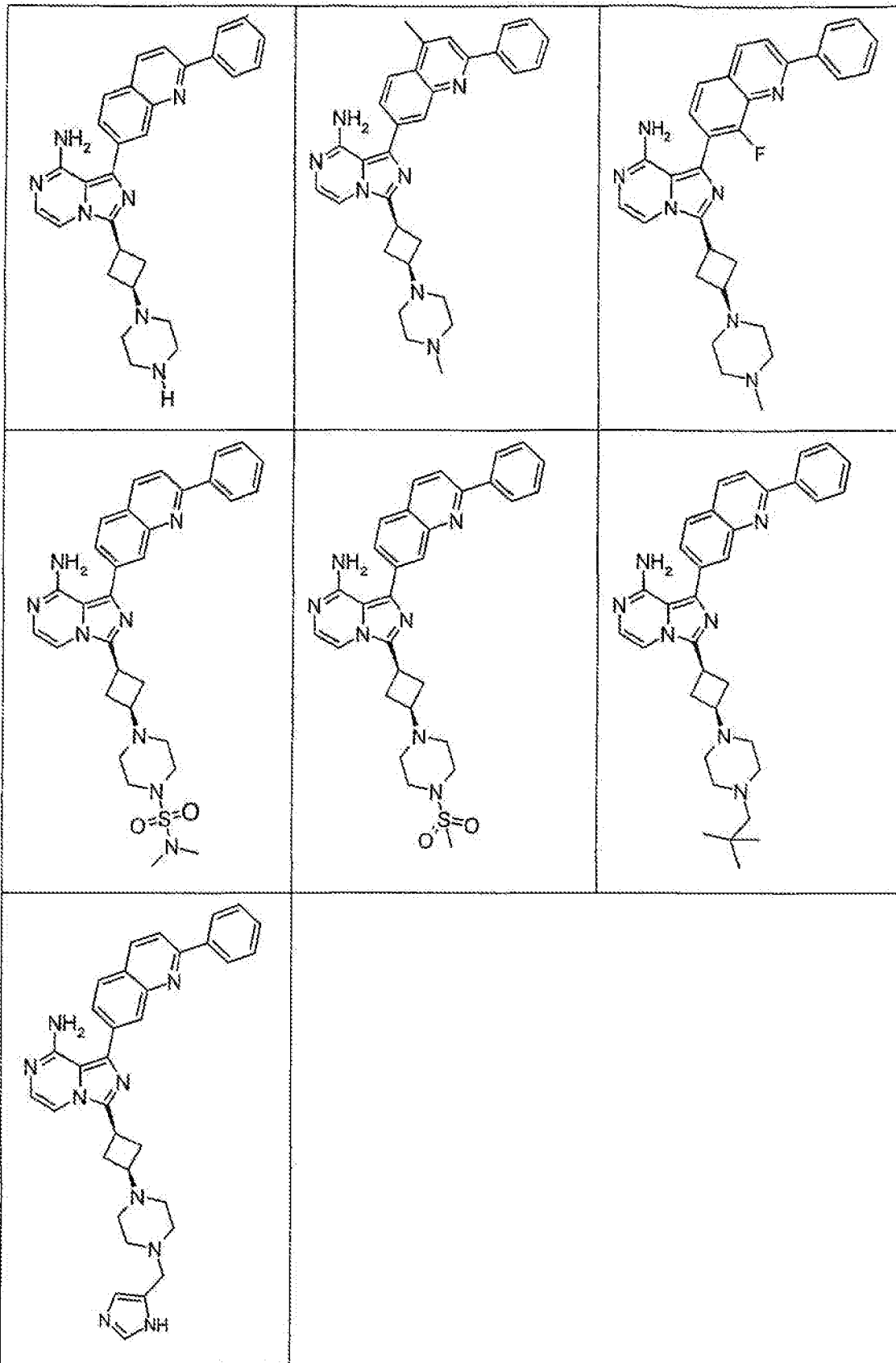


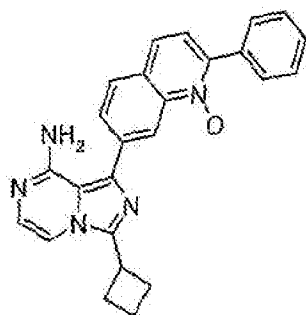
		
		
		
		





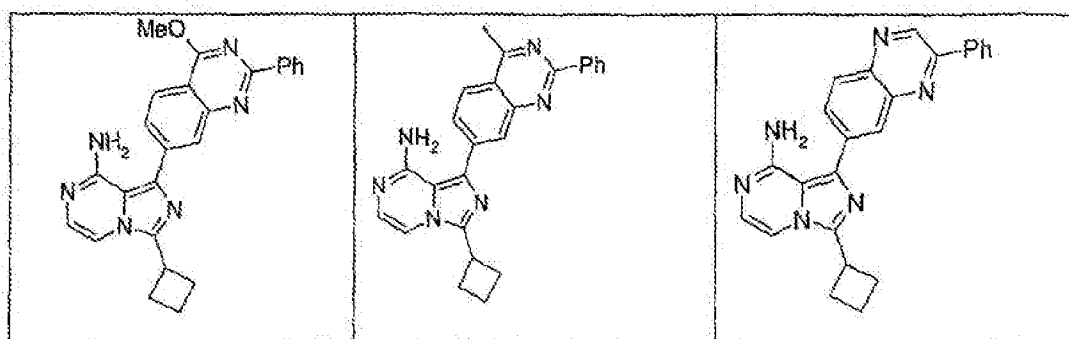




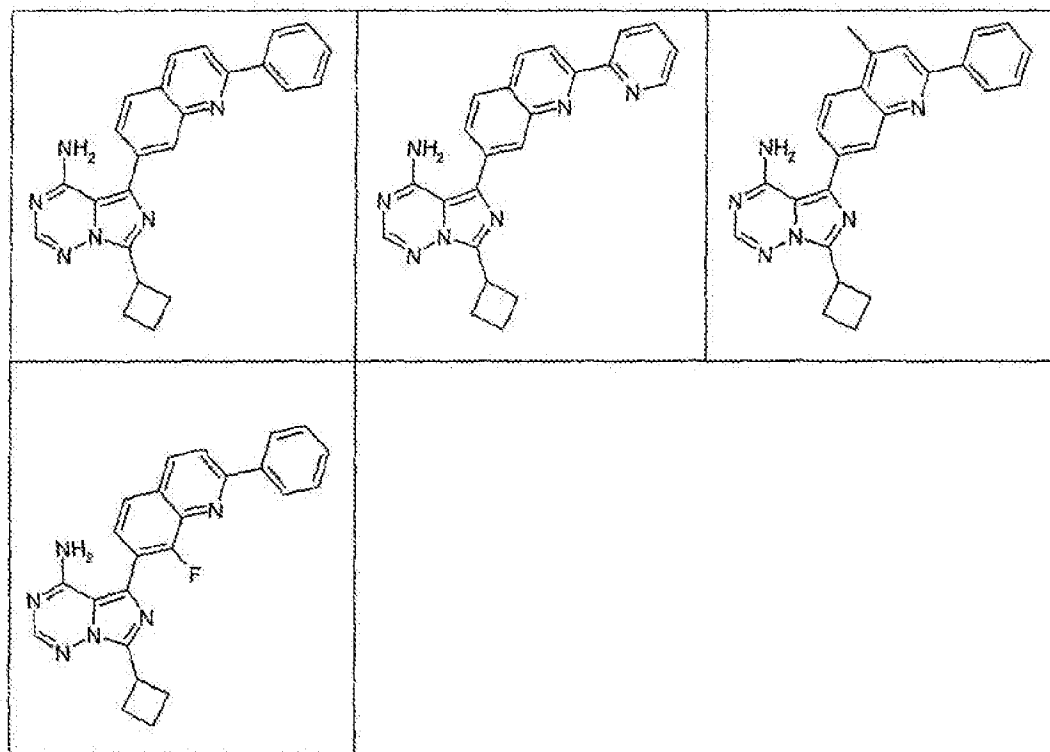


2

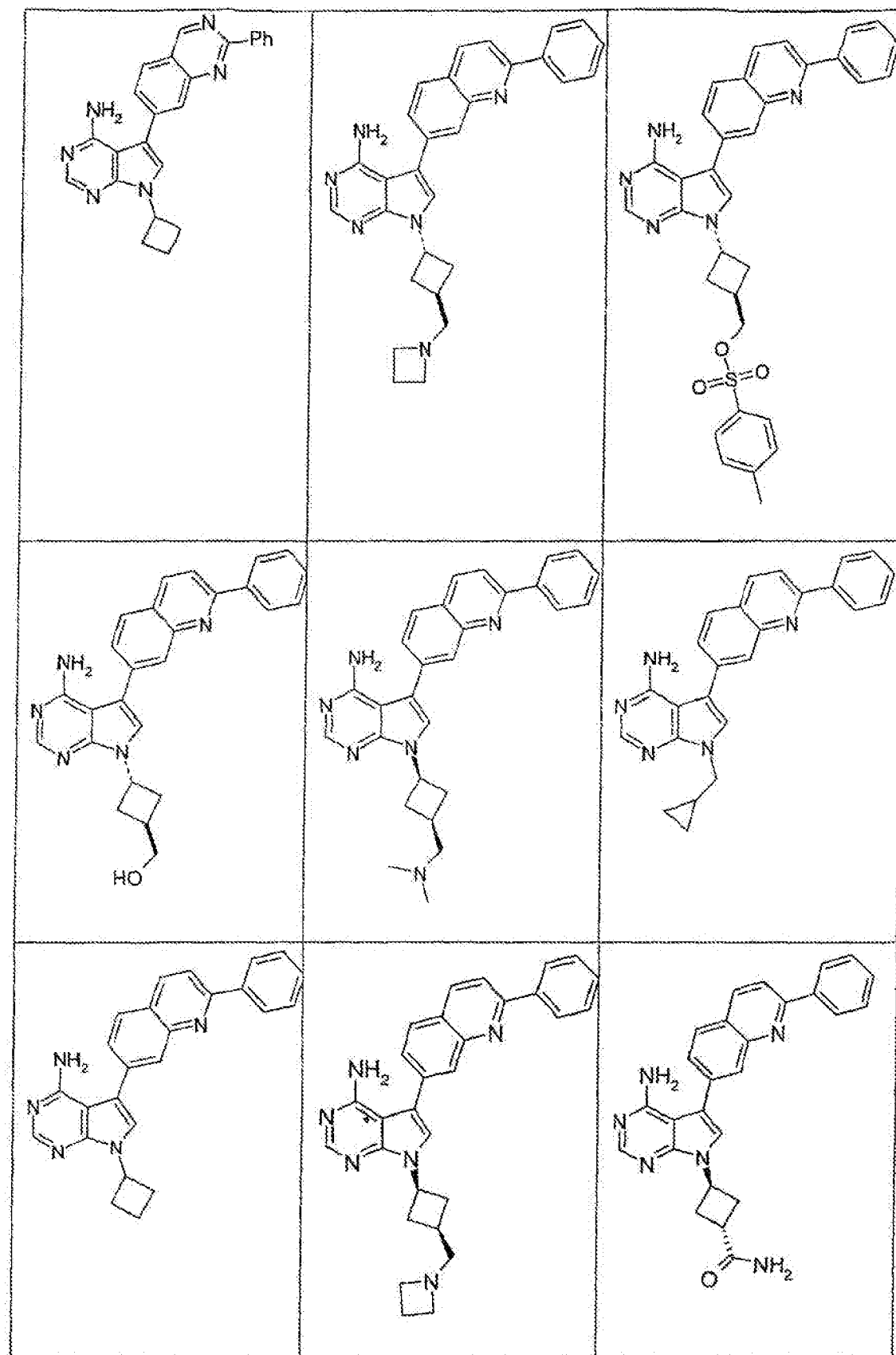
або

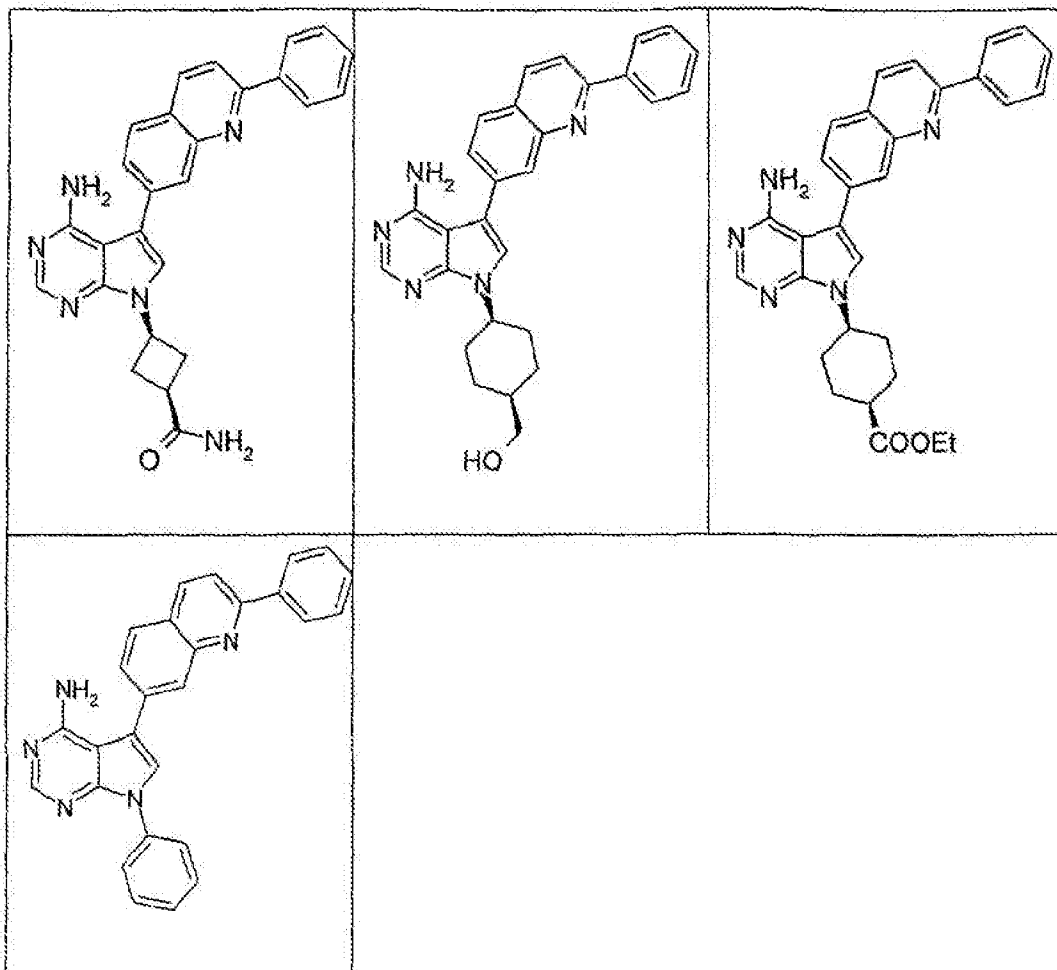


або

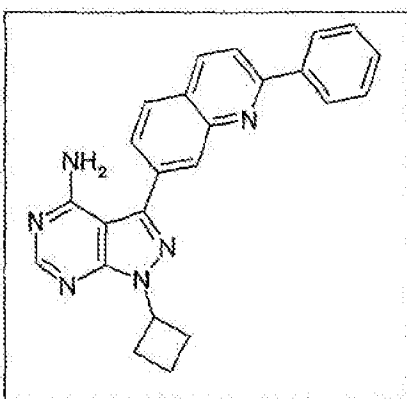


або

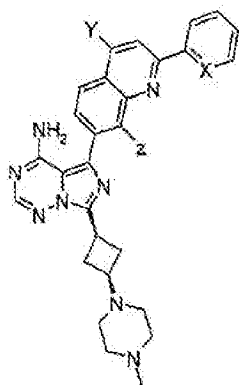




або



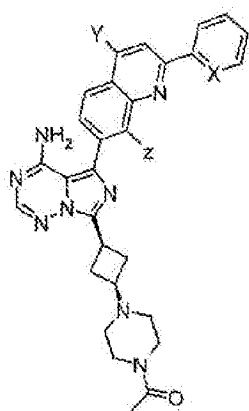
або їх фармацевтично прийнятну сіль.
Сполуки даного винаходу включають будь-яке з:



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

або

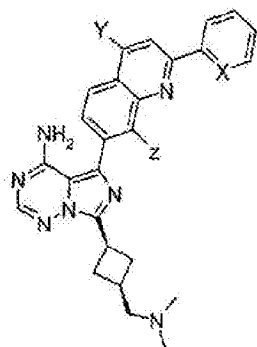


, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F

CH	CH ₃	F
X	Y	Z
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

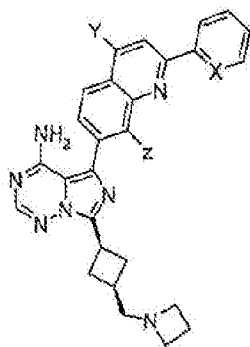
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

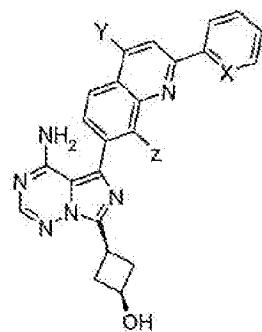
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

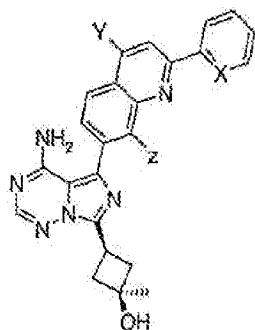
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

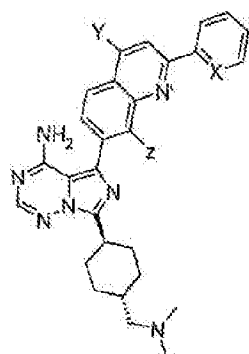
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

або

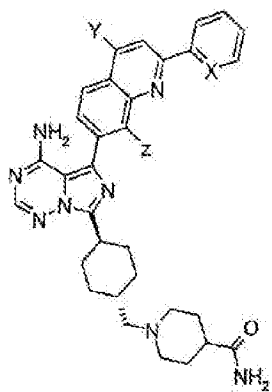


, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H

N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

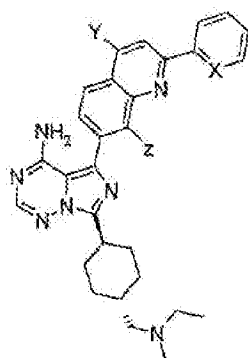
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

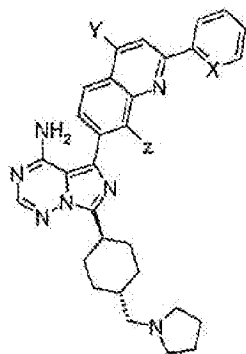
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

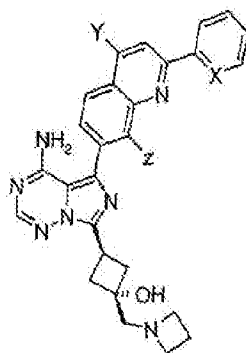
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

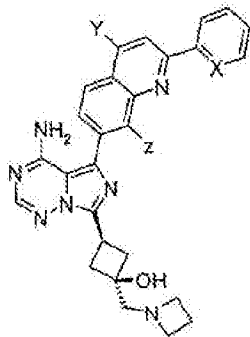
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

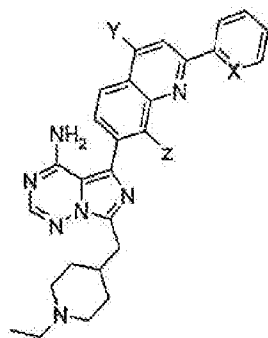
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

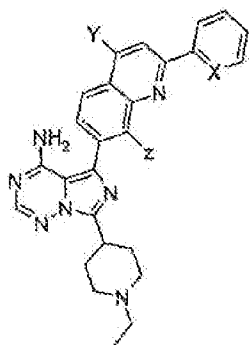
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

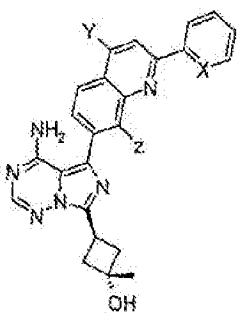
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

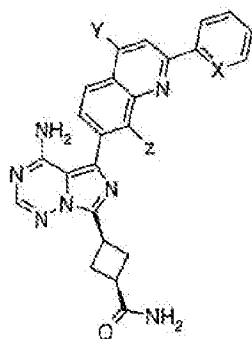
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

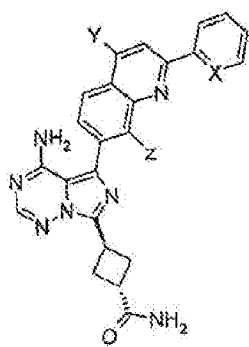
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

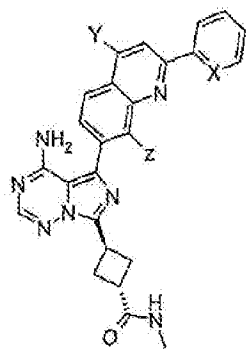
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

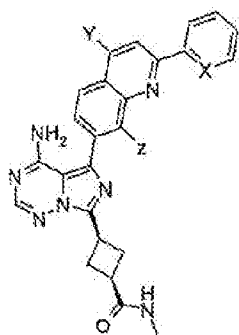
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

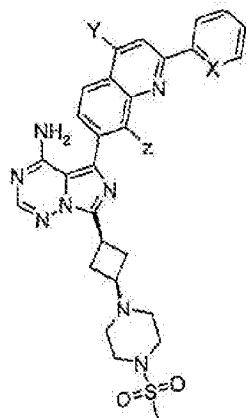
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

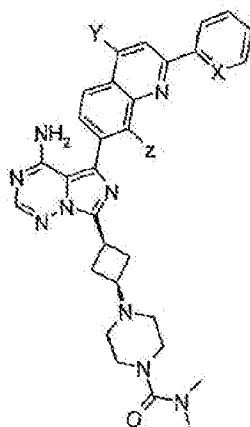
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

або

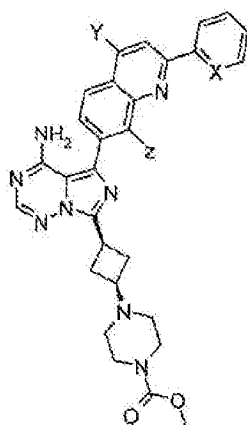


, де

X	Y	Z
CH	H	H

CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

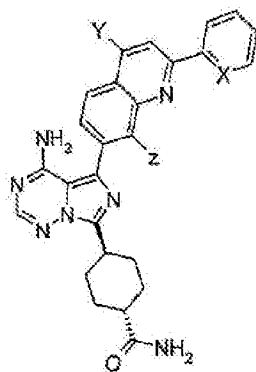
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

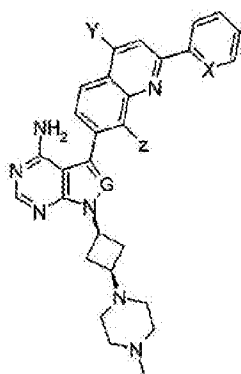
або



, де

X	Y	Z
CH	H	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

або

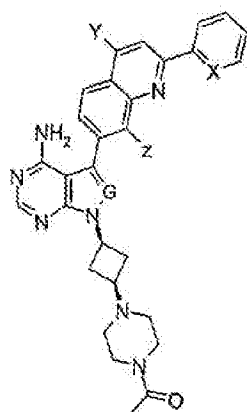


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH

N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

або

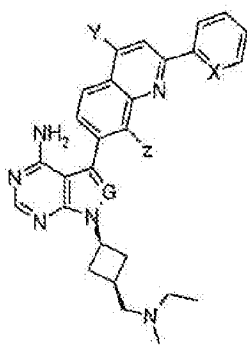


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N

CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

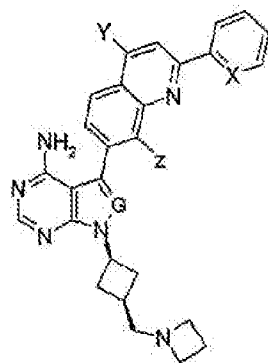
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

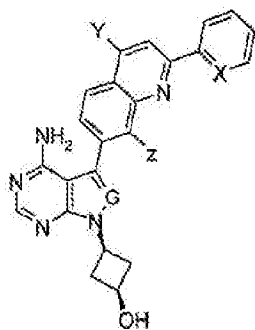
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

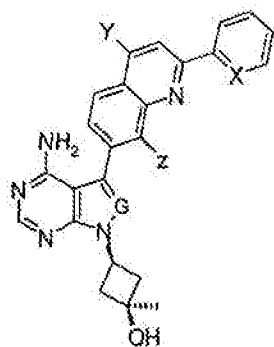
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

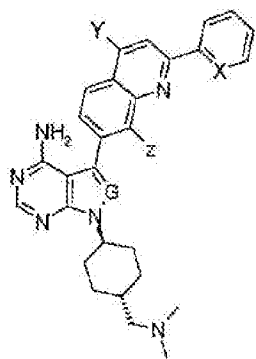
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

або

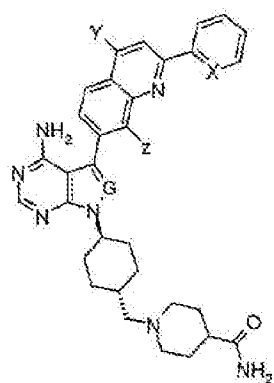


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH

N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

або

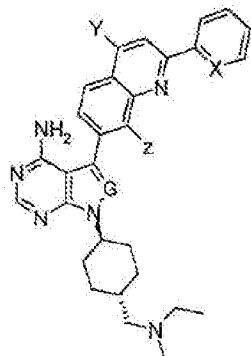


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N

CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

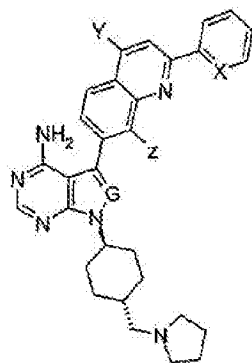
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

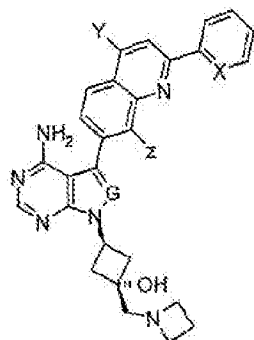
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

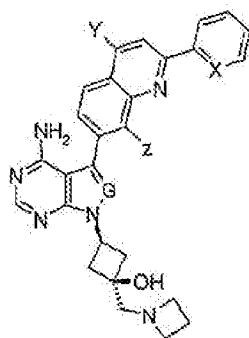
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

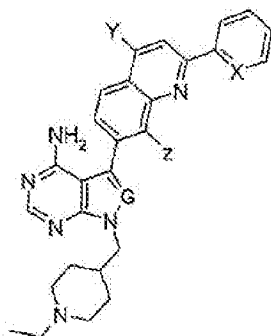
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

або

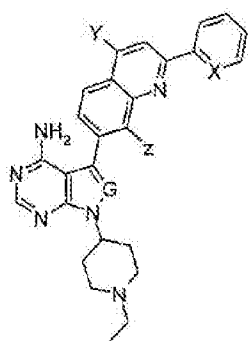


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH

CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

де

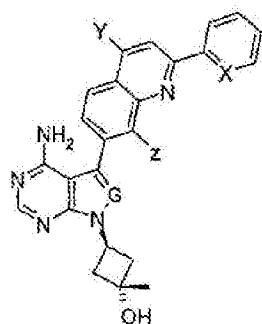


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N

N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

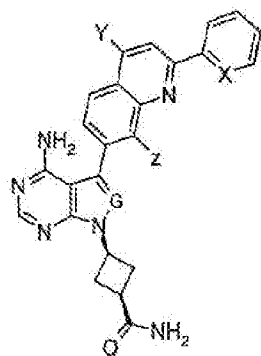
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

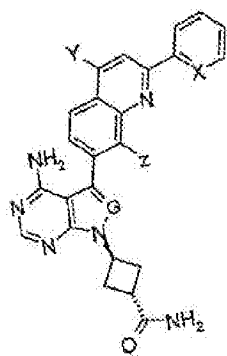
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	C-CH ₃
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

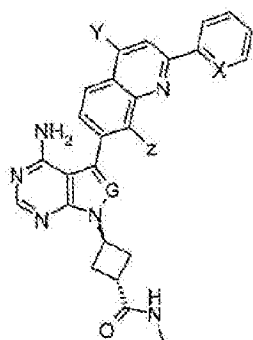
або



, де

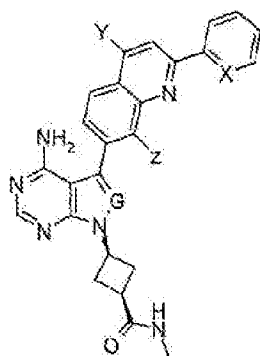
X	Y	Z	G
CH	H	H	C-CH ₃
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

або



X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

або

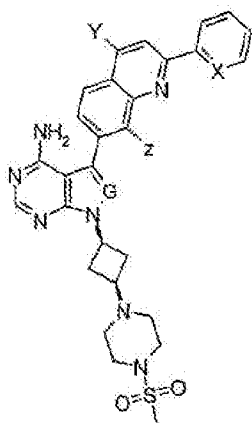


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH

CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

або

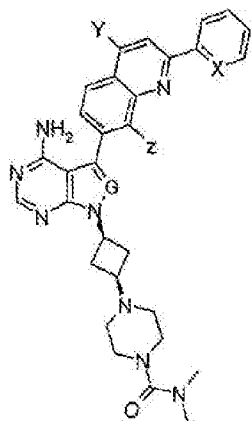


, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N

CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

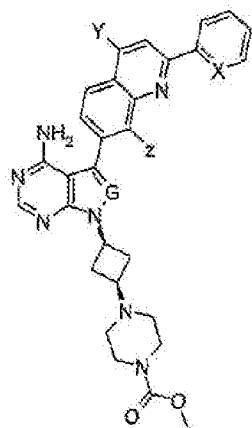
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N

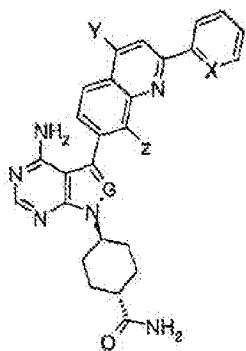
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N
CF	CH ₃	F	N

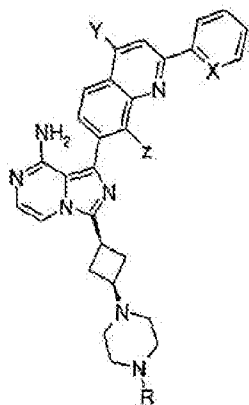
або



, де

X	Y	Z	G
CH	H	H	CH
CH	CH ₃	H	CH
CH	H	F	CH
CH	CH ₃	F	CH
N	H	H	CH
N	CH ₃	H	CH
N	H	F	CH
N	CH ₃	F	CH
CF	H	H	CH
CF	CH ₃	H	CH
CF	H	F	CH
CF	CH ₃	F	CH
CH	H	H	N
CH	CH ₃	H	N
CH	H	F	N
CH	CH ₃	F	N
N	H	H	N
N	CH ₃	H	N
N	H	F	N
N	CH ₃	F	N
CF	H	H	N
CF	CH ₃	H	N
CF	H	F	N

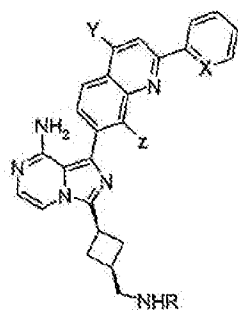
або



X	Y	Z	R
CH	CH ₃	F	CH ₃
N	H	H	CH ₃
N	CH ₃	H	CH ₃
N	H	F	CH ₃
N	CH ₃	F	CH ₃
CF	H	H	CH ₃
CF	CH ₃	H	CH ₃
CF	H	F	CH ₃
CF	CH ₃	F	CH ₃
CH	H	H	Ac
CH	CH ₃	H	Ac
CH	H	F	Ac
CH	CH ₃	F	Ac
N	H	H	Ac
N	CH ₃	H	Ac
N	H	F	Ac
N	CH ₃	F	Ac
CF	H	H	Ac
CF	CH ₃	H	Ac
CF	H	F	Ac
CF	CH ₃	F	Ac
CH	H	H	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CH	H	F	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CF ₃)
N	H	H	CO(CF ₃)
N	CH ₃	H	CO(CF ₃)
N	H	F	CO(CF ₃)
N	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CF	H	H	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CF	H	F	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CF ₃)

CH	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	H	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CH	H	F	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
N	H	H	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
N	H	F	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CF	H	H	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CF	H	F	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CH	H	H	CO(iPr)
CH	CH ₃	H	CO(iPr)
CH	H	F	CO(iPr)
CH	CH ₃	F	CO(iPr)
N	H	H	CO(iPr)
N	CH ₃	H	CO(iPr)
N	H	F	CO(iPr)
N	CH ₃	F	CO(iPr)
CF	H	H	CO(iPr)
CF	CH ₃	H	CO(iPr)
CF	H	F	CO(iPr)
CF	CH ₃	F	CO(iPr)
CH	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)

CF	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	H	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CH	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	H	Et
CH	CH ₃	H	Et
CH	H	F	Et
CH	CH ₃	F	Et
N	H	H	Et
N	CH ₃	H	Et
N	H	F	Et
N	CH ₃	F	Et
CF	H	H	Et
CF	CH ₃	H	Et
CF	H	F	Et
CF	CH ₃	F	Et



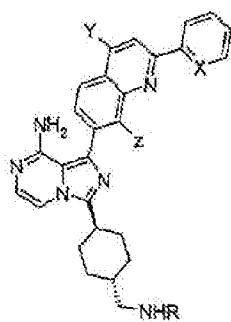
, де

X	Y	Z	R
N	H	H	CH ₃
N	CH ₃	H	CH ₃
N	H	F	CH ₃
N	CH ₃	F	CH ₃
CF	H	H	CH ₃
CF	CH ₃	H	CH ₃
CF	H	F	CH ₃
CF	CH ₃	F	CH ₃
CH	H	H	Ac
CH	CH ₃	H	Ac
CH	H	F	Ac
CH	CH ₃	F	Ac
N	H	H	Ac
N	CH ₃	H	Ac
N	H	F	Ac
N	CH ₃	F	Ac
CF	H	H	Ac
CF	CH ₃	H	Ac
CF	H	F	Ac
CF	CH ₃	F	Ac
CH	H	H	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CH	H	F	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CF ₃)
N	H	H	CO(CF ₃)
N	CH ₃	H	CO(CF ₃)
N	H	F	CO(CF ₃)
N	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CF	H	H	CO(CF ₃)

CF	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CF	H	F	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	H	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CH	H	F	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
N	H	H	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
N	H	F	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CF	H	H	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CF	H	F	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CH	H	H	CO(iPr)
CH	CH ₃	H	CO(iPr)
CH	H	F	CO(iPr)
CH	CH ₃	F	CO(iPr)
N	H	H	CO(iPr)
N	CH ₃	H	CO(iPr)
N	H	F	CO(iPr)
N	CH ₃	F	CO(iPr)
CF	H	H	CO(iPr)
CF	CH ₃	H	CO(iPr)
CF	H	F	CO(iPr)
CF	CH ₃	F	CO(iPr)
CH	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)

N	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	H	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CH	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	H	Et
CH	CH ₃	H	Et
CH	H	F	Et
CH	CH ₃	F	Et
N	H	H	Et
N	CH ₃	H	Et
N	H	F	Et
N	CH ₃	F	Et
CF	H	H	Et
CF	CH ₃	H	Et
CF	H	F	Et
CF	CH ₃	F	Et

або



, де

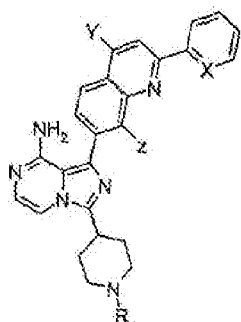
X	Y	Z	R
CH	CH ₃	F	CH ₃
CH	H	F	CH ₃
N	H	H	CH ₃
N	CH ₃	H	CH ₃
N	H	F	CH ₃
N	CH ₃	F	CH ₃
CF	H	H	CH ₃
CF	CH ₃	H	CH ₃
CF	H	F	CH ₃
CF	CH ₃	F	CH ₃
CH	H	H	Ac
CH	CH ₃	H	Ac
CH	H	F	Ac
CH	CH ₃	F	Ac
N	H	H	Ac
N	CH ₃	H	Ac
N	H	F	Ac
N	CH ₃	F	Ac
CF	H	H	Ac
CF	CH ₃	H	Ac
CF	H	F	Ac
CF	CH ₃	F	Ac
CH	H	H	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CH	H	F	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CF ₃)
N	H	H	CO(CF ₃)

N	CH ₃	H	CO(CF ₃)
N	H	F	CO(CF ₃)
N	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CF	H	H	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CF	H	F	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	H	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CH	H	F	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
N	H	H	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
N	H	F	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CF	H	H	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CF	H	F	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CH	H	H	CO(iPr)
CH	CH ₃	H	CO(iPr)
CH	H	F	CO(iPr)
CH	CH ₃	F	CO(iPr)
N	H	H	CO(iPr)
N	CH ₃	H	CO(iPr)
N	H	F	CO(iPr)
N	CH ₃	F	CO(iPr)
CF	H	H	CO(iPr)
CF	CH ₃	H	CO(iPr)
CF	H	F	CO(iPr)
CF	CH ₃	F	CO(iPr)
CH	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)

CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	H	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CH	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	H	Et

CH	CH ₃	H	Et
CH	H	F	Et
CH	CH ₃	F	Et
N	H	H	Et
N	CH ₃	H	Et
N	H	F	Et
N	CH ₃	F	Et
CF	H	H	Et
CF	CH ₃	H	Et
CF	H	F	Et
CF	CH ₃	F	Et

або



, де

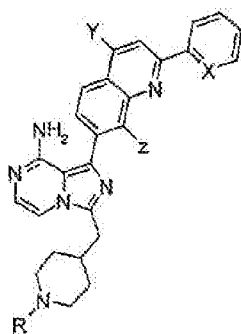
X	Y	Z	R
CH	CH ₃	F	CH ₃
N	H	H	CH ₃
N	CH ₃	H	CH ₃
N	H	F	CH ₃
N	CH ₃	F	CH ₃
CF	H	H	CH ₃
CF	CH ₃	H	CH ₃
CF	H	F	CH ₃
CF	CH ₃	F	CH ₃
CH	H	H	iPr
CH	CH ₃	H	Ac
CH	H	F	Ac
CH	CH ₃	F	Ac
N	H	H	Ac
N	CH ₃	H	Ac
N	H	F	Ac
N	CH ₃	F	Ac
CF	H	H	Ac
CF	CH ₃	H	Ac
CF	H	F	Ac
CF	CH ₃	F	Ac
CH	H	H	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CF ₃)

CH	H	F	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CF ₃)
N	H	H	CO(CF ₃)
N	CH ₃	H	CO(CF ₃)
N	H	F	CO(CF ₃)
N	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CF	H	H	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CF	H	F	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	H	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CH	H	F	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
N	B ₃	H	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
N	H	F	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CF	H	H	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CF	H	F	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CH	H	H	CO(iPr)
CH	CH ₃	H	CO(iPr)
CH	H	F	CO(iPr)
CH	CH ₃	F	CO(iPr)
N	H	H	CO(iPr)
N	CH ₃	H	CO(iPr)
N	H	F	CO(iPr)
N	CH ₃	F	CO(iPr)
CF	H	H	CO(iPr)
CF	CH ₃	H	CO(iPr)
CF	H	F	CO(iPr)
CF	CH ₃	F	CO(iPr)

CH	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ NEt ₂)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	H	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CH	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃

CF	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	H	Et
CH	CH ₃	H	Et
CH	H	F	Et
CH	CH ₃	F	Et
N	H	H	Et
N	CH ₃	H	Et
N	H	F	Et
N	CH ₃	F	Et
CF	H	H	Et
CF	CH ₃	H	Et
CF	H	F	Et
CF	CH ₃	F	Et

a60



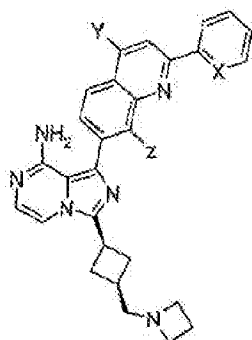
X	Y	Z	R
CH	CH ₃	F	CH ₃
N	H	H	CH ₃
N	CH ₃	H	CH ₃
N	H	F	CH ₃
N	CH ₃	F	CH ₃
CF	H	H	CH ₃
CF	CH ₃	H	CH ₃
CF	H	F	CH ₃
CF	CH ₃	F	CH ₃
CH	H	H	iPr
CH	CH ₃	H	Ac
CH	H	F	Ac
CH	CH ₃	F	Ac
N	H	H	Ac
N	CH ₃	H	Ac
N	H	F	Ac
N	CH ₃	F	Ac
CF	H	H	Ac
CF	CH ₃	H	Ac

CF	H	F	Ac
CF	CH ₃	F	Ac
CH	H	H	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CH	H	F	CO(CF ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CF ₃)
N	H	H	CO(CF ₃)
N	CH ₃	H	CO(CF ₃)
N	H	F	CO(CF ₃)
N	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CF	H	H	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CF ₃)
CF	H	F	CO(CF ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CF ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ CH ₃)
CH	H	H	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CH	H	F	CO(NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
N	H	H	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
N	H	F	CO(NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CF	H	H	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(NMe ₂)
CF	H	F	CO(NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(NMe ₂)
CH	H	H	CO(iPr)
CH	CH ₃	H	CO(iPr)
CH	H	F	CO(iPr)
CH	CH ₃	F	CO(iPr)
N	H	H	CO(iPr)
N	CH ₃	H	CO(iPr)
N	H	F	CO(iPr)
N	CH ₃	F	CO(iPr)

CF	H	H	CO(iPr)
CF	CH ₃	H	CO(iPr)
CF	H	F	CO(iPr)
CF	CH ₃	F	CO(iPr)
CH	H	H	CO(CH ₂ OEt)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	H	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ OCH ₃)
CH	H	H	CO(CH ₂ NEt ₂)
CH	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
N	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	H	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	H	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CF	CH ₃	F	CO(CH ₂ NMe ₂)
CH	H	H	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
N	H	F	CO ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₃
CH	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃

N	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
N	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	H	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	H	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CF	CH ₃	F	CO ₂ CH ₂ CH ₃
CH	H	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₃
CH	CH ₃	H	Et
CH	H	F	Et
CH	CH ₃	F	Et
N	H	H	Et
N	CH ₃	H	Et
N	H	F	Et
N	CH ₃	F	Et
CF	H	H	Et
CF	CH ₃	H	Et
CF	H	F	Et
CF	CH ₃	F	Et

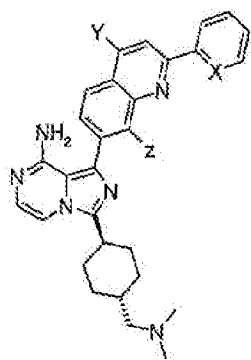
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

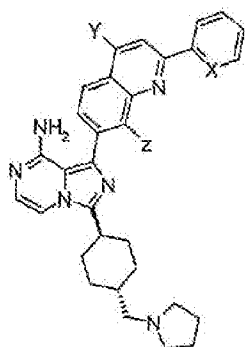
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

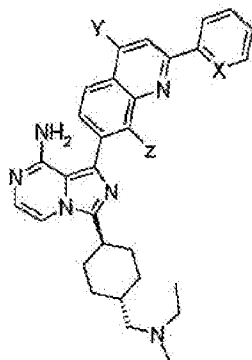
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

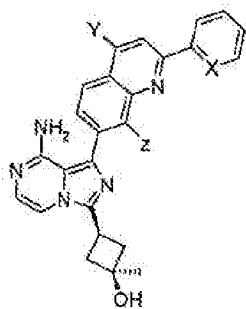
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

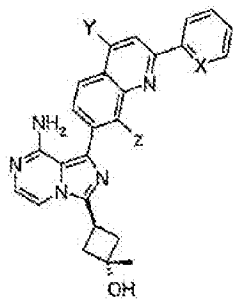
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

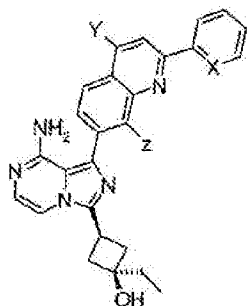
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

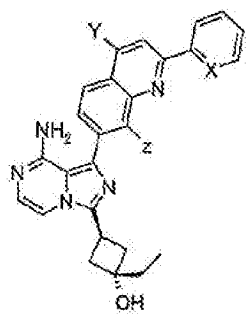
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

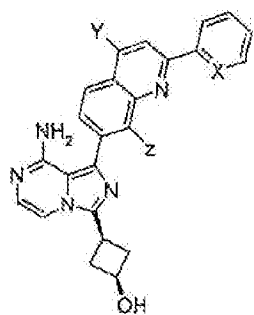
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

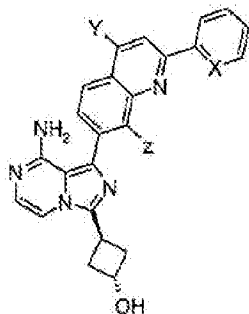
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

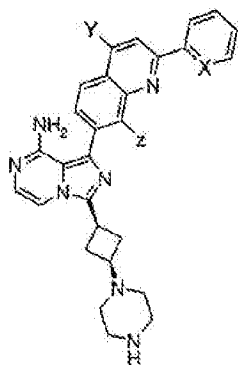
або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

або



, де

X	Y	Z
CH	Et	H
CH	CH ₃	H
CH	H	F
CH	CH ₃	F
N	H	H
N	CH ₃	H
N	H	F
N	CH ₃	F
CF	H	H
CF	CH ₃	H
CF	H	F
CF	CH ₃	F

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід включає спосіб інгібування активності протеїнкінази відповідно до даного винаходу, що включає введення сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі. Спосіб включає, коли протеїнкіназа являє собою IGF-1R. Спосіб включає, коли активність протеїнкінази впливає на гіперпроліферативні порушення. Спосіб включає, коли активність протеїнкінази впливає на ангиогенез,

проникність посудин, імунну відповідь, апоптоз клітин, пухлинний ріст або запалення.

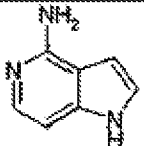
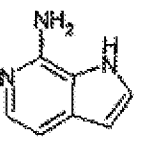
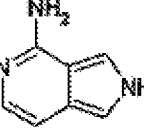
Спосіб даного винаходу лікування пацієнта, що страждає станом, опосередковуваним активністю протеїнкінази, включає введення пацієнтові терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі. Спосіб включає, коли протеїнкіназа являє собою IGF-IR. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою гіперпроліферативне порушення. Спосіб включає, коли активність протеїнкінази впливає на ангиогенез, проникність посудин, імунну відповідь, апоптоз клітин, пухлинний ріст або запалення. Спосіб включає, коли протеїнкіназа являє собою протеїнсерин/треонінкіназу або протеїнтирозинкіназу. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою одну або більше виразок. Спосіб включає, коли виразка або виразки викликані бактеріальною або грибовою інфекцією; або виразка або виразки являють собою виразки Мурена; або виразка або виразки є симптомами виразкового коліту. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою хворобу Дайма, сепсис або інфекцію, викликану простим герпесом, герпесом Зостера, вірусом імунodefіциту людини, парапоксвірусом, найпростішими, або токсоплазмоз. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою хвороба Гіпеля-Ліндау, пемфігоїд, псоріаз, хворобу Педжета або полікістозне захворювання нирок. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою фіброз, саркоїдоз, цироз, тиреоїдит, синдром підвищеної в'язкості, хворобу Ослера-Вебера-Ренду, хронічне оклюзивне захворювання легенів, астму, ексудати, асцити, плевральні випоти, набряк легенів, набряк мозку або набряк після опіків, травму, опромінення, удар, гіпоксію або ішемію. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою синдром гіперстимуляції яєчників, преекламписю, менометрорагію або ендометріоз. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою хронічне запалення, системний вовчак, гломерулонефрит, синовіт, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, гломерулонефрит, ревматоїдний артрит і остеоартрит, множинний склероз або відторгнення трансплантата. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою серповидно-клітинну анемію. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою офтальмологічний стан. Спосіб включає, коли офтальмологічний стан являє собою набряк очей або жовтої плями, захворювання з неоваскуляризацією око, селерит, радіальну кератотомію, увеїт, вітрит, міопію, ямки диска зорового нерва, хронічне відшарування сітківки, ускладнення після лазерного лікування, кон'юнктивіт, хворобу Старгардта, хворобу Ілеса, ретинопатію або дегенерацію жовтої плями. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою серцево-судинний стан. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою атеросклероз, рестеноз, порушення при ішемії/реперфузії, оклюзію судин, порок розвитку вен або обструктивне каротидне захворювання. Спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою рак. Спосіб включає, коли рак являє собою солідну пухлину, саркому, фібросаркому, остеому, меланому, ретинобластому, рабдоміосаркому, гліобластому, нейробластому, тератоканціному, злоякісний гемопоез або злоякісні асцити. Спосіб включає, коли рак являє собою саркому Капоші, хворобу Ходжкіна, лімфому, мієлому або лейкоз. Далі, спосіб включає, коли стан, опосередковуваний активністю протеїнкінази, являє собою синдром Кроу-Фукаса (POEMS) або діабетичний стан. Спосіб включає, коли діабетичний стан являє собою глаукому при інсулінзалежному цукровому діабеті, діабетичну ретинопатію або мікроангіопатію. Спосіб також включає, коли протеїнкіназна активність залучена в активацію Т-клітин, активацію В-клітин, дегрануляцію тучних клітин, активацію моноцитів, передачу сигналу, апоптоз, потенціювання запальної відповіді або їх поєднання.

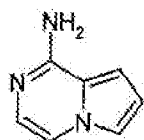
Даний винахід включає застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування захворювання, що відповідає на інгібування клітинної проліферації, залежної від IGF-IR.

Даний винахід включає застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для одержання фармацевтичної композиції для лікування захворювання, що відповідає на інгібування тирозинкінази IGF-IR.

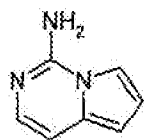
Даний винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій. Винахід включає спосіб інгібування активності протеїнкінази, що включає введення такої фармацевтичної композиції. Винахід включає спосіб лікування пацієнта, що страждає від стану, опосередкованого активністю протеїнкінази, шляхом введення пацієнту терапевтично ефективною кількістю такої фармацевтичної композиції.

Наступне включає ядра структур даного винаходу, де щонайменше один з X_3 - X_7 представляє необов'язково заміщений N і ядро структури може мати замісники Q^1 і R^1 , як визначено вище (замісник являє собою водень, де спеціально зазначений водень):

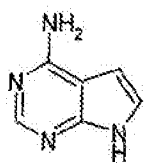
Структура	Назва незаміщеного ядра з NH ₂ групою
	1H-піроло[3,2-с]піридин-4-іамін
	1H-піроло[2,3-с]піридин-7-іамін
	2H-піроло[3,4-с]піридин-4-іамін



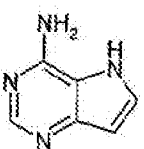
піроло[1,2-а]піразин-1-іамін



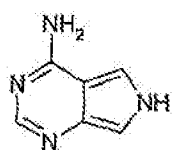
піроло[1,2-с]піримідин-1-іамін



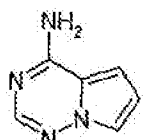
7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іамін



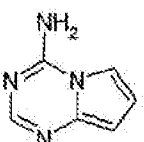
5Н-піроло[3,2-д]піримідин-4-іамін



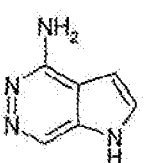
6Н-піроло[3,4-д]піримідин-4-іамін



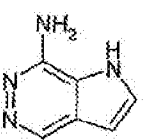
піроло[2,1-ф][1,2,4]тріазин-4-іамін



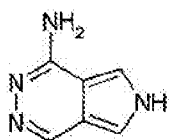
піроло[1,2-а][1,3,5]тріазин-4-іамін



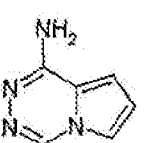
1Н-піроло[2,3-д]піридазин-4-іамін



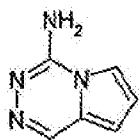
1Н-піроло[2,3-д]піридазин-7-іамін



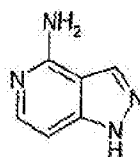
1-метил-6Н-піроло[3,4-д]-піридазин



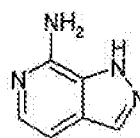
піроло[1,2-д][1,2,4]тріазин-1-іамін



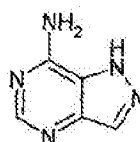
піроло[1,2-d][1,2,4]триазин-4-іамін



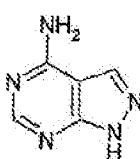
1H-піразоло[4,3-з]піридин-4-іамін



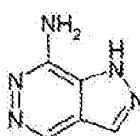
1H-піразоло[3,4-з]піридин-7-іамін



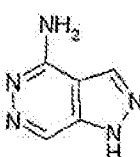
1H-піразоло[4,3-d]піримідин-7-іамін



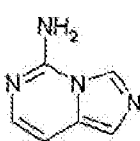
1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іамін



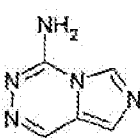
1H-піразоло[3,4-d]піридазин-7-іамін



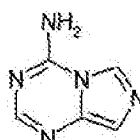
1H-піразоло[3,4-d]піридазин-4-іамін



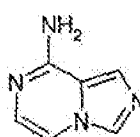
імідазо[1,5-с]піримідин-5-іамін



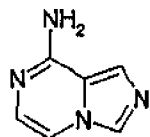
імідазо[1,5-d][1,2,4]триазин-4-іамін



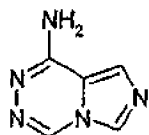
імідазо[1,5-а][1,3,5]триазин-4-іамін



імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін



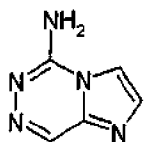
імідазо[1,5-d][1,2,4]триазин-1-іамін



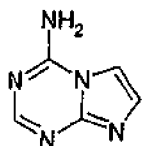
імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іамін

Наступне включає ядра структур даного винаходу, де R^1 відсутній, щонайменше один з X_3 - X_7 є необов'язково заміщеним N і ядро структури може мати замісник Q^1 , як визначено вище (замісник являє собою водень, де спеціально зазначений водень):

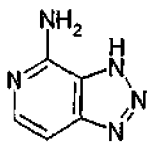
Структура	Назва незаміщеного ядра з NH_2 групою
	піразоло[1,5-a]піразин-4-іамін
	піразоло[1,5-d][1,2,4]триазин-4-іамін
	1,5,7,7a-тетраазаінден-4-іамін
	3H-імідазо[4,5-c]піридин-4-іамін
	3H-імідазо[4,5-d]піридазин-4-іамін
	7H-пурин-6-іамін
	імідазо[1,2-c]піримідин-5-іамін



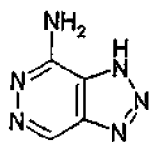
імідазо[1,2-d][1,2,4]триазин-5-іамін



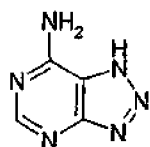
імідазо[1,2-a][1,3,5]триазин-4-іамін



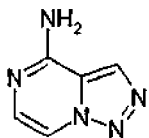
3H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-4-іамін



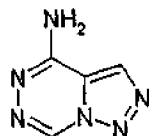
3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піридазин-4-іамін



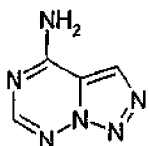
1H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іамін



[1,2,3]триазоло[1,5-a]піразин-4-іамін



1,2,5,6,7a-пентаазаінден-4-іамін



1,2,5,7,7a-пентаазаінден-4-іамін

Сполуки даного винаходу включають:

3-циклобутил-1-(2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 3-циклобутил-1-(2-тіофен-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 3-циклобутил-1-(2-феноксихінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 [7-(8-аміно-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-1-іл)хінолін-2-іл]феніламін;
 1-(6-хлор-2-фенілхінолін-7-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 1-(6-хлор-2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 1-(6-хлор-2-тіофен-2-ілхінолін-7-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 1-(6-хлор-2-феноксихінолін-7-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 [7-(8-аміно-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-1-іл)-6-хлорхінолін-2-іл]феніламін;
 3-циклобутил-1-(8-фтор-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 3-циклобутил-1-(8-фтор-2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 3-циклобутил-1-(8-фтор-2-тіофен-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 3-циклобутил-1-(8-фтор-2-феноксихінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 [7-(8-аміно-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-1-іл)-8-фторхінолін-2-іл]феніламін;
 3-циклобутил-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 3-циклобутил-1-(4-метил-2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 3-циклобутил-1-(4-метил-2-тіофен-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 [7-(8-аміно-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-1-іл)-4-метилхінолін-2-іл]феніламін;
 3-циклобутил-1-(4-метил-2-феноксихінолін-7-іл)імідазо[1,5-a]піразин-8-іамін;
 [7-(8-аміно-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-1-іл)-2-фенілхінолін-4-іл]метиламін;
 [7-(8-аміно-3-циклобутилімідазо[1,5-a]піразин-1-іл)-2-піридин-2-ілхінолін-4-іл]метиламін;

[illegible]

[illegible]

7-(4-амінометилциклогексил)-5-(6-хлор-2-феноксифінолін-7-іл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іламін;

[illegible]

[illegible]

кислоти;

транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбоновая кислота;

метиламід транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти;

транс-{4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил}метанол;

транс-2-{4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексилметил}ізоіндол-1,3-діон;

транс-3-(4-амінометилциклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін;

3-(3-азетидин-1-ілметилциклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін і

{3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанол.

Якщо не зазначено інше, зв'язки частин позначуваної сполуки розташовуються в крайній праворуч цитованій частині. Це означає, що назва замісника починається з кінцевої частини, триває з будь-якими містчковими частинами і закінчується зв'язувальною частиною. Наприклад, гетарилтіо₁-алкіл має гетероарильну групу, зв'язану через сірку тіогрупи з C₁-алкілом, що зв'язується з хімічними групами, які несуть замісник.

Застосовуваний у даному описі термін, наприклад, «C₀-алкіл» використовують для позначення алкілу, який має 0-4 вуглецю, тобто 0, 1, 2, 3 або 4 вуглеці в лінійній або розгалуженій конфігурації. Алкіл, що не має вуглецю, являє собою водень, коли алкіл є кінцевою групою. Алкіл, що не має вуглецю, являє собою прямий зв'язок, коли алкіл є містчковою (зв'язувальною) групою. Далі, C₀алкіл включає зв'язок, здатний до заміщення, тобто, наприклад, -X-Y-Z являє собою -C(O)-C₂₋₄алкіл, коли X являє собою C₀алкіл, Y являє собою C₀алкіл, і Z являє собою C(O)-C₂₋₄алкіл.

У всіх варіантах здійснення даного винаходу термін «алкіл» включає алкільні групи як з розгалуженим, так і з лінійним ланцюгом. Типові алкільні групи являють собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, н-гексил, н-гептил, ізооктил, ноніл, децил, ундецил, додецил, тетрадецил, гексадецил, октадецил, ейкозил тощо.

Термін «галоген» стосується фтору, хлору, броду або йоду.

Термін «галогеналкіл» стосується алкільної групи, заміщеної однією або більше групами галогену, наприклад, хлорметилу, 2-бромметилу, 3-йодпропілу, трифторметилу, перфторпропілу, 8-хлорнонілу тощо.

Термін «ацил» стосується структури -C(=O)-R, де R являє собою звичайно змінну-замісник, такий як, наприклад, R¹, описаний вище. Приклади включають, але не обмежуються ними, (бі)(цикло)алкілкету, (цикло)алкенілкету, алкінілкету, арилкету, гетарилкету, гетероциклілкету, гетеробіциклоалкілкету, спіроалкілкету.

Якщо не зазначено інше, термін «циклоалкіл» стосується циклічної аліфатичної кільцевої структури з 3-8 вуглеців, необов'язково заміщеної, наприклад, алкілом, гідрокси, оксо і галогеном, таким як циклопропіл, метилциклопропіл, циклобутил, циклопентил, 2-гідроксициклопентил, циклогексил, 4-хлорциклогексил, циклогептил, циклооктил тощо.

Термін «біциклоалкіл» стосується структури, що складається із двох циклоалкільних частин, які мають два або більше атоми спільно. Якщо циклоалкільні частини мають спільно точно два атоми, вони, як вважається, є «конденсованими». Приклади включають, але не обмежуються ними, біцикло[3.1.0]гексил, пергідронафтил тощо. Якщо циклоалкільні частини мають спільно більше двох атомів, вони, як вважається, є «сполученими містком». Приклади включають, але не обмежуються ними, біцикло[2.2.1]гептил («норборніл»), біцикло[2.2.2]октил тощо.

Термін «спіроалкіл» стосується структури, що складається із двох циклоалкільних частин, які мають рівно один спільний атом. Приклади включають, але не обмежуються ними, спіро[4.5]децил, спіро[2.3]гексил тощо.

Термін «гетеробіциклоалкіл» стосується біциклоалкільної структури, у якій щонайменше один вуглецевий атом замінений гетероатомом, незалежно вибраним з кисню, азоту і сірки.

Термін «гетероспіроалкіл» стосується спіроалкільної структури, де щонайменше один вуглецевий атом замінений гетероатомом, незалежно вибраним з кисню, азоту і сірки.

Термін «алкілкарбонілоксалкіл» стосується складноефірної частини, наприклад, ацетоксиметилу, н-бутирилоксіетилу тощо.

Термін «алкінілкарбоніл» стосується алкінілкету функціональної групи, наприклад, пропіноїлу тощо.

Термін «гідроксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної однією або більше гідроксильними групами, наприклад, гідроксиметилу, 2,3-дигідроксибутилу тощо.

Термін «алкілсульфоніалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної алкілсульфонільною частиною, наприклад, мезилметилу, ізопропілсульфонілетилу тощо.

Термін «алкілсульфоніл» стосується сульфонільної частини, заміщеної алкільною групою, наприклад, мезилу, н-пропілсульфонілу тощо.

Термін «ацетиламіноалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної амідною частиною, наприклад, ацетиламінометилу тощо.

Термін «ацетиламіноалкеніл» стосується алкенільної групи, заміщеної амідною частиною, наприклад, 2-(ацетиламіно)вінілу тощо.

Термін «алкеніл» стосується ненасиченої вуглеводневої групи етиленового ряду із прямим або розгалуженим ланцюгом, який має 1 або 2 етиленові зв'язки, наприклад, вінілу, алілу, 1-бутенілу, 2-бутенілу, ізопропенілу, 2-пентенілу тощо.

Термін «галогеналкеніл» стосується алкенільної групи, заміщеної однією або більше галогеновими групами.

Якщо не зазначено інше, термін «циклоалкеніл» стосується циклічної аліфатичної 3-8-членної кільцевої структури, необов'язково заміщеної алкілом, гідрокси і галогеном, що має 1 або 2 етиленові зв'язки, такої як метилциклопропеніл, трифторметилциклопропеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, 1,4-циклогексадієніл тощо.

Термін «алкініл» стосується ненасиченої вуглеводневої групи із прямим або розгалуженим ланцюгом, що має щонайменше один ацетиленовий зв'язок, наприклад, етиніл, пропаргіл тощо.

Термін, «галогеналкініл» стосується алкінільної групи, заміщеної однією або більше незалежними

групами галогену.

Термін «алкілкарбоніл» стосується алкілкетонів функціональної групи, наприклад, ацетилу, н-бутирилу тощо.

Термін «алкенілкарбоніл» стосується алкенілкетонів функціональної групи, наприклад, пропеноїлу тощо.

Термін «арил» стосується фенілу або нафтилу, які можуть бути необов'язково заміщені. Приклади арилу включають, але не обмежуються ними, феніл, 4-хлорфеніл, 4-фторфеніл, 4-бромфеніл, 3-нітрофеніл, 2-метоксифеніл, 2-метилфеніл, 3-метилфеніл, 4-метилфеніл, 4-етилфеніл, 2-метил-3-метоксифеніл, 2,4-дибромфеніл, 3,5-дифторфеніл, 3,5-диметилфеніл, 2,4,6-трихлорфеніл, 4-метоксифеніл, нафтил, 2-хлорнафтил, 2,4-диметоксифеніл, 4-(трифторметил)феніл і 2-йод-4-метилфеніл.

Терміни «гетероарил» або «гетарил», або «гетероар-», або «гетар-» стосуються заміщеного або незаміщеного 5- або 6-членного ненасиченого кільця, що містить один, два, три або чотири незалежно вибраних гетероатомів, переважно один або два гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, азоту і сірки, або біциклічної ненасиченої кільцевої системи, що містить до 10 атомів, включаючи щонайменше один гетероатом, вибраний з кисню, азоту і сірки. Приклади гетарилів включають, але не обмежуються ними, 2-, 3- або 4-піридиніл, піразиніл, 2-, 4- або 5-піримідиніл, піридазиніл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, 2- або 3-тієніл, 2- або 3-фурил, піроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, хіноліл, ізохіноліл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензофураніл і бензотієніл. Гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщене одним або більше замісниками.

Терміни «арил-алкіл», або «арилалкіл», або «аралкіл» використовуються для опису групи, у якій алкільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює місточкову частину з кінцевим арилом, визначеним вище, арил-алкільної частини. Приклади арил-алкільних груп включають, але не обмежуються ними, необов'язково заміщений бензил, фенетил, фенпропіл і фенбутил, такі як 4-хлорбензил, 2,4-дибромбензил, 2-метилбензил, 2-(3-фторфеніл)етил, 2-(4-метилфеніл)етил, 2-(4-(трифторметил)феніл)етил, 2-(2-метоксифеніл)етил, 2-(3-нітрофеніл)етил, 2-(2,4-дихлорфеніл)етил, 2-(3,5-диметоксифеніл)етил, 3-фенілпропіл, 3-(3-хлорфеніл)пропіл, 3-(2-метилфеніл)пропіл, 3-(4-метоксифеніл)пропіл, 3-(4-(трифторметил)феніл)пропіл, 3-(2,4-дихлорфеніл)пропіл, 4-фенілбутил, 4-(4-хлорфеніл)бутил, 4-(2-(метилфеніл)бутил, 4-(2,4-дихлорфеніл)бутил, 4-(2-метоксифеніл)бутил і 10-фенілдецил.

Терміни «арилциклоалкіл» або «арилциклоалкіл» використовують для опису групи, у якій кінцева арильна група приєднана до циклоалкільної групи, наприклад, фенілциклопентилу тощо.

Терміни «арил-алкеніл» або «арилалкеніл», або «аралкеніл» використовують для опису групи, у якій алкенільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює місточкову частину аралкенільної частини з кінцевою арильною частиною, як визначено вище, наприклад, стирилу (2-фенілвінілу), фенпропенілу тощо.

Терміни «арил-алкініл» або «арилалкініл», або «аралкініл» використовують для опису групи, у якій алкінільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює місточкову частину арил-алкінільної частини з кінцевою арильною частиною, як визначено вище, наприклад, 3-феніл-1-пропінілу тощо.

Терміни «арил-окси», або «арилокси», або «арокси» використовують для опису кінцевої арильної групи, приєднаної до місточкового атома кисню. Типові арил-окси групи включають фенокси, 3,4-дихлорфенокси тощо.

Терміни «арил-оксіалкіл» або «арилоксіалкіл», або «ароксіалкіл» використовують для опису групи, у якій алкільна група заміщена кінцевою арил-оксигрупою, наприклад, пентафторфеноксиметилу тощо.

Термін «гетероциклоалкеніл» стосується циклоалкенільної структури, у якій щонайменше один вуглецевий атом замінений гетероатомом, вибраним з кисню, азоту і сірки.

Терміни «гетарил-окси» або «гетероарил-окси», або «гетарилокси», або «гетарокси», або «гетероарокси» використовують для опису кінцевої гетарильної групи, приєднаної до місточкового атома кисню. Типові гетарил-оксигрупи включають 4,6-диметоксипіримідин-2-ілокси тощо.

Терміни «гетарилалкіл» або «гетероарилалкіл», або «гетарил-алкіл», або «гетероарил-алкіл», або «гетаралкіл», або «гетероаралкіл» використовують для опису групи, у якій алкільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює місточкову частину гетероаралкільної частини з кінцевою гетероарильною частиною, як визначено вище, наприклад, 3-фурилметилу, тенілу, фурфурилу тощо.

Терміни «гетарилалкеніл» або «гетероарилалкеніл», або «гетарил-алкеніл», або «гетероарил-алкеніл», або «гетаралкеніл», або «гетероаралкеніл» використовують для опису групи, у якій алкенільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює місточкову частину гетероаралкенільної частини з кінцевою гетероарильною частиною, як визначено вище, наприклад, 3-(4-піридил)-1-пропенілу.

Терміни «гетарилалкініл» або «гетероарилалкініл», або «гетарил-алкініл», або «гетероарил-алкініл», або «гетаралкініл», або «гетероаралкініл» використовують для опису групи, у якій алкінільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює місточкову частину гетероаралкінільної частини з гетероарильною частиною, як визначено вище, наприклад, 4-(2-тієніл)-1-бутинілу.

Термін «гетероцикліл» або «гетцикліл» стосується заміщеного або незаміщеного 4-, 5- або 6-членного насиченого або частково ненасиченого кільця, що містить один, два або три гетероатомів, переважно один або два гетероатомів, незалежно вибраних з кисню, азоту і сірки; або біциклічної кільцевої системи, що містить до 10 атомів, включаючи щонайменше один гетероатом, незалежно вибраний з кисню, азоту і сірки, де кільце, що містить гетероатом, є насиченим. Приклади гетероциклілів включають, але не обмежуються ними, тетрагідрофураніл, тетрагідрофурил, піролідиніл, піперидиніл, 4-піраніл, тетрагідропіраніл, тіоланіл, морфолініл, піперазиніл, діоксоланіл, діоксаніл, індолініл і 5-метил-6-хроманіл.

Терміни «гетероцикліалкіл» або «гетероцикліл-алкіл», або «гетцикліалкіл», або «гетцикліл-алкіл» використовують для опису групи, у якій алкільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює місточкову частину гетероцикліалкільної частини з кінцевою гетероциклільною частиною, як визначено вище, наприклад, 3-піперидинілметилу тощо.

Терміни «гетероцикліалкеніл» або «гетероцикліл-алкеніл», або «гетцикліалкеніл», або «гетцикліл-

алкеніл» використовують для опису групи, у якій алкенільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює містчкову частину гетероцикліалкенільної частини з кінцевою гетероциклільною частиною, як визначено вище, наприклад, 2-морфолініл-1-пропенілу тощо.

Терміни «гетероцикліалкініл» або «гетероцикліл-алкініл», або «гетцикліалкініл», або «гетцикліл-алкініл» використовують для опису групи, у якій алкінільний ланцюг може бути розгалуженим або лінійним ланцюгом, що утворює містчкову частину гетероцикліалкінільної частини з кінцевою гетероциклільною частиною, як визначено вище, наприклад, 2-піролідініл-1-бутинілу тощо.

Термін «карбоксилалкіл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до алкільних груп з розгалуженим або лінійним ланцюгом, як визначено вище.

Термін «карбоксилалкеніл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до алкенільних груп з розгалуженим або лінійним ланцюгом, як визначено вище.

Термін «карбоксилалкініл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до алкінільних груп з розгалуженим або лінійним ланцюгом, як визначено вище.

Термін «карбоксилциклоалкіл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклічної аліфатичної кільцевої структури, як визначено вище.

Термін «карбоксилциклоалкеніл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклічної аліфатичної кільцевої структури, що має етиленові зв'язки, як визначено вище.

Терміни «циклоалкілалкіл» або «циклоалкіл-алкіл» стосуються кінцевої циклоалкільної групи, як визначено вище, приєднаної до алкільної групи, наприклад, циклопропілметилу, циклогексилетилу тощо.

Терміни «циклоалкілалкеніл» або «циклоалкіл-алкеніл» стосуються кінцевої циклоалкільної групи, як визначено вище, приєднаної до алкенільної групи, наприклад, циклогексилвінілу, циклогептилалілу тощо.

Терміни «циклоалкілалкініл» або «циклоалкіл-алкініл» стосуються кінцевої циклоалкільної групи, як визначено вище, приєднаної до алкінільної групи, наприклад, циклопропілпропаргілу, 4-циклопентил-2-бутинілу тощо.

Терміни «циклоалкеніалкіл» або «циклоалкеніл-алкіл» стосуються кінцевої циклоалкенільної групи, як визначено вище, приєднаної до алкільної групи, наприклад, 2-(циклопентен-1-іл)етилу тощо.

Терміни «циклоалкеніалкеніл» або «циклоалкеніл-алкеніл» стосуються кінцевої циклоалкенільної групи, як визначено вище, приєднаної до алкенільної групи, наприклад, 1-(циклогексен-3-іл)алілу тощо.

Терміни «циклоалкеніалкініл» або «циклоалкеніл-алкініл» стосуються кінцевої циклоалкенільної групи, як визначено вище, приєднаної до алкінільної групи, наприклад, 1-(циклогексен-3-іл)пропаргілу тощо.

Термін «карбоксилциклоалкілалкіл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклоалкільної кільцевої частини циклоалкілалкільної групи, як визначено вище.

Термін «карбоксилциклоалкілалкеніл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклоалкільної кільцевої частини циклоалкілалкенільної групи, як визначено вище.

Термін «карбоксилциклоалкілалкініл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклоалкільної кільцевої частини циклоалкілалкінільної групи, як визначено вище.

Термін «карбоксилциклоалкеніалкіл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклоалкенільної кільцевої частини циклоалкеніалкільної групи, як визначено вище.

Термін «карбоксилциклоалкеніалкеніл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклоалкенільної кільцевої частини циклоалкеніалкенільної групи, як визначено вище.

Термін «карбоксилциклоалкеніалкініл» стосується кінцевої карбоксильної (-COOH) групи, приєднаної до циклоалкенільної кільцевої частини циклоалкеніалкінільної групи, як визначено вище.

Термін «алкокси» включає кінцеві алкільні групи як з розгалуженим, так і з лінійним ланцюгом, приєднані до містчкового атома кисню. Типові алкоксигрупи включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, трет-бутокси тощо.

Термін «галогеналкокси» стосується алкоксигрупи, заміщеної однією або більше групами галогену, наприклад, хлорметокси, трифторметокси, дифторметокси, перфторізобутокси тощо.

Термін «алкоксіалкоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної частиною алкокси, що у свою чергу заміщена другою частиною алкокси, наприклад, метоксиметоксиметилу, ізопропоксиметоксиетилу тощо.

Термін «алкілтіо» включає алкільні групи як з розгалуженим, так і з лінійним ланцюгом, приєднані до містчкового атома сірки, наприклад, метилтіо тощо.

Термін «галогеналкілтіо» стосується алкілтіогрупи, заміщеної однією або більше групами галогену, наприклад, трифторметилтіо тощо.

Термін «алкоксіалкіл» стосується алкільної групи, заміщеної алкоксигрупою, наприклад, ізопропоксиметилу тощо.

Термін «алкоксіалкеніл» стосується алкенільної групи, заміщеної алкоксигрупою, наприклад, 3-метоксіалілу тощо.

Термін «алкоксіалкініл» стосується алкінільної групи, заміщеної алкоксигрупою, наприклад, 3-метоксіпропаргілу.

Термін «алкоксикарбоніалкіл» стосується алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, заміщеним алкоксикарбонілом, наприклад, етоксикарбонілметилу, 2-(метоксикарбоніл)пропілу тощо.

Термін «алкоксикарбоніалкеніл» стосується алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним алкоксикарбонілом, наприклад, 4-(етоксикарбоніл)-2-бутенілу тощо.

Термін «алкоксикарбоніалкініл» стосується алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним алкоксикарбонілом, наприклад, 4-(етоксикарбоніл)-2-бутинілу тощо.

Термін «галогеналкоксіалкіл» стосується алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним галогеналкокси, наприклад, 2-хлоретоксиметилу, трифторметоксиметилу тощо.

Термін «галогеналкоксіалкеніл» стосується алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним галогеналкокси, наприклад, 4-(хлорметокси)-2-бутенілу тощо.

Термін «галогеналкоксіалкініл» стосується алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним галогеналкокси, наприклад, 4-(2-фторетокси)-2-бутинілу тощо.

Термін «алкілтіоалкіл» стосується алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним алкілтіогрупою, наприклад, метилтіометилу, 3-(ізобутилтіо)гептилу тощо.

Термін «алкілтіоалкеніл» стосується алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним алкілтіогрупою, наприклад, 4-(метилтіо)-2-бутенілу тощо.

Термін «алкілтіоалкініл» стосується алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеному алкілтіогрупою, наприклад, 4-(етилтіо)-2-бутинілу тощо.

Термін «галогеналкілтіоалкіл» стосується алкілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним галогеналкілтіогрупою, наприклад, 2-хлоретилтіометилу, трифторметилтіометилу тощо.

Термін «галогеналкілтіоалкеніл» стосується алкенілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним галогеналкілтіогрупою, наприклад, 4-(хлорметилтіо)-2-бутенілу тощо.

Термін «галогеналкілтіоалкініл» стосується алкінілу із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, заміщеним галогеналкілтіогрупою, наприклад, 4-(2-фторетилтіо)-2-бутинілу тощо.

Термін «діалкоксифосфорилалкіл» стосується двох алкоксигруп із прямим або розгалуженим ланцюгом, як визначено вище, приєднаних до п'ятивалентного атома фосфору, що містить оксозамісник, що у свою чергу приєднаний до алкілу, наприклад, діетоксифосфорилметилу тощо.

Фахівцеві в даній галузі зрозуміло, що «оксо» вимагає другого зв'язку від атома, до якого приєднаний оксо. Відповідно, зрозуміло, що оксо не може бути замісником на арильному або гетероарильному кільці.

Термін «олігомер» стосується полімеру з низькою молекулярною масою, чия середня величина молекулярної маси становить звичайно менш приблизно 5000 г/моль і чий ступінь полімеризації (середнє число мономерних одиниць, на ланцюг), вищий, ніж один і звичайно дорівнює або менше приблизно 50.

Описані сполуки можуть містити один або більше центрів асиметрії і можуть, таким чином, утворювати діастереомери і оптичні ізомери. Даний винахід включає всі такі можливі діастереомери, а також їх рацемічні суміші, їх по суті чисті розчинні енантіомери, всі можливі геометричні ізомери і їх фармацевтично прийнятні солі. Представлена вище формула I показана без визначення стереохімії в певних положеннях. Даний винахід включає всі стереомери формули I і їх фармацевтично прийнятні солі. Далі, включаються також суміші стереоізомерів, а також виділені конкретні ізомери. У процесі здійснення методів синтезу, застосовуваних для одержання таких сполук, або при застосуванні методів рацемізації або епімеризації, відомих фахівцям у даній галузі, продукти таких методів можуть бути сумішшю стереоізомерів.

Винахід також охоплює фармацевтичну композицію, що складається із сполуки формули I у поєднанні з фармацевтично прийнятним носієм.

Переважно, композиція включає фармацевтично прийнятний носій і нетоксичну, терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як описано вище (або її фармацевтично прийнятної солі).

Більше того, у межах цього переважного варіанта здійснення винахід охоплює фармацевтичну композицію для лікування захворювання шляхом інгібування кінази, що містить фармацевтично прийнятний носій і нетоксичну, терапевтично ефективну кількість сполуки формули I, як описано вище (або її фармацевтично прийнятну сіль).

Термін «фармацевтично прийнятні солі» стосується солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот. Коли сполука даного винаходу є кислотною, відповідна їй сіль може бути легко отримана з фармацевтично прийнятних, нетоксичних основ, включаючи неорганічні основи і органічні основи. Солі, похідні таких неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді (двовалентної і одновалентної), тривалентного заліза, двовалентного заліза, літію, магнію, марганцю (тривалентного і двовалентного), калію, натрію, цинку тощо. Особливо прийнятними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, що походять від фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, а також циклічних амінів і заміщених амінів, таких як існуючі в природі і синтезовані заміщені аміни. Інші фармацевтично прийнятні органічні нетоксичні основи, з яких можуть бути утворені солі, включають іонно-обмінні смоли, такі як, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, дітиламін, 2-дітиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, н-етилморфолін, н-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінні смоли, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін тощо.

Коли сполука даного винаходу є основною, відповідна їй сіль може бути легко отримана з фармацевтично прийнятних, нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Такі кислоти включають, наприклад, оцтову, бензолсульфову, бензойну, камфорсульфову, лимонну, етансульфову, мурашину, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, хлористоводневу, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, метансульфову, слизеву, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, бурштинову, сірчану, винну, п-толуолсульфову кислоту тощо. Найбільш прийнятними є лимонна, бромистоводнева, мурашина, хлористоводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти. Особливо прийнятними є мурашина і хлористоводнева кислоти.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять сполуку, представлену формулою I (або її фармацевтично прийнятну сіль), як активний інгредієнт, фармацевтично прийнятний носій і необов'язково інші терапевтичні інгредієнти або ад'юванти. Композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, місцевого і парентерального (включаючи підшкірного, внутрішньом'язового і внутрішньовенного) введення, хоча найбільш прийнятний шлях у будь-якому конкретному випадку буде залежати від конкретного хазяїна і природи і тяжкості станів, при яких буде вводитися активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції можуть бути прийнятним чином представлені в одиничній дозованій формі і отримані за допомогою кожного зі способів, добре відомих в галузі фармацевтики.

На практиці сполуки, представлені формулою I, або проліки, або метаболіт, або їх фармацевтично прийнятна сіль даного винаходу можуть бути об'єднані як активний інгредієнт при ретельному змішуванні з фармацевтичним носієм відповідно до загальноприйнятих способів готування фармацевтичних складів. Носій може приймати широку розмаїтість форм залежно від форми бажаного препарату для введення, наприклад, пероральної або парентеральної (включаючи внутрішньовенну). Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути присутніми як дискретні одиниці, що підходять для перорального введення, такі як капсули, облатки або таблетки, причому кожна містить попередньо визначену кількість активного інгредієнта. Далі, композиції можуть бути представлені у вигляді порошку, у вигляді гранул, у вигляді розчину, у вигляді суспензії у водній рідині, у вигляді неводної рідини, у вигляді емульсії масла у

воді або у вигляді рідкої емульсії вода в маслі. На додаток до звичайних дозованих форм, представлених вище, сполука, представлена формулою I, або її фармацевтично прийнятна сіль можуть також вводитися за допомогою методів контрольованого вивільнення і/або пристроїв для доставки. Композиції можуть бути отримані за допомогою кожного зі способів фармацевтики. Загалом, такі методи включають стадію об'єднання активного інгредієнта з носієм, що складається з одного або більше необхідних інгредієнтів. Загалом, композиції одержують за допомогою однорідного і ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або з тонко подрібненими твердими носіями, або з обома. Продукту можна потім легко надати форму бажаного вигляду.

Таким чином, фармацевтичні композиції даного винаходу можуть включати фармацевтично прийнятний носій і сполуку або фармацевтично прийнятну сіль формули I. Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі можуть також включатися у фармацевтичні композиції в поєднанні з однією або більше терапевтично активними сполуками.

Використовуваний фармацевтичний носій може бути, наприклад, твердим, рідким або газоподібним. Приклади твердих носіїв включають лактозу, білу глину, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, камедь, стеарат магнію і стеаринову кислоту. Прикладами рідких носіїв є цукровий сироп, арахісове масло, оливкова олія і вода. Приклади газоподібних носіїв включають діоксид вуглецю і азот.

При одержанні композицій для пероральної дозованої форми може бути використане будь-яке зручне фармацевтичне середовище. Наприклад, вода, гліколі, масла, спирти, флаворанти, консерванти, фарбувальні агенти тощо можуть бути використані для утворення пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, еліксири і розчини; у той час як носії, такі як крохмалі, цукри, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, лубриканти, зв'язувальні агенти, дезінтегратори тощо можуть бути використані для утворення пероральних твердих препаратів, таких як порошки, капсули і таблетки. Через легкість їх введення таблетки і капсули є переважними пероральними дозованими формами, відповідно до чого використовують тверді фармацевтичні носії. Таблетки можуть бути необов'язково покриті за допомогою стандартних водних і неводних способів.

Таблетка, що містить композицію даного винаходу, може бути отримана за допомогою пресування або формування, необов'язково з одним або більше додатковими інгредієнтами або ад'ювантами. Спресовані таблетки можуть бути виготовлені за допомогою пресування в прийнятному пристрої активного інгредієнта у вільно текучій формі, такої як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі сполучним, лубрикантом, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергуючим агентом. Формовані таблетки можуть бути виготовлені за допомогою формування в прийнятному пристрої суміші порошокподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. Кожна таблетка переважно містить приблизно від 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта і кожна облатка або капсула переважно містить приблизно від 0,05мг до приблизно 5г активного інгредієнта.

Наприклад, композиція, призначена для перорального введення людині, може містити приблизно від 0,5мг до приблизно 5г активного агента, складеного з відповідною і прийнятною кількістю матеріалу носія, що може варіювати приблизно від 5 до 95 відсотків від всієї композиції. Одиничні дозовані форми звичайно містять приблизно від 1мг до приблизно 2г активного інгредієнта, звичайно 25мг, 50мг, 100мг, 200мг, 300мг, 400мг, 500мг, 600мг, 800мг або 1000мг.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, що підходять для парентерального введення, можуть бути отримані у вигляді розчинів або суспензій активних сполук у воді. Може бути включена прийнятна поверхнево-активна речовина, така як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза. Дисперсії можуть бути також отримані в гліцерині, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах у маслах. Далі, може бути включений консервант для запобігання небажаного росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, що підходять для застосування у вигляді ін'єкцій, включають стерильні водні розчини або дисперсії. Більше того, композиції можуть бути у формі стерильних порошоків для готування безпосередньо перед введенням таких стерильних розчинів або дисперсій для ін'єкцій. У всіх випадках кінцева форма для ін'єкції повинна бути стерильною і повинна бути фактично текучою для легкого введення за допомогою шприца. Фармацевтичні композиції повинні бути стабільними в умовах виробництва і зберігання; таким чином, переважно повинні бути забезпечені від забруднюючої дії мікроорганізмів, таких як бактерії і гриби. Носій може являти собою середовище для розчинення або диспергування, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, поліетиленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), рослинні олії і їх прийнятні суміші.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути у формі, що підходить для місцевого застосування, такої як, наприклад, аерозоль, крем, мазь, лосьйон, опудрюючий засіб або тому подібне. Крім того, композиції можуть бути у формі, що підходить для застосування в пристроях для черезшкірного введення. Такі композиції можуть бути отримані при використанні сполуки, представленої формулою I, даного винаходу або її фармацевтично прийнятної солі за допомогою загальноприйнятих способів переробки. Як приклад, крем або мазь одержують за допомогою змішування гідрофільного матеріалу і води разом із приблизно від 5мас.% до приблизно 10мас.% сполуки для одержання крему або мазі, що мають бажану консистенцію.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть бути у формі, що підходить для ректального введення, де носій є твердим. Переважно, щоб суміш утворювала одиничну дозу супозиторіїв. Прийнятні носії включають масло какао і інші матеріали, звичайно застосовувані в даній галузі. Супозиторії можуть бути легко утворені за допомогою первинного змішування композиції із розм'якшуваним(ними) або розплавлюваним(ними) носієм(ями) з наступним застиганням і доданням форми у формувальних формах.

На додаток до зазначеного вище інгредієнтам носія фармацевтичні композиції, описані вище, можуть включати як прийнятні один або більше додаткових інгредієнтів носія, таких як розріджувачі, буфери, флаворанти, зв'язувальні агенти, поверхнево-активні агенти, загущувачі, лубриканти, консерванти (включаючи антиоксиданти) тощо. Крім того, можуть бути включені інші ад'юванти для додання композиції ізотонічності із кров'ю передбачуваного пацієнта. Композиції, що містять сполуку, описану формулою I, або її фармацевтично прийнятну сіль, можуть бути також отримані в порошковій або рідкій концентрованій формі.

Звичайно рівні дозування близько приблизно від 0,01мг/кг до приблизно 150мг/кг ваги тіла на добу придатні для лікування зазначених вище станів або, альтернативно, приблизно від 0,5мг до приблизно 7г на пацієнта на добу. Наприклад, запалення, рак, псоріаз, алергію/астму, захворювання або стани імунної системи, захворювання або стани центральної нервової системи (ЦНС) можна ефективно лікувати за допомогою введення приблизно від 0,01 до 50мг сполуки на кілограм маси тіла на добу або, альтернативно, приблизно від 0,5мг до приблизно 3,5г на пацієнта на добу.

Зрозуміло, однак, що конкретний рівень дозування для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від різноманітних факторів, включаючи вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, шлях введення, швидкість виведення, поєднання ліків і тяжкість конкретного захворювання, що піддається лікуванню.

Біологічні тести

Ефективність прикладів сполук винаходу формули I як інгібіторів рецептора інсуліноподібного фактора росту (IGF-1R) продемонстрована і підтверджена за допомогою ряду фармакологічних тестів *in vitro*. Наступні тести і відповідні їм методи можуть бути здійснені із сполуками за винаходом. Активність, якою володіють сполуки формули I може бути продемонстрована *in vivo*.

Тирозинкіназний тест *in vitro*

Інгібування IGF-1R сполукою формули I може бути показане в тирозинкіназному тесті із застосуванням очищеного злитого білка GST, що містить цитоплазматичний кіназний домен IGF-1R людини, експресованого в клітинах Sf9. Цей тест виконують у кінцевому об'ємі 90мкл, що містить 1-100нМ (залежно від специфічної активності) в 96-ямковому планшеті Immulon-4 (Thermo Labsystems), попередньо покритому 1мкг/ямку субстратом poly-glu-tyr (відношення 4:1) у кіназному буфері (50мМ Hepes, pH 7,4, 125мМ NaCl, 24мМ MgCl₂, 1мМ MnCl₂, 1% гліцерин, 200мкМ Na₃VO₄ і 2мМ DTT). Ферментативну реакцію ініціюють додаванням АТФ у кінцевій концентрації 100мкМ. Після інкубації при кімнатній температурі протягом 30хв. планшети промивають забуференим фізіологічним розчином з 2мМ імідазолу і з 0,02% Твін-20. Потім планшети інкубують з мишачим моноклональним антитілом pY-20 проти фосфотирозину, кон'югованим з пероксидазою хрому (HRP) (Calbiochem), у концентрації 167нг/мл, розведеному в забуференому фосфатом фізіологічному розчині (PBS), що містить 3% бичачий сироватковий альбумін (BSA), 0,5% Твін-20 і 200мкМ Na₃VO₄, протягом 2 годин при кімнатній температурі. Після промивань 3x250мкл зв'язане антитіло проти фосфотирозину визначали шляхом інкубації з 100мкл/ямку ABTS (Kirkegaard & Perry Labs, Inc.) протягом 30хв. при кімнатній температурі. Реакцію зупиняли додаванням 100мкг/ямку 1% SDS-Na, і залежний від фосфотирозину сигнал вимірювали на планшет-рідері при 405/490нм.

Для всіх сполук прикладів показане інгібування IGF-1R. Наступні сполуки прикладів показали ефективність і активність інгібування IGF-1R у біохімічному тесті з величинами IC₅₀ від менше 50мкМ до менше 50нМ. Переважно, величина IC₅₀ становить менше 5мкМ. Переважно величина IC₅₀ становить менше 1мкМ. Більш переважно величина IC₅₀ становить менше 200нМ. Навіть більш переважно величина IC₅₀ становить менше 100нМ. Ще більш переважно величина IC₅₀ становить менше 50нМ.

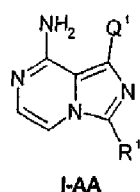
Найбільш переважні сполуки прикладів селективні відносно IGF-1R.

Тест на аутофосфотирозин на основі клітин

Клітини NIH 3T3, стабільно експресуючі повнорозмірний IGF-1R людини, висівали в кількості 1x10⁴ клітин/ямку в 0,1мл мінімального основного середовища Дульбеко (DMEM) з додаванням 10% фетальної сироватки теляти (FCS) на ямку в 96-ямковій планшети. На 2 день середовище заміняли на мінімальне середовище (DMEM, що містить 0,5% FCS) на 2 години і сполуку розводили в 100% диметилсульфоксиді (ДМСО), додавали до клітин у шести кінцевих концентраціях у двох паралельних пробах (20, 6,6, 2,2, 0,74, 0,25 і 0,082М) і інкубували при 37°C протягом додаткових 2 годин. Після додавання рекомбінантного IGF-1 людини (100нг/мл) при 37°C протягом 15хв. середовище потім видалляли і клітини промивали один раз PBS (забуференим фосфатом фізіологічним розчином) потім лізували холодним буфером TGH (1% тритон-100, 10% гліцерин, 50мМ HEPES [pH 7,4]) з додаванням 150мМ NaCl, 1,5мМ MgCl₂, 1мМ EDTA і свіжих інгібіторів протеаз і фосфатаз [10мкг/мл леупептину, 25мкг/мл апротиніну, 1мМ фенілметилсульфонілфториду (PMSF) і 200мкМ Na₃VO₄]. Лізати клітин переносили в 96-ямковий планшет microlite2 (Corning CoStar #3922), покритий 10нг/ямку антитілом проти IGF-1R (Calbiochem, Cat#GR31L), і інкубували при 4°C протягом ночі. Після відмивання буфером TGH планшети інкубували з мишачим моноклональним антитілом pY-20 проти фосфотирозину, кон'югованим з пероксидазою хрому (HRP), протягом 2 годин при кімнатній температурі. Аутофосфотирозин потім визначали при додаванні субстрату з максимальною чутливістю Super Signal ELISA Femto Maximum Sensitivity Substrate (Pierce) і хемолюмінесценцію зчитували на лічильнику WallacVictor² 1420 Multilabel Counter. Криві IC₅₀ наносили із застосуванням програми ExcelFit.

Для переважних сполук прикладів показане інгібування IGF-1R у тесті на основі клітин. Наступні сполуки прикладів показали ефективність і активність інгібування IGF-1R з величинами IC₅₀ менше 50мкМ із селективністю стосовно рецептора інсуліну, як очікувалося, але без обмеження, у діапазоні 1-30 разів. Переважно, величина IC₅₀ становить менше 5мкМ. Більш переважно величина IC₅₀ становить менше 1мкМ. Навіть більш переважно величина IC₅₀ становить менше 200нМ. Тести на аутофосфотирозин рецептора інсуліну здійснювали по суті як описано вище для тестів для IGF-1R на основі клітин, але використовували інсулін (10нм) як активуючий ліганд і антитіло проти рецептора інсуліну як захоплююче антитіло з використанням Her2 клітин, експресуючих ендогенний рецептор інсуліну людини.

Сполука формули I-AA відповідає сполуці формули I, де X₁ і X₂ означає CH, X₃ і X₅ означає N і X₄, X₆ і X₇ означає C:



Експериментальна частина

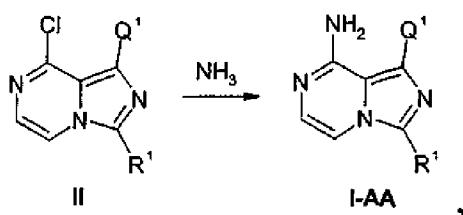
Схеми 1-43, приклади і проміжні продукти служать для демонстрації як синтезувати сполуки даного винаходу, але ніяким чином не обмежують винахід. Крім того, використані наступні скорочення: Me - для метилу, Et - для етилу, ⁱPr або ⁱPr - для ізопропілу, n-Bu - для н-бутилу, t-Bu - для трет-бутилу, Ac - для ацетилу, Ph - для фенілу, 4Cl-Ph або (4Cl)Ph - для 4-хлорфенілу, 4Me-Ph або (4Me)Ph - для 4-метилфенілу, (p-CH₃O)Ph - для п-метоксифенілу, (p-NO₂)Ph - для п-нітрофенілу, 4Br-Ph або (4Br)Ph - для 4-бромфенілу, 2-CF₃-Ph або (2CF₃)Ph - для 2-трифторметилфенілу, DMAP - для 4-(диметиламіно)піридину, DCC - для 1,3-дициклогексилкарбодііміду, EDC - для гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, HOBT - для 1-гідроксibenзотриазолу, HOAt - для 1-гідроксі-7-азабензотриазолу, TMP - для тетраметилпіперидину, n-BuLi - для н-бутиллітію, CDI - для 1,1'-карбонілдіімідазолу, DEAD - для діетилазодикарбоксилату, PS-PPh₃ - для полістиролтрифенілфосфіну, DIEA - для діізопропілетиламіну, DIAD - для діізопропілазодикарбоксилату, DBAD для ди-трет-бутилазодикарбоксилату, ВЕФХ - для вискоєфективної флеш-хроматографії, кт або КТ - для кімнатної температури, хв. - для хвилини, год. - для години, Вп - для бензилу і LAN - для гідриду алюмолітію.

Відповідно, наступними є сполуки, які придатні як проміжні сполуки при одержанні сполук прикладів, інгібуючих IGF-1R.

Сполуки формули I даного винаходу і проміжні сполуки, використовувані в синтезі сполук даного винаходу, одержували відповідно до таких способів. Спосіб А застосовували при одержанні сполук формули I-AA, як показано нижче на схемі 1:

Спосіб А

Схема 1

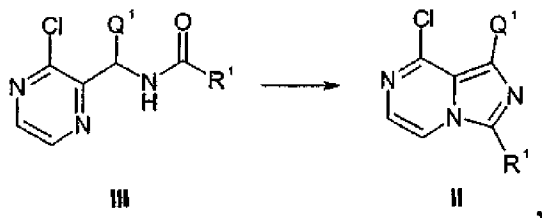


де Q¹ і R¹ є такими, як визначено вище для сполуки формули I.

При конкретному одержанні сполук формули I-AA, сполуку формули II піддавали реакції з аміаком у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважними розчинниками були ізопропанол і суміш ТГФ і ізопропанолу. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі приблизно від 80°C до 120°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали в запаяній реакційній посудині, такій як, але, не обмежуючись нею, товстостінна скляна реакційна колба або апарат під тиском Парра з нержавіючої сталі. Переважно використовували надлишкову кількість реагенту, аміаку.

Сполуки формули II схеми 1 одержували, як показано нижче на схемі 2.

Схема 2

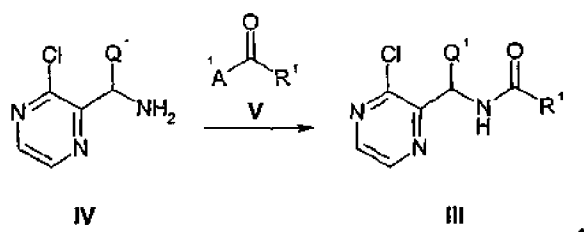


де Q¹ і R¹ є такими, як визначено вище для сполуки формули I.

При конкретному одержанні сполуки формули II проміжну сполуку формули II обробляли POCl₃ у прийнятному розчиннику при прийнятній температурі реакції. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; ацетонітрил; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників або розчинник не використовували. Переважні розчинники включали метиленхлорид і ацетонітрил. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі приблизно від 20°C до 95°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більше високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули III схеми 2 одержували, як показано нижче на схемі 3:

Схема 3

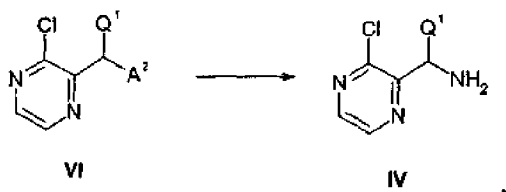


де Q^1 і R^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A^1 означає OH, алкокси або відхідну групу, таку як хлор або імідазол.

При конкретному одержанні сполуки формули III сполуку формули IV і сполуку формули V піддавали реакції в прийнятних умовах сполучення амідів. Прийнятні умови включають, але не обмежуються ними, обробку сполук формули IV і V (де A^1 означає OH) агентами сполучення, такими як DCC або EDC у сполученні з DMAP, HOBT, HO At тощо. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважні розчинники являли собою метиленхлорид і ДМФА. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від 0°C до 80°C . Переважно, реакцію здійснювати приблизно при кімнатній температурі. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Альтернативно, сполуки формули IV і V (де A^1 означає F, Cl, Br, I) піддавали реакції з основами, такими як триетиламін або етилдїізопропіламін тощо в поєднанні з DMAP тощо. Прийнятні розчинники для застосування в даному способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником був метиленхлорид. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -20°C до 40°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 0°C і 25°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості сполук формули IV і V (де A^1 означає F, Cl, Br, I) і основи і субстехіометричні кількості DMAP, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Додатково, інші прийнятні умови реакції для перетворення сполуки формули IV у сполуку формули II можна знайти в Larock, R.C. в Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed; Wiley and Sons: New York, 1999, pp. 1941-1949.

Сполуки формули IV схеми 3 одержували, як показано нижче на схемі 4:

Схема 4

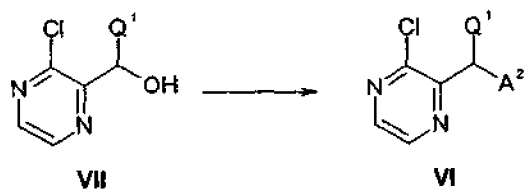


де Q^1 є таким, як визначено вище для сполуки формули I і A^2 означає фталімідо або N^3 .

При конкретному одержанні сполуки формули IV сполуку формули VI піддають реакції в прийнятних реакційних умовах у прийнятному розчиннику. Коли A означає фталімідо, прийнятні умови включають обробку сполуки формули VI гіdraзином у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид; спиртові розчинники, такі як метанол і етанол. Якщо бажано, можуть бути використані суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою етанол. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від 0°C до 80°C . Переважно, реакцію здійснювати приблизно при 22°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. При перетворенні сполуки формули VI в IV, якщо A^2 означає N_3 , фахівцям в даній галузі відомо, що можуть бути застосовані типові умови відновлення азиду, включаючи, але, не обмежуючись ними, PPh_3 і воду або гідрогенізування в присутності металевого каталізатора, такого як паладій.

Сполуки формули VI схеми 4 одержували, як показано нижче на схемі 5:

Схема 5

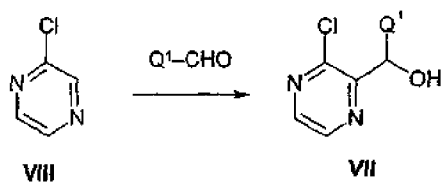


де Q¹ є таким, як визначено вище для сполуки формули I і A² означає фталімідо або N³.

При конкретному одержанні сполуки формули VI (де A² означає фталімідо) сполуку формули VII піддавали реакції із фталімідом у типових умовах Мітцунобі в прийнятному розчиннику в присутності прийнятних реагентів. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил (CH₃CN); хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ТГФ. Прийнятні реагенти для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, трифенілфосфін тощо і азодикарбоксилат (DIAD, DEAD, DBAD). Переважні реагенти являли собою трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін (PS-PPh₃) і DIAD. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від -78°C до 100°C. Переважно, реакцію здійснювати приблизно при 22°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Звичайно один еквівалент або невеликий надлишок, 1,1 еквівалента, трифенілфосфіну, DIAD і фталіміду використовували на еквівалент сполуки формули VII. Крім того, сполука формули VII може бути піддана реакції з Ts₂O, Ms₂O, Tf₂O, TsCl, MsCl або SOCl₂, де його гідроксигрупа перетворюється в відхідну групу, таку як його відповідний тозилат, мезилат, трифлат або галоген, такий як хлор, і потім його піддають реакції з еквівалентом аміну, таким як NH(Вос)₂, фталімід, фталімід калію або азид натрію. Перетворення еквівалентів аміну за допомогою відомих методів, таких як обробка в кислотних умовах (NH(Вос)₂) гіdraзином (фталімідом), як показано на схемі 4, або сумішшю трифенілфосфін/вода (азид), буде давати бажаний амін, як показано на схемі 4.

Сполуки формули VII схеми 5 одержували з альдегідів Q¹-CHO і 2-хлорпіразину VIII, як показано нижче на схемі 6:

Схема 6



де Q¹ є таким, як визначено вище для сполуки формули I.

При конкретному одержанні сполуки формули VII сполуку формули VIII піддавали реакції в прийнятних умовах реакції в прийнятному розчиннику із сполукою формули Q¹-CHO. Прийнятні умови включали, але не обмежувалися ними, обробку сполук формули VIII основою, такою як тетраметилпіперидид літію (Li-TMP), з наступною обробкою сполуками формули Q¹-CHO. Тетраметилпіперидид літію може бути отриманий взаємодією тетраметилпіперидину з н-бутиллітієм при -78°C і нагріванні до 0°C. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо. Якщо необхідно, можуть бути додані полярні розчинники, такі як гексаметилфосфорамід (HMPA), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)піримідинон (DMPU) тощо. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ТГФ. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від -80°C до 20°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від -78°C до 0°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули I даного винаходу і проміжні сполуки, застосовувані в синтезі сполук даного винаходу, одержували відповідно до таких способів. Спосіб AA застосовували при одержанні сполук формули I-AA із сполуки формули AAA, як показано нижче на схемі 7:

Спосіб AA:

$$\text{I-AAA} \xrightarrow{\text{Q}^1\text{-B(OR)}_2} \text{I-AA}$$

Сполуки формули I-AAA схеми 7 одержували, як показано нижче на схемі 8.

Clc1nc2nc(R1)cnc2n1A11
 $\xrightarrow{\text{NH}_3}$
Nc1nc2nc(R1)cnc2n1A11

II-Z
I-AAA

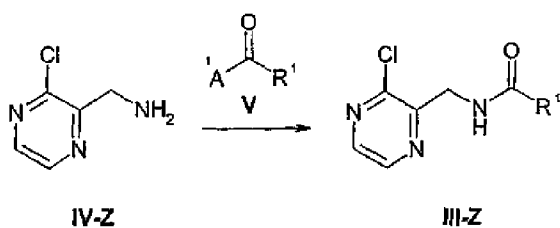
Сполуки формули II-Z схеми 8 одержували, як показано нижче на схемі 9.

При конкретному одержанні сполуки формули II-Z проміжний продукт III-Z перетворювали в сполуку формули II-Z'. Проміжний продукт формули III-Z обробляли POCl_3 у прийнятному розчиннику при прийнятній температурі реакції. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; ацетонітрил; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ (CHCl_3). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників. Переважні розчинники включали метиленхлорид і

ацетонітрил. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 20°C до 95°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. При перетворенні сполуки формули III-Z в II'-Z використовували прийнятний галогенуючий агент, але, не обмежуючись ними, Br_2 , I , Cl_2 , N-хлорсукцинімід, N-бромсукцинімід або N-йодсукцинімід. Переважним галогенуючим агентом був N-йодсукцинімід. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ (CHCl_3). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ДМФА. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 40°C до 75°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули III-Z схеми 9 одержували, як показано нижче на схемі 10.

Схема 10

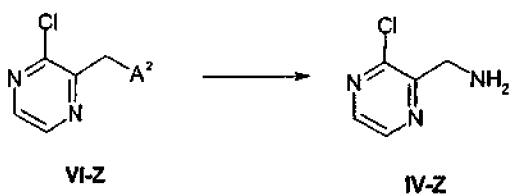


де R^1 є таким, як визначено вище для сполуки формули I і A означає OH, алкокси або відхідну групу, таку як хлор або імідазол.

При конкретному одержанні сполуки формули III-Z сполуку формули IV-Z і сполуку формули V піддавали реакції в прийнятних умовах сполучення аміду. Прийнятні умови включають, але не обмежуються ними, обробку сполук формули IV-Z і V (де A^1 означає OH) агентами сполучення, такими як DCC або EDC, у комбінації з DMAP, HOBT, HOAt тощо. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою метиленхлорид. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від 0°C до 80°C . Переважно, реакцію здійснювати приблизно при 22°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Додатково, якщо сполука формули IV-Z була сіплю або біс-сіплю, було потрібно і включалася прийнятна основа, така як діізопропілетиламін або триетиламін, але не обмежувалися ними. Альтернативно, сполуки формул IV-Z і V (де A^1 означає F, Cl, Br, I) піддавали реакції з основами, такими як триетиламін або етилдіізопропіламін тощо в поєднанні з DMAP тощо. Прийнятні розчинники для застосування в даному способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником був метиленхлорид. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -20°C до 40°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 0°C і 25°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості сполук формули IV-Z і V (де A^1 означає F, Cl, Br, I) і основи і субстехіометричні кількості DMAP, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Додатково, інші прийнятні умови реакції для перетворення аміну (сполуки формули IV-Z) в амід (сполуки формули III-Z) можна знайти в Larock, R.C. в Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp. 1941-1949.

Сполуки формули IV-Z схеми 10 одержували, як показано нижче на схемі 11:

Схема 11

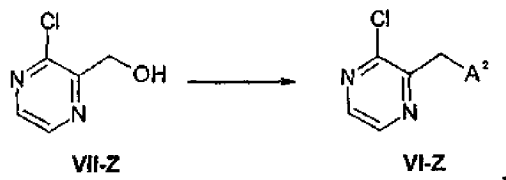


A² являє собою фталімідо або N³.

При конкретному одержанні сполуки формули IV-Z сполуку формули VI-Z піддають реакції в прийнятних реакційних умовах у прийнятному розчиннику. Коли A² означає фталімідо, прийнятні умови включають обробку сполуки формули VI-Z гіdraзином у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид; спиртові розчинники, такі як метанол і етанол. Якщо бажано, можуть бути використані суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою етанол. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від 0°C до 80°C. Переважно, реакцію здійснювати приблизно при 22°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули VI-Z схеми 11 одержували, як показано нижче на схемі 12:

Схема 12

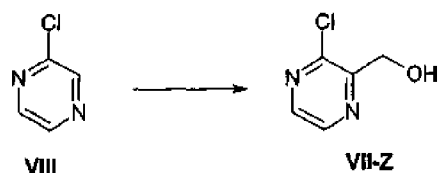


де A² означає фталімідо або N³.

При конкретному одержанні сполуки формули VI-Z (де A² означає фталімідо) сполуку формули VII-Z піддавали реакції із фталімідом у типових умовах Мітцунобі в прийнятному розчиннику в присутності прийнятних реагентів. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил (CH₃CN); хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ТГФ. Прийнятні реагенти для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, трифенілфосфін тощо і азодикарбоксилат (DIAD, DEAD, DBAD). Переважні реагенти являли собою трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін (PS-PPh₃) і DIAD. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від -78°C до 100°C. Переважно, реакцію здійснювати приблизно при 22°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Звичайно 1,0 або 1,1 еквівалента трифенілфосфіну, DIAD і фталіміду використовували на еквівалент сполуки формули VII-Z. Крім того, сполука формули VII-Z може бути піддана реакції з Ts₂O, Ms₂O, Tf₂O, TsCl, MsCl або SOCl₂, де її гідроксигрупа перетворюється у відповідну групу, таку як її відповідний тозилат, мезилат, трифлат або галоген, такий як хлор, і потім його піддають реакції з еквівалентом аміну, таким як NH(Boc)₂, фталімід, фталімід калію або азид натрію. Перетворення еквівалентів аміну за допомогою відомих методів, таких як обробка в кислотних умовах (NH(Boc)₂) гіdraзином (фталімідом), як показано на схемі 4, або сумішшю трифенілфосфіну/вода (азид), буде давати бажаний амін, як показано на схемі 4.

Сполуки формули VII-Z схеми 12 одержували з 2-хлорпіразину VIII, як показано нижче на схемі 13:

Схема 13



При конкретному одержанні сполуки формули VII-Z сполуку формули VIII піддавали реакції в прийнятних умовах реакції в прийнятному розчиннику. Прийнятні умови включали, але не обмежувалися ними, обробку сполук формули VIII основою, такою як тетраметилпіперидид літію (Li-TMP), з наступною обробкою реагентом, що містить карбонільний еквівалент, з наступною обробкою прийнятним відновлювальним агентом. Тетраметилпіперидид літію може бути отриманий взаємодією тетраметилпіперидину з n-бутиллітієм при -78°C і нагріванні до 0°C. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо. Якщо необхідно, можуть бути додані полярні розчинники, такі як гексаметилфосфорамід (НМФА), 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагідро-2(1H)піримідинон (DMPU) тощо. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ТГФ. Прийнятні реагенти, карбонільні еквіваленти, включають, але не обмежуються ними, формаміди, такі як ДМФА, або прийнятний хлорформіат, такий як метиловий або етиловий хлорформіат. Після додавання прийнятного реагенту, карбонільного еквівалента, якщо в реакційну суміш додають

полярний протонний розчинник, такий як, але, не обмежуючись ними, метанол або етанол, потім необхідна обробка прийнятним відновлювальним агентом, таким як боргідрид натрію. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від -80°C до 20°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від -78°C до 0°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуку формули $\text{X-Z}(\text{Q}^1\text{-CHO})$ схеми 6 одержували, як показано нижче на схемі 14:

Схема 14

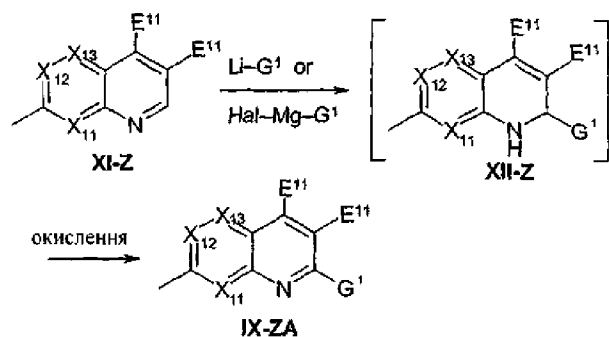


де Q^1 є таким, як визначено вище для сполуки формули I.

При конкретному одержанні сполуки формули $\text{X-Z}(\text{Q}^1\text{-CHO})$ сполуку формули $\text{IX-Z}(\text{Q}^1\text{-CH}_3)$ піддавали реакції з прийнятним окислювальним агентом у прийнятних умовах реакції. Прийнятні окислювальні агенти включали, але не обмежувалися ними, діоксид селену. Прийнятні умови реакції для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, нагрівання суміші діоксиду селену і сполук формули $\text{IX-Z}(\text{Q}^1\text{-CH}_3)$ у чистому вигляді або в прийнятному розчиннику, такому як, але, не обмежуючись ними, хлорбензол або сульфолан. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від 120°C до 180°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 150°C до 165°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували 1-1,5 еквівалентів діоксиду селену, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Альтернативно, сполуки формули $\text{IX-Z}(\text{Q}^1\text{-CH}_3)$ піддавали реакції спочатку з галогенуючим агентом і ініціатором радикалів у прийнятних умовах реакції в прийнятному розчиннику з одержанням сполуки формули $\text{Q}^1\text{-CH}_2\text{-Hal}$ (де Hal означає Cl або Br), що потім далі реагувала із ДМСО і основою в прийнятних умовах реакції з одержанням сполуки формули $\text{X-Z}(\text{Q}^1\text{-CHO})$. Прийнятні галогенуючі агенти включали, але не обмежувалися ними, бром, N-бромсукцинімід і хлор. Переважно використовували N-бромсукцинімід. Прийнятні ініціатори радикалів включали, але не обмежувалися ними, 2,2'-азобіс(ізообутиронітрил) (AIBN) і УФ світло. Переважно використовували AIBN. Переважно як розчинник на стадії галогенування використовували тетрахлорид вуглецю, хоча можуть бути додані інші галогенізовані розчинники. Галогенування може бути здійснене при температурі приблизно від 60°C до 100°C . Переважно, реакцію здійснювати приблизно при 80°C . Прийнятні основи включали, але не обмежувалися ними, гідрогенкарбонат натрію, дигідрогенкарбонат натрію, гідрогенфосфат динатрію і колідин. Переважно використовували гідрогенкарбонат натрію. Як розчинник переважно використовували ДМСО, хоча можуть бути додані інші розчинники. Друга стадія може бути здійснена при температурі приблизно від 40°C до 140°C . Переважно, реакцію здійснювати приблизно при 90°C . Додатково інші прийнятні умови реакції для перетворення $\text{Q}^1\text{-CH}_3$ в $\text{Q}^1\text{-CHO}$ можуть бути знайдені в Larock, R.C. в Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp. 1205-1207 and 1222-1224.

Сполуки формули IX-ZA (сполуки формули IX-Z , де X_{16} означає N , X_{14} і X_{15} означає C-E^{11} і $\text{X}_{11}\text{-X}_{13}$ означає N або C-E^{11}) схеми 14 одержували, як показано нижче на схемі 15:

Схема 15



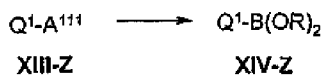
де Hal означає Cl , Br або I ; E^{11} і G^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I.

При конкретному одержанні сполуки формули IX-ZA сполуку формули XI-Z піддавали реакції спочатку з літіюорганічним агентом Li-G^1 або реагентом Грін'єра Hal-Mg-G^1 у прийнятному розчиннику з одержанням сполуки формули XII-Z , що потім далі піддавали реакції з окислювальним агентом у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для застосування на першій стадії зазначеного вище способу включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ТГФ. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від -60°C до 66°C . Переважно, реакцію здійснювати приблизно при температурі від 0°C до 25°C . Прийнятні окислювальні агенти включали, але не обмежувалися ними, повітря, сірку і 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон (DDQ). Переважними окислювальними агентами були повітря і DDQ. Прийнятні розчинники для цього способу включали, але не обмежувалися ними, складні ефіри, такі як етилацетат, прості ефіри, такі як ТГФ, ароматичні розчинники,

такі як толуол. Даний спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від 0°C до температури кипіння зі зворотним холодильником використовуюваного розчинника. Переважно, реакцію здійснювати приблизно при температурі від 20°C до 25°C. Альтернативно, сполуки формули XII-Z або суміш сполук формули XII-Z і IX-ZA прямо піддавали способу, описаному на схемі 14, з одержанням сполук формули X-Z(Q¹-CHO).

Сполуки формули XIV-Z(Q¹-B(OR)₂) схеми 7 одержували, як показано нижче на схемі 16:

Схема 16



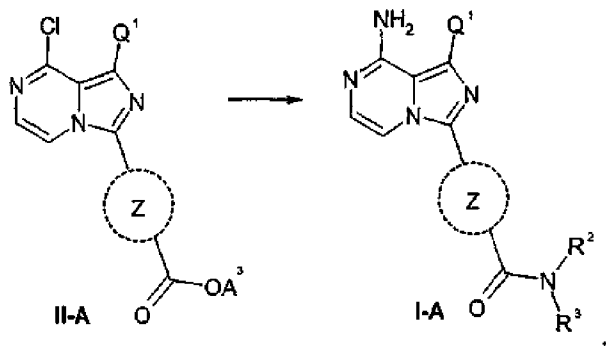
де Q¹ є таким, як визначено вище для сполуки формули I, A¹¹¹ означає OTf або галоген, такий як Cl, Br або I і B(OR)₂ означає прийнятну боронову кислоту/складний ефір.

При конкретному одержанні сполуки формули XIV-Z(Q¹-B(OR)₂), сполуку формули XIII-Z(Q¹-A¹¹¹) піддавали реакції з прийнятним металевим каталізатором і прийнятним боронізуючим агентом у прийнятних умовах реакції. Прийнятні агенти, металеві каталізатори, включали, але не обмежувалися ними, Pd(OAc)₂ у присутності хлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію. Прийнятні боронізуючі агенти включали, але не обмежувалися ними, біс(пінаcolato)дйборон. Прийнятні умови реакції для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, нагрівання суміші Pd(OAc)₂, хлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію, KOAc, і біс(пінакол)борану в прийнятному розчиннику, такому як, але, не обмежуючись ними, ТГФ. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від 20°C до 100°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 60°C до 80°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували 2-3 еквівалента KOAc, 1-1,5 еквівалента біс(пінакол)борану, 0,03-1 еквівалент Pd(OAc)₂ і 0,09-3 еквівалентів хлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолію, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Додатково, інші прийнятні умови реакції для перетворення Q¹-A¹¹¹ в Q¹-B(OR)₂, які включають різноманітні Q¹-A¹¹¹ або арил/гетероарилгалогени і різні умови, можуть бути знайдені в літературі (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 12(22), 4001; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13(18), 3059; Chemical Communications (Cambridge, UK), 2003, 23, 2924; Synthesis, 2002, 17, 2503; Angewandte Chemie, International Ed., 2002, 41(16), 3056; Journal of the American Chemical Society, 2002, 124(3), 390; Organic Letters, 2002, 4(4), 541; Tetrahedron, 2001, 57(49), 9813; Journal of Organic Chemistry, 2000, 65(1), 164; Journal of Organic Chemistry, 1997, 62(19), 6458; Journal of Organometallic Chemistry, 1983, 259(3), 269). У деяких випадках сполуки формул XIII-Z(Q¹-A¹¹¹) і XIV-Z(Q¹-B(OR)₂), комерційно доступні або можуть бути синтезовані відповідно до літературних способів. У випадках, коли вони недоступні, сполуки формул XIII-Z(Q¹-A¹¹¹) і XIV-Z(Q¹-B(OR)₂) синтезували способами, описаними в даному описі в експериментальній частині.

Як R¹, так і Q¹, в описаних в даному описі сполуках у деяких прикладах містять функціональні групи, з якими можна додатково маніпулювати. Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що така маніпуляція з функціональними групами може бути здійснена із ключовими проміжними сполуками або із сполуками на пізній стадії. Такі перетворення функціональних груп ілюструються на наступних схемах 17-27, а також в експериментальній частині, але вони ні яким чином не обмежують обсяг таких перетворень. Крім того, хімічні перетворення, представлені на схемах 17-27, можуть бути також застосовані до сполук I-AAA, II-Z і II-Z¹.

Сполуки формули I-A (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-CONR²R³) одержували, як показано нижче на схемі 17:

Схема 17



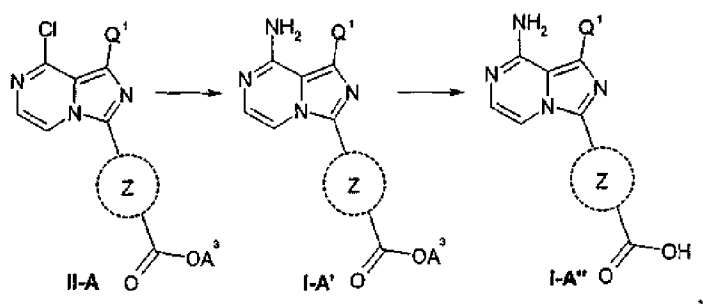
де Q¹, R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A означає водень або алкіл, такий як метил або етил.

При конкретному одержанні сполук формули I-A, де A³ означає алкіл і R² і R³ обидва є H, сполука формули II-A (сполука формули II, де R¹ означає Z-CO₂A³), взаємодія з аміаком у прийнятному розчиннику дає сполуку формули I-A. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ

(CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважними розчинниками були ізопропанол і суміш ізопропанол/ТГФ. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 80°C до 120°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Додатково, при конкретному одержанні сполуки формули I-A, сполуку формули II-A (де A³ є H) піддавали реакції з HNR²R³, потім з аміаком у прийнятному розчиннику. Коли A³ означає H, застосовували типові способи сполучення, як описано на схемі 3 (перетворення CO₂H в COCl шляхом обробки SOCl₂ або оксалілхлоридом з наступною взаємодією з HNR²R³ або обробка CO₂H і HNR²R³ EDC або DCC у сполученні з DMAP, НОВТ або HOAt тощо), для досягнення перетворення карбонової кислоти в амід. Коли A³ означає алкіл, такий як метил або етил, обробка складного ефіру A¹(NR²R³) давала перетворення CO₂A³ в CO(NR²R³). Наступна обробка аміаком давала сполуку формули I-A.

Сполуки формули I-A' (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-CO₂RA³) і I-A'' (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-CO₂H) одержували, як показано нижче на схемі 18:

Схема 18

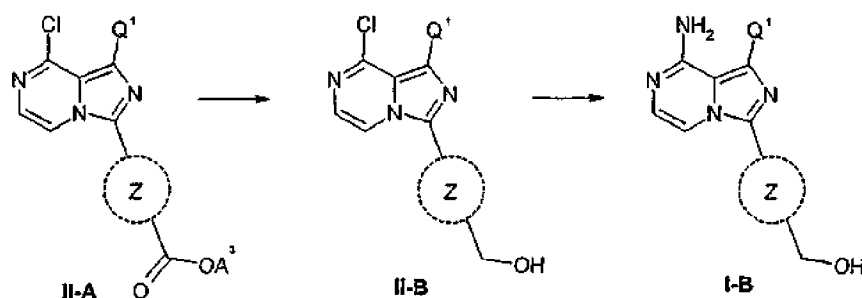


де Q¹ є такими, як визначено вище для сполук формули I і A³ означає алкіл, такий як метил або етил.

При конкретному одержанні сполуки формули I-A', сполуку формули II-A піддавали реакції з аміаком у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважними розчинниками був ізопропанол. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 100°C до 120°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. У більшості випадків реакції відбувалися в запаяній пробірці. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Звичайно використовували надлишок аміаку і за реакцією стежили для того, щоб переконатися, що не відбувається приєднання аміаку до ефірної частини в помітному ступені. Додатково при конкретному одержанні сполуки формули I-A', сполуку формули I-A' піддавали реакції у звичайних умовах сапоніфікації, таких як NaOH у суміші ТГФ/Н₂O/MeOH. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником була суміш ТГФ/Н₂O/MeOH. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від кімнатної температури до 60°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули II-B (сполуки формули II, де R¹ означає Z-CH₂OH) і I-B (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-CH₂OH) одержували, як показано нижче на схемі 19:

Схема 19

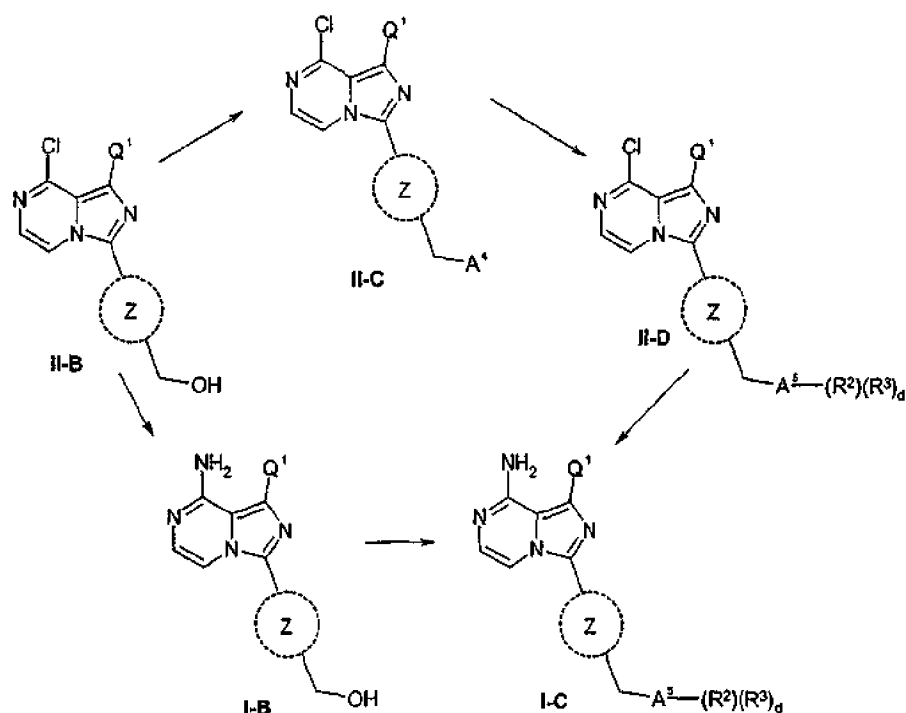


де Q^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A^3 означає водень або алкіл, такий як метил або етил.

При конкретному одержанні сполуки формули I-B, сполуку формули II-A обробляли прийнятним відновлювальним агентом, таким як гідрид алюмолітію, у прийнятному розчиннику, такому як ТГФ, з одержанням сполуки формули II-B. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ ($CHCl_3$). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників. Переважним розчинником був ТГФ. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від $-78^\circ C$ до $120^\circ C$. Переважно, реакцію здійснювали при температурі від $0^\circ C$ до $50^\circ C$. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Наступна обробка сполуки формули II-B в описаних вище умовах амонілізу (аміак в ізопропанолі в запаяній пробірці при $120^\circ C$) давала сполуку формули I-B.

Сполуки формули II-C (сполуки формули II, де R^1 означає $Z-CH_2A^4$), II-D (сполуки формули II, де R^1 означає $Z-CH_2A^5(R^2)(R^3)_d$), I-B (сполуки формули I-AA, де R^1 означає $Z-CH_2OH$) і I-C (сполуки формули I-AA, де R^1 означає $Z-CH_2A^5(R^2)(R^3)_d$) одержували, як показано нижче на схемі 20:

Схема 20

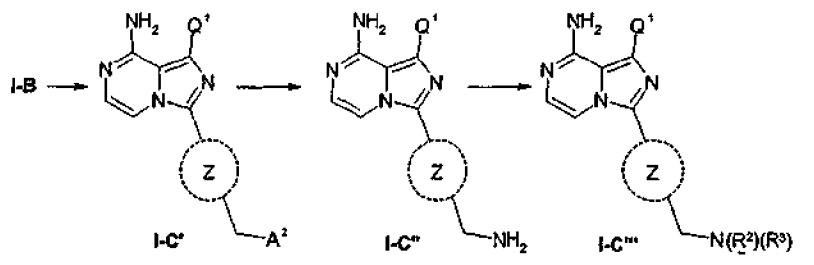


де Q^1 , R^2 і R^3 є такими, як визначено вище для сполуки формули I; A^4 означає прийнятну відхідну групу, таку як OTs, OMs, OTf або галоген, такий як хлор, бром, або йод; $d=0$ або 1 ; і A^5 означає N, O або S.

При конкретному одержанні сполуки формули I-C, гідроксигрупу сполуки формули II-B перетворювали в прийнятну відхідну групу, A^4 , таку як Cl або OTs, OMs або OTf, взаємодією з $SOCl_2$ або Ts_2O , Ms_2O або Tf_2O з одержанням сполуки формули II-C. Реакція сполуки формули II-C з $HA^5(R^2)(R^3)_d$ давала сполуку формули II-D. Наступна реакція сполуки формули II-D в описаних вище умовах амонілізу давала сполуку формули I-C. Додатково сполуку формули II-B перетворювали в сполуку формули I-B, як описано вище на схемі 19. Подальше перетворення сполуки формули I-B у сполуку формули I-C здійснювали, випливаючи описаним вище умовам перетворення сполуки формули II-B у сполуку формули II-C, і подальшим перетворенням сполуки формули II-C у сполуку формули II-D (у чистому перетворенні OH в $A^5(R^2)(R^3)_d$). Далі, сполука формули II-B може бути прямо перетворена в сполуку формули II-D обробкою сполуки формули II-B різними алкілюючими агентами або фенолами за допомогою реакції Мітцунобу з одержанням сполук формули II-D (сполук формули II, де R^1 означає $CH_2-Z-A^5(R^2)(R^3)_d$, де A^5 означає O, $d=0$ і R^2 означає алкіл або арил).

Сполуки формули I-C' (сполуки формули I-AA, де R^1 означає $Z-CH_2A^2$), I-C'' (сполуки формули I-AA, де R^1 означає $Z-CH_2-NH_2$) і I-C''' (сполуки формули I-AA, де R означає $Z-CH_2-N(R^2)(R^3)$) одержували, як показано нижче на схемі 21:

Схема 21

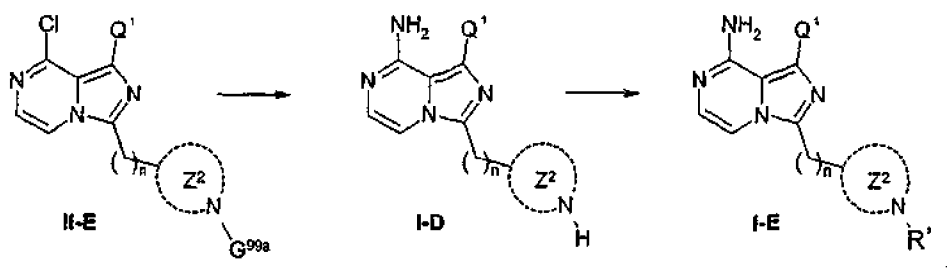


де Q¹, R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A² означає фталімідо або N₃.

При конкретному одержанні сполук формул I-C, I-C' і I-C'' гідроксигрупу сполуки формули I-B перетворювали в A², дотримуючись способів, описаних на схемі 5 для перетворення сполуки формули VII у сполуку формули VI. Реакція сполуки формули I-C' в умовах, описаних на схемі 4, давала сполуку формули I-C''. Реакція сполуки формули I-C' з, але, не обмежуючись ними, різними алкілюючими агентами, різними альдегідами/кетонами в умовах відновного амінування, різними ацилюючими агентами, такими як оцтовий ангідрид, бензоїлхлориди, або з карбоновими кислотами в присутності EDC або DCC з HOBT або HOAT, або із сульфонілюючими агентами, такими як TS₂O або MeSO₂Cl, давала сполуки формули I-C'''. Наприклад, при конкретному одержанні сполук формули I-C''' сполуки формули I-C''' обробляють прийнятним ацилюючим агентом у присутності прийнятної основи в прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником був хлороформ. Прийнятні основи для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, триалкіламіни, такі як діізопропілетиламін, триетиламін або зв'язані зі смолою триалкіламіни, такі як PS-DIEA. Переважна основа являла собою PS-DIEA. У випадку, коли прийнятним ацилюючим агентом був оцтовий ангідрид, здійснювали перетворення сполуки формули I-C' у сполуки формули I-C''', де R² означає H і R³ означає COCH₃. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 0°C до 20°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули I-D (сполуки формули I-AA, де R¹ означає (CH₂)_n-Z²-H і Z² являє собою гетероциклічне кільце, що містить атом азоту, зв'язаний з H) і I-E (сполуки формули I-AA, де R¹ означає (CH₂)_n-Z²-R² і Z² являє собою гетероциклічне кільце, що містить атом азоту, зв'язаний з R²) одержували, як показано нижче на схемі 22:

Схема 22

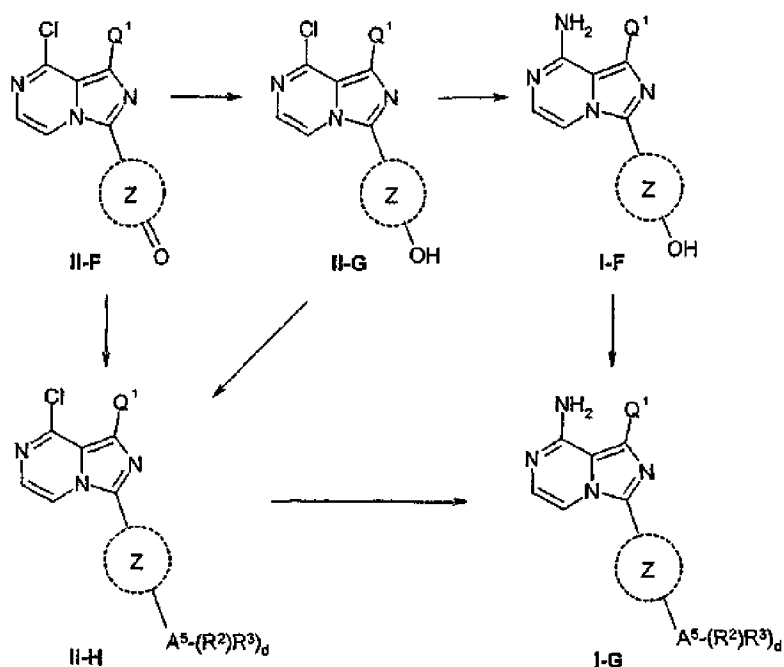


де Q¹ і R² є такими, як визначено вище для сполуки формули I, G^{99a} являє собою C(=O)A⁶ або CO₂A⁶, n=0-5 і A⁶ означає алкіл, арил або аралкіл.

При конкретному одержанні сполуки формули I-E сполуку формули II-E обробляли прийнятними реагентами, здатними перетворювати N-G^{99a} в N-H і, отже, давати сполуку формули I-D. Наприклад, обробка сполуки формули II-E (коли G^{99a} означає CO₂Bn) в описані вище умовах амонілізу з наступною обробкою концентрованою HCl і обробкою прийнятною основою дає сполуку формули I-D. Сполука формули I-D може бути оброблена в різних умовах, включаючи, але, не обмежуючись ними, відновне амінування, алкілювання і ар(гетар)илування, і ацилювання з одержанням амідів, похідних сечовини, гуанідинів, карбаматів, тіокарбаматів, сульфонамідів і по-різному заміщених продуктів приєднання азоту з одержанням чистого перетворення NH в NR².

Сполуки формули II-G (сполуки формули II, де R¹ означає Z³-OH), II-H (сполуки формули II, де R¹ означає Z-A⁵(R²)(R³)_d), I-F (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH) і I-G (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-A⁵(R²)(R³)_d) одержували, як показано нижче на схемі 23:

Схема 23

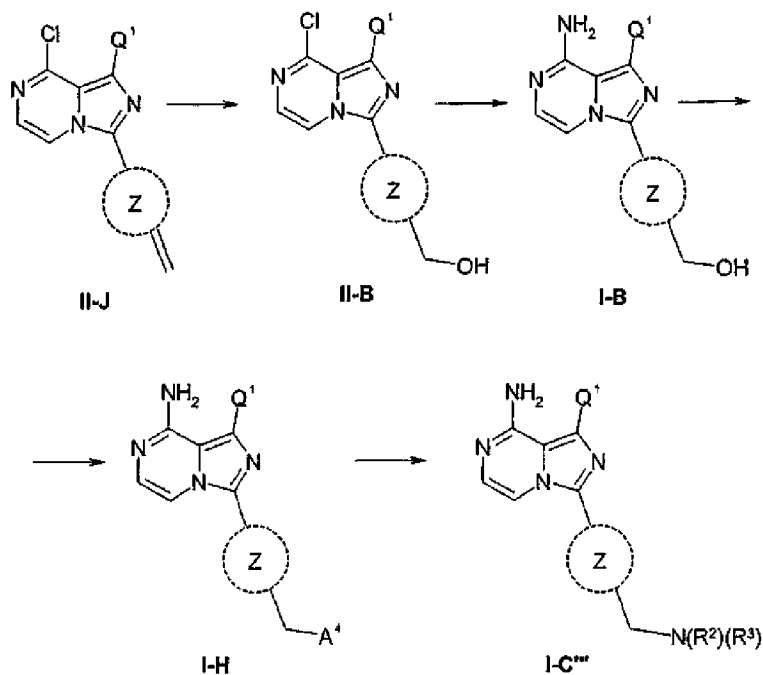


де Q¹, R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I; d=0 або 1; і A⁵ означає N, O або S.

При конкретному одержанні сполуки формули I-F і I-G здійснювали наступні перетворення: сполуку формули II-F відновлювали прийнятним відновлювальним агентом, у прийнятному розчиннику, такому як боргідрид натрію в метанолі з одержанням сполуки формули II-G. Сполуку формули II-G піддавали описаним раніше умовам амонілізу з одержанням сполуки формули I-F. Додатково сполуки формули II-F можуть бути піддані реакції з різними амінами в умовах відновного амінування (NaBH₃CN або NaBH(OAc)₃ з HA⁵(R²)(R³)_d, де d=0, A⁵ означає N і R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I) з одержанням сполук формули II-H, де d=0, A⁵ означає N і R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I. Наступна взаємодія сполук формули II-H (сполуки формули II, де R¹ означає Z-A⁵(R²)(R³)_d, де d=0, A⁵ означає N і R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I) в описані вище умовах амонілізу давала сполуку формули I-G. Більше того, сполуки формули II-H можуть бути синтезовані з II-G і I-G відповідно до умов, описаних на схемі 20 для перетворень II-B в II-D і I-B в I-C, відповідно.

Сполуки формули I-C''' (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-CH₂-N(R²)(R³)) одержували, як показано нижче на схемі 24:

Схема 24

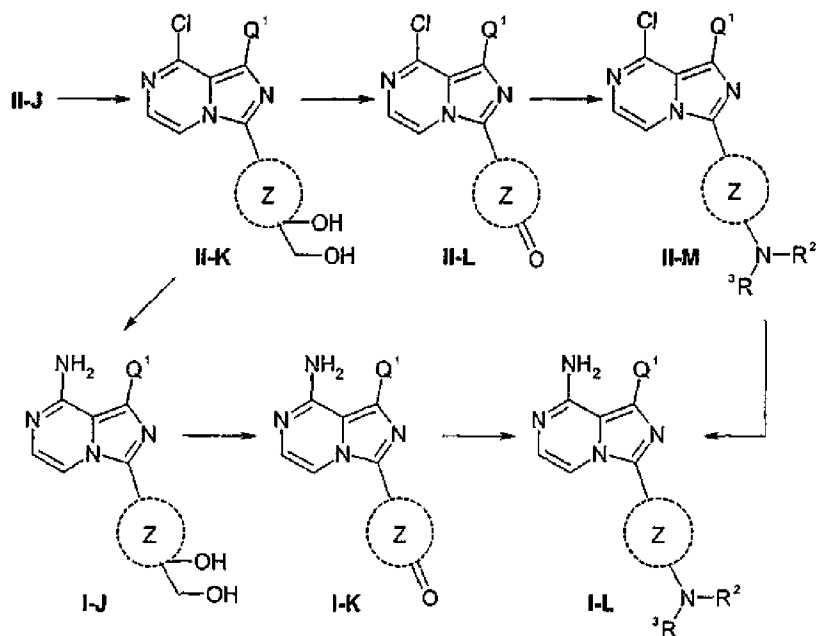


де Q¹, R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A⁴ означає прийнятну відхідну групу, таку як Cl, OTs, OMs або OTf.

При конкретному одержанні сполуки формули I-C''' (сполук формули I-AA, де R¹ означає Z-CH₂-N(R²)(R³)) здійснювали наступні перетворення: сполуки формули II-J (сполуки формули II, де R¹ означає Z=CH₂) піддавали реакції з прийнятним гідроборатуючим агентом, таким як диборан, 9-борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN), катехолборан тощо, в прийнятному розчиннику, такому як ТГФ, з наступною обробкою прийнятним окислювальним агентом, таким як пероксид водню у водному розчині основи або NaBO₃·H₂O з отриманням сполук формули II-B. Далі, взаємодія сполук формули II-B в описаних вище умовах амонілізу давала сполуки формули I-B. Гідроксигрупу сполук формули I-B потім перетворювали в прийнятну відхідну групу, A⁴, таку як OTs, OMs або OTf, взаємодією з Ts₂O, Ms₂O або Tf₂O, відповідно, з отриманням сполук формули I-H. Подальша взаємодія сполук формули I-H з HN(R²)(R³), де R² і R³ є такими, як визначено вище для сполук формули I, давала сполуку формули I-C''' (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-CH₂-N(R²)(R³)).

Сполуки формули I-J (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)), I-K (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z=O) і I-L (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-NR²R³) одержували, як показано нижче на схемі 25:

Схема 25

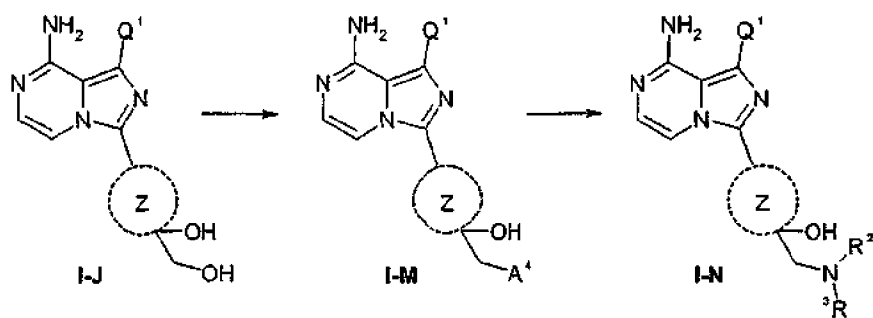


де Q¹, R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I.

При конкретному одержанні сполуки формули I-J (сполук формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)), I-K (сполук формули I-AA, де R¹ означає Z=O) і I-L (сполук формули I-AA, де R¹ означає Z-NR²R³) сполуку формули II-J (сполуки формули II, де R¹ означає Z=CH₂) піддавали реакції з прийнятним дигідроксилуючим агентом, таким як тетраоксид осмію, у присутності NMO у прийнятному розчиннику, такому як ТГФ, з одержанням сполуки формули II-K (сполуки формули II, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)) у вигляді цис- і транс-ізомерів. Сполуки формули II-K (сполуки формули II, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)) обробляли прийнятним окислювальним агентом, таким як, але, не обмежуючись ним, NaIO₄, перетворюючи діол у кетонovu частину, з одержанням сполуки формули II-L (сполуки формули II, де R¹ означає Z=O). Сполуки формули II-L (сполуки формули II, де R¹ означає Z=O) потім обробляли у звичайних умовах відновного амінування із включенням прийнятного аміну, HNR₂R₃, і прийнятного відновлювального агента, такого як, але, не обмежуючись ними, NaBN(OAc)₃ або NaBN(CN)₃, з одержанням сполуки формули II-M (сполуки формули II, де R¹ означає Z-NR²R³). Сполуку формули II-M (сполуки формули II, де R¹ означає Z-NR²R³) обробляли в умовах амонілізу аміаком в ізопропанолі в балоні з нержавіючої сталі при 110°C із одержанням сполуки формули I-L (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-NR²R³). Більше того, сполуки формули II-K (сполуки формули II, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)) обробляли в умовах амонілізу, описаних вище, з одержанням сполуки формули I-J (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)) у вигляді суміші ізомерів. Сполуки формули I-J (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)) обробляли прийнятним окислювальним агентом, таким як, але, не обмежуючись ним, NaIO₄, перетворюючи діол у кетонovu частину, з одержанням сполуки формули I-K (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z=O), що обробляли у звичайних умовах відновного амінування, описаних вище, з одержанням сполуки формули I-L (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-NR²R³).

Сполуки формули I-N (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂NR²R³)) одержували, як показано нижче на схемі 26:

Схема 26

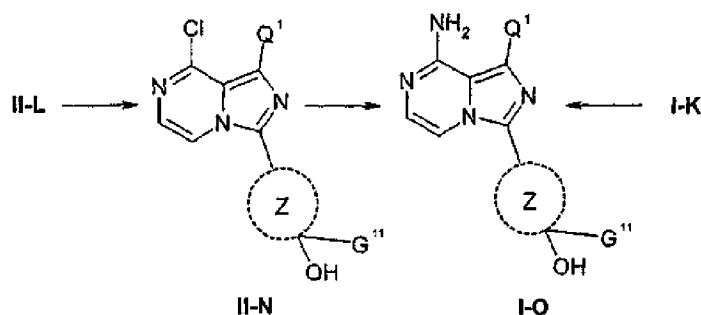


де Q¹, R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I; A⁴ означає прийнятну відхідну групу, таку як OTs, OMs або OTf.

При конкретному одержанні сполук формули I-N (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂NR²R³)) первинну гідроксигрупу сполуки формули I-J (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂OH)) перетворювали в прийнятну відхідну групу, A⁴, таку як OTs, OMs або OTf, взаємодією з Ts₂O, Ms₂O або Tf₂O у присутності прийнятної основи, такого як діізопропіламін або піридин, і розчинника, такого як ТГФ або метиленхлорид, з одержанням сполуки формули I-M (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂A⁴)). Взаємодія сполуки формули I-M (сполук формули I-AA, де R¹ означає Z-OH(CH₂A⁴)) з HN(R²)(R³) у прийнятному розчиннику, такому як ТГФ або метиленхлорид, давала сполуку формули I-N (сполуки формули I, де R¹ означає Z-OH(CH₂NR²R³)).

Сполуки формули I-O (сполуки формули I, де R¹ означає Z³-OH(G¹¹)) одержували, як показано нижче на схемі 27:

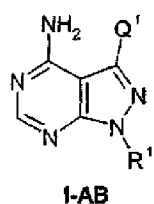
Схема 27



де Q¹ і G¹¹ є такими, як визначено вище для сполуки формули I.

При конкретному одержанні сполук формули I-O (сполуки формули I, де R¹ означає Z-OH(G¹¹)) кетонну частину сполук формули II-L (сполуки формули II, де R¹ означає Z=O) піддавали реакції з прийнятним нуклеофільним реагентом, таким як MeMgBr або MeLi, у прийнятному розчиннику, такому як ТГФ, з одержанням сполуки формули II-N (сполуки формули II, де R¹ означає Z-OH(G¹¹)). Сполуки формули II-N (сполуки формули II, де R¹ означає Z-OH(G¹¹)) піддавали реакції в умовах амонілізу з аміаком в ізопропанолі в балоні з нержавіючої сталі при 110°C з одержанням сполуки формули I-O (сполуки формули I, де R¹ означає Z-OH(G¹¹)). Додатково сполуку формули I-O (сполуки формули I, де R¹ означає Z-OH(G¹¹)) одержували взаємодією сполуки формули I-K (сполуки формули I-AA, де R¹ означає Z=O) з прийнятним нуклеофільним реагентом, таким як MeMgBr або MeLi, у прийнятному розчиннику, такому як ТГФ.

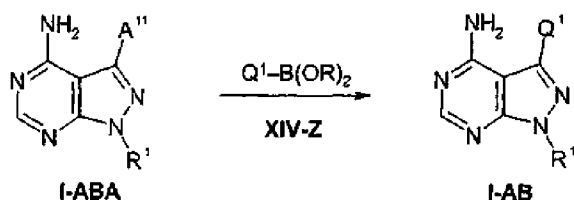
Сполука формули I-AB відповідає сполуці формули I, де X₁ означає CH X₂, X₄ і X₅ означає N, і X₃, X₆ і X₇ означає C; Q¹ являє собою визначене вище для сполуки формули I; R¹ являє собою C₀₋₁₀алкіл, цикло₃₋₁₀алкіл, біцикло₅₋₁₀алкіл, арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло₅₋₁₀алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G¹¹; і G¹¹ являє собою визначене для сполуки формули I:



Спосіб АВ застосовували при одержанні сполук формули I-AB, як показано нижче на схемі 28:

Спосіб АВ:

Схема 28



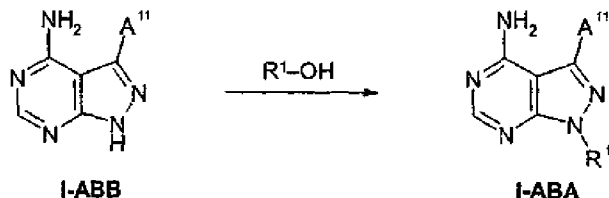
де Q^1 і R^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I-AB, A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I, і $Q^1-B(OR)_2$ означає прийнятну боронову кислоту/складний ефір.

При конкретному одержанні сполук формули I-AB, сполуку формули I-ABA піддавали реакції з прийнятними бороновою кислотою/складним ефіром формули XIV-Z ($Q^1-B(OR)_2$) у прийнятному розчиннику за допомогою звичайних методик сполучення Сузукі. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ ($CHCl_3$). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважні системи розчинників являли собою суміші ТГФ/вода і ДМФА/вода. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від $20^\circ C$ до $120^\circ C$. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від $80^\circ C$ до $100^\circ C$. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що можуть бути застосовані альтернативні способи одержання сполук формули I-AB з I-ABA. Наприклад, сполука формули I-ABA може бути піддана реакції з прийнятним оловоорганічним реагентом Q^1-SnBu_3 або тому подібне в прийнятному розчиннику, використовуючи звичайні методики сполучення Стілла.

Сполуки формули I-ABA, де R^1 являє собою C_{1-10} алкіл, цикло $3-10$ алкіл, біцикло $5-10$ алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло $5-10$ алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} , схеми 28, одержували, як показано нижче на схемі 29:

Схема 29



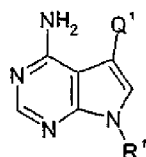
де R^1 являє собою C_{1-10} алкіл, цикло $3-10$ алкіл, біцикло $5-10$ алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло $5-10$ алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; G^{11} є таким, як визначено вище для сполуки формули I; і A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I.

При конкретному одержанні сполуки формули I-ABA сполуку формули I-ABB піддавали реакції зі спиртом R^1-OH у типових умовах Мітцунобі в прийнятному розчиннику в присутності прийятних реагентів. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил (CH_3CN); хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ ($CHCl_3$). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ТГФ. Прийнятні реагенти для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, трифенілфосфін тощо і азодикарбоксилат (DIAD, DEAD, DBAD). Переважні реагенти являли собою трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін і DIAD. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від $-78^\circ C$ до $100^\circ C$. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від приблизно $0^\circ C$ і $25^\circ C$. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Звичайно один еквівалент трифенілфосфіну, DIAD і R^1-OH використовували на еквівалент сполуки формули I-ABB.

Альтернативно, сполуки формули I-ABA можуть бути отримані алкілюванням сполук формули I-ABB алкілюючим агентом R^1-LG , де LG являє собою відхідну групу, включаючи, але, не обмежуючись ними, хлорид, бромід, йодид, тозилат, мезилат, трифторметансульфонат, у звичайних умовах алкілювання, відомих фахівцям у даній галузі.

Переважаю в сполуках формули I-ABA A^{11} означає Br і I. Ці сполуки відомі (A^{11} означає I: H.B. Cottam et al., J. Med. Chem. 1993, 36(22), 3424-3430; $A=Br$: T.S. Leonova et al., Khim. Geterotsikl. Soedin. 1982, (7), 982-984).

Сполука формули I-AC відповідає сполуці формули I, де X_1 і X_5 означає CH, X_2 і X_4 означає N, і X_3 , X_6 і X_7 означає C; Q^1 являє собою визначене для сполуки формули I; R^1 являє собою C_{0-10} алкіл, цикло $_{3-10}$ алкіл, біцикло $_{5-10}$ алкіл, арил, гетероарил, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло $_{5-10}$ алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; і G^{11} являє собою визначене для сполуки формули I:

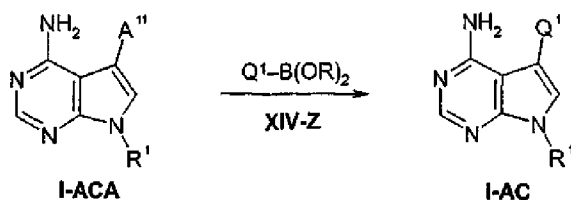


I-AC

Спосіб AC застосовували при одержанні сполук формули I-AB, як показано нижче на схемі 30:

Спосіб AC:

Схема 30



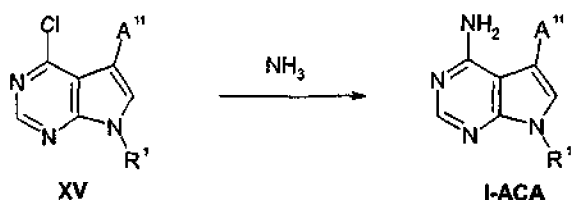
де Q^1 і R^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I-AC, A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I, і $Q^1-B(OR)_2$ означає прийнятну боронову кислоту/складний ефір.

При конкретному одержанні сполук формули I-AC, сполуку формули I-ACA піддавали реакції з прийнятними бороною кислотою/складним ефіром XIV-Z ($Q^1-B(OR)_2$) у прийнятному розчиннику за допомогою звичайних методик сполучення Сузукі. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ ($CHCl_3$). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважні системи розчинників являли собою суміші ТГФ/вода і ДМФА/вода. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від $20^\circ C$ до $120^\circ C$. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від $80^\circ C$ до $100^\circ C$. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Фахівцями в даній галузі зрозуміло, що можуть бути застосовані альтернативні способи одержання сполук формули I-AC з I-ACA. Наприклад, сполука формули I-ACA може бути піддана реакції з прийнятним оловоорганічним реагентом Q^1-SnBu_3 або тому подібне в прийнятному розчиннику, використовуючи звичайні методики сполучення Стілла.

Сполуки формули I-AC А схеми 30 одержували, як показано нижче на схемі 31:

Схема 31



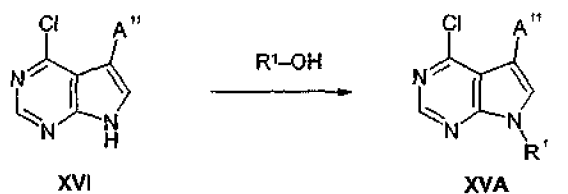
де R^1 є таким, як визначено вище для сполуки формули I-AC; і A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I.

При конкретному одержанні сполук формули I-ACA, сполуку формули XV піддавали реакції з аміаком у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ ($CHCl_3$). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ізопропанол. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від $-78^\circ C$ до $120^\circ C$. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від $80^\circ C$ до $100^\circ C$. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали в скляній напірній трубці або реакційному апараті з нержавіючої сталі. Переважно використовували надлишок аміаку.

Сполуки формули XVA (відповідають сполукам формули XV схеми 31, де R^1 являє собою C_{1-10} алкіл, цикло $_{3-10}$ алкіл, біцикло $_{5-10}$ алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло $_{5-10}$ алкіл, спіроалкіл або

гетероспіроалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11}) одержували, як показано нижче на схемі 32:

Схема 32



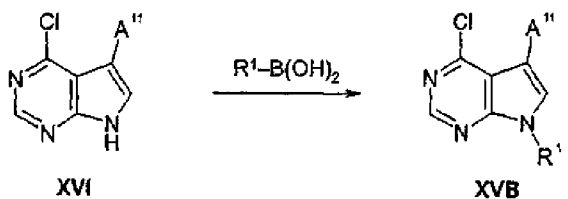
де R^1 являє собою C_{1-10} алкіл, цикло $3-10$ алкіл, біцикло $5-10$ алкіл, аралкіл, гетероаралкіл, гетероцикліл, гетеробіцикло $5-10$ алкіл, спіроалкіл або гетероспіроалкіл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше незалежними замісниками G^{11} ; G^{11} є таким, як визначено вище для сполуки формули I; A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I.

При конкретному одержанні сполуки формули XVA сполуку формули XVI піддавали реакції зі спиртом $R^1\text{-OH}$ у типових умовах Мітцунобі в прийнятному розчиннику в присутності прийнятних реагентів. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил (CH_3CN); хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ (CHCl_3). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ТГФ. Прийнятні реагенти для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, трифенілфосфін тощо і азодикарбоксилат (DIAD, DEAD, DBAD). Переважні реагенти являли собою трифенілфосфін або зв'язаний зі смолою трифенілфосфін і DIAD. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від -78°C до 100°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від приблизно 0°C і 25°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Звичайно один еквівалент трифенілфосфіну, DIAD і $R^1\text{-OH}$ використовували на еквівалент сполуки формули XVI.

Альтернативно, сполуки формули XVA можуть бути отримані алкілюванням сполук формули XVI алкілюючим агентом $R^1\text{-LG}$, де LG являє собою відхідну групу, включаючи, але, не обмежуючись ними, хлорид, бромід, йодид, тозилат, мезилат, трифторметансульфонат, у звичайних умовах алкілювання, відомих фахівцям у даній галузі.

Сполуки формули XVB (відповідають сполукам формули XV схеми 31, де R^1 являє собою арил або гетероарил, необов'язково заміщені одним або більше незалежними замісниками G^{11}) одержували, як показано нижче на схемі 33:

Схема 33



де R^1 являє собою арил або гетероарил, необов'язково заміщені одним або більше незалежними замісниками G^{11} , G^{11} є таким, як визначено вище для сполуки формули I; A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I.

При конкретному одержанні сполук формули XVB сполуку формули XVI піддавали реакції з прийнятною бороновою кислотою формули $R^1\text{-B(OH)}_2$ у прийнятному розчиннику за допомогою звичайних методик сполучення, опосередковуваних міддю (II). Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю, 1,4-діоксан тощо; диметилформамід (ДМФА); N-метилпіролідон (NMP); хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою метиленхлорид (CH_2Cl_2). Прийнятні реагенти для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, ацетат міді(II) (Cu(OAc)_2), трифлат міді(II) (Cu(OTf)_2) тощо і основу (піридин тощо). Переважні реагенти являли собою Cu(OAc)_2 і піридин. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску на повітрі, хоча, якщо це бажано, може бути застосований більш високий або більш низький тиск. Переважно, реакцію здійснювали при приблизно 22°C . Звичайно застосовували 1,5екв. Ацетату міді(II), 2 екв. піридину і 2екв. боронової кислоти формули $R^1\text{-B(OH)}_2$ на еквівалент сполуки формули XVI.

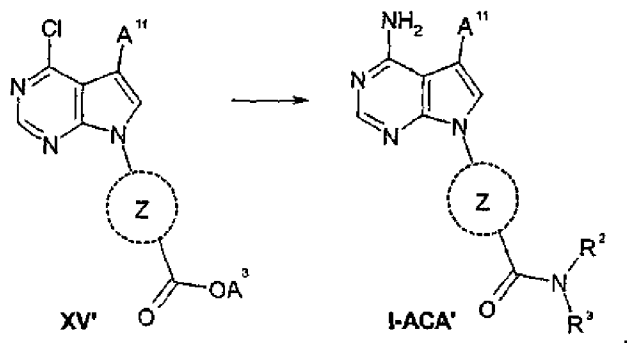
Всі сполуки формули XVI відомі з літератури ($A^{11}=\text{I}$: L.B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33, 1984-92; $A^{11}=\text{Br, Cl}$: L.B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1988, 31, 2086-2092). Переважно A^{11} означає Br і I.

Як R^1 , так і Q^1 , в описаних в даному описі сполуках у деяких прикладах містять функціональні групи, з якими можна додатково маніпулювати. Фахівцям у даній галузі буде зрозуміло, що така маніпуляція з функціональними групами може бути здійснена із ключовими проміжними сполуками або із сполуками на

пізній стадії. Такі перетворення функціональних груп ілюструються на наступних схемах 34-35, а також в експериментальній частині, але вони ніяким чином не обмежують обсяг таких перетворень.

Сполуки формули I-AC A' (відповідають сполукам формули I-AC A, де R¹ означає Z-CONR²R³) одержували із сполук формули XV (відповідають сполукам формули XV, де R¹ означає Z-CO₂A³), як показано нижче на схемі 34:

Схема 34



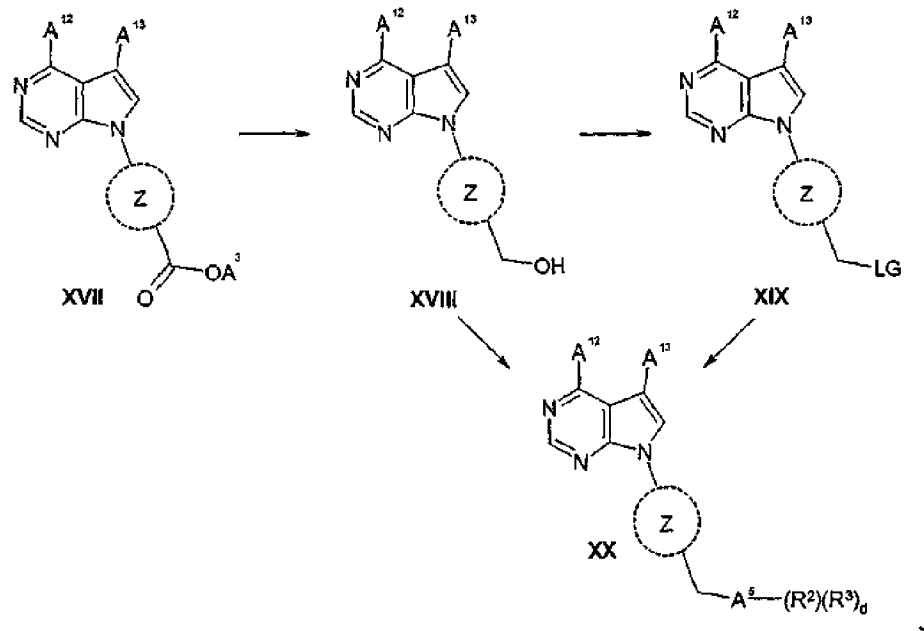
де R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I; A¹¹ означає галоген, такий як Cl, Br або I; і A³ означає водень або алкіл, такий як метил або етил.

При конкретному одержанні сполуки формули I-ACA', де A³ означає алкіл і R² і R³ обидва є H, взаємодія сполуки формули XV' з аміаком у прийнятному розчиннику давала сполуку формули I-ACA'. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; і хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH₂Cl₂) або хлороформ (CHCl₃). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою ізопропанол. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 100°C. Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 80°C до 100°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали в скляній напірній трубці або реакційному апараті з нержавіючої сталі. Переважно використовували надлишок аміаку. Додатково при конкретному одержанні сполуки формули I-ACA' (сполуки формули I-ACA, де R¹ означає Z-CONR²R³) сполуку формули XV' (сполуки формули XV, де R¹ означає Z-CO₂A³) піддавали реакції з HNR²R³, потім з аміаком у прийнятному розчиннику. Коли A³ означає H, типові способи приєднання (такі як перетворення -CO₂H в -COCl шляхом обробки SOCl₂ або оксалілхлоридом з наступною взаємодією з HNR²R³ або обробка -CO₂H і -HNR²R³ EDC або DCC у сполученні з DMAP, НОВТ або HOAt тощо) застосовували для досягнення перетворення карбонової кислоти в амід. Коли A³ означає алкіл, такий як метил або етил, обробка складного ефіру A¹(NR²R³) давала перетворення -CO₂A³ в -CO(NR²R³). Наступна обробка аміаком давала сполуки формули I-ACA'.

Хімія, представлена на схемі 34, може бути також застосована до сполук із Q¹ замість A¹¹.

Сполуки формули XVIII (Сполуки формули XV, I-ACA або I-AC, де R¹ означає Z-CH₂OH), XIX (Сполуки формули XV, I-ACA або I-AC, де R¹ означає Z-CH₂LG) і XX (Сполуки формули XV, I-ACA або I-AC, де R¹ означає Z-CH₂A⁵(R²)(R³)_d) одержували, як показано нижче на схемі 35:

Схема 35



де Q¹, R² і R³ є такими, як визначено вище для сполуки формули I; LG означає прийнятну відхідну групу, таку як тозилат, мезилат, трифторметансульфонат або галоген, такий як хлор, бром або йод; d=0 або 1; A³ означає водень або алкіл, такий як метил або етил; A¹¹ означає галоген, такий як Cl, Br або I; A¹² означає Cl або NH₂; A¹³ означає A¹¹ або Q¹; A⁵ означає N, O або S.

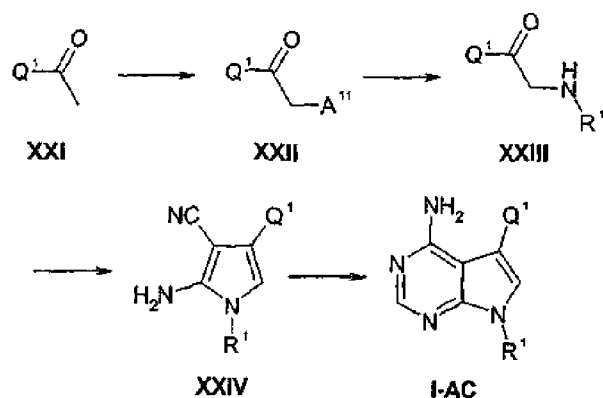
На наступній таблиці представлені відношення між сполуками формул XVII-XX, A¹², A¹³, сполуками формул I-AC, I-ACA і XV і R¹.

Сполука формули	де A ¹² означає	IA ¹³ =	відповідає формулі	де R ¹ означає
XVII	Cl	A ¹¹	XV	Z-CO ₂ A ³
XVII	NH ₂	A ¹¹	I-ACA	Z-CO ₂ A ³
XVII	NH ₂	Q ¹	I-AC	Z-CO ₂ A ³
XVIII	Cl	A ¹¹	XV	Z-CH ₂ OH
XVIII	NH ₂	A ¹¹	I-ACA	Z-CH ₂ OH
XVIII	NH ₂	Q ¹	I-AC	Z-CH ₂ OH
XIX	Cl	A ¹¹	XV	Z-CH ₂ LG
XIX	NH ₂	A ¹¹	I-ACA	Z-CH ₂ LG
XIX	NH ₂	Q ¹	I-AC	Z-CH ₂ LG
XX	Cl	A ¹¹	XV	Z-CH ₂ A ⁵ R ² (R ³) _d
XX	NH ₂	A ¹¹	I-ACA	Z-CH ₂ A ⁵ R ² (R ³) _d
XX	NH ₂	Q ¹	I-AC	Z-CH ₂ A ⁵ R ² (R ³) _d

При конкретному одержанні сполуки формули XVIII (сполуки формули XV, I-ACA або I-AC, де R¹ означає Z-CH₂OH) сполуку формули XVII (сполуки формули XV, I-AC A або I-AC, де R¹ означає Z-CO₂A³) обробляють прийнятним відновлювальним агентом, таким як гідрид алюмолітію або гідрид діізобутилалюмінію, у прийнятному розчиннику, такому як ТГФ або метиленхлорид, з одержанням сполуки формули XVIII. При конкретному одержанні сполуки формули XX (сполуки формули XV, I-ACA або I-AC, де R¹ означає Z-CH₂A⁵(R²)(R³)_d) гідроксигрупу сполуки формули XVIII перетворювали в прийнятну відхідну групу, LG, таку як Cl або тозилат, мезилат або трифлат, за допомогою реакції з SOCl₂ або Ts₂O, Ms₂O або Tf₂O з одержанням сполуки формули XIX (сполуки формули XV, I-ACA або I-AC, де R¹ означає Z-CH₂LG). Реакція сполуки формули XIX з H⁵(R²)(R³)_d давала сполуку формули XX. Далі, сполука формули XVIII може бути прямо перетворена в сполуку формули XX обробкою сполуки формули XVIII різними алкілюючими агентами або у звичайних умовах реакції Мітцунобу з одержанням сполук формули XX (сполуки формули XV, I-ACA або I-AC, де R¹ означає Z-CH₂A⁵(R²)(R³)_d), у яких A⁵ означає O, d=0 і R² означає алкіл або арил). Фахівець у даній галузі зможе вибрати найбільш прийнятну стадію в послідовності, представлений на схемі 35, для перетворення A¹² означає Cl в A¹² означає NH₂, як описано на схемі 31, і для перетворення A¹³, що означає A¹¹, в A¹³, що означає Q¹, як описано на схемі 30, якщо це застосовно.

Альтернативне одержання сполук формули I-AC представлено на схемі 36.

Схема 36



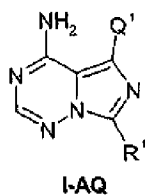
де Q¹ і R¹ є такими, як визначено вище для сполуки формули I; A¹¹ означає галоген, такий як Cl, Br або I.

Сполуки формули XXI можуть бути отримані з альдегідів Q¹-CHO (для їх одержання див. схему 14) шляхом додавання метиллітію або метильного реагенту Грін'єра з наступним окислюванням отриманого спирту до кетону формули XXI. Інші сполуки комерційно доступні або можуть бути отримані за допомогою методів, добре відомих фахівцям у даній галузі, див.: Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, 1197ff. Взаємодія сполук формули XXI у звичайних умовах галогенування зі звичайними галогенуючими агентами, що включають, але не обмежуються ними, Br₂, NBS, пербромід піридинію або CuBr₂ (для A¹¹ означає Cl), дає сполуку формули XXII. Їх взаємодія з амінами формули H₂N-R¹ дає амінокетони формули XXIII, які перетворюються в аміноціанопіроли формули XXIV шляхом реакції з малонітрилом у лужних умовах. Нарешті, взаємодія сполук формули XXIV у звичайних умовах циклізації дає сполуки формули I-AC. Умови для цієї кристалізації включають, але не обмежуються ними, нагрівання з формамідом; нагрівання з формамідом і аміаком; послідовну обробку триалкілортоформіатом, аміаком і основою; послідовну обробку формамідом і аміаком.

Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що в деяких ситуаціях замісник, що є ідентичним або має ту ж саму реакційну здатність, що і функціональна група, яка модифікувалася в одному із зазначених вище

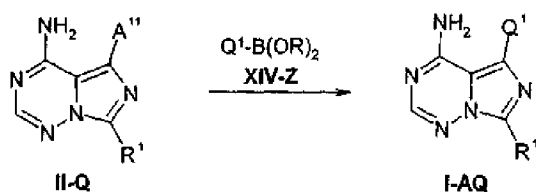
способів, повинен бути захищений з наступним зняттям захисту, для одержання бажаного продукту і запобігання небажаних побічних реакцій. Альтернативно, може бути застосований інший зі способів, описаних у даному винаході, для того, щоб уникнути конкуренції функціональних груп. Приклади прийнятних захисних груп і методи їхнього додавання і видалення можуть бути знайдені в наступному посиланні: «Protective Groups in Organic Syntheses», T.W. Greene and P.G. M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989.

Сполука формули I-AQ відповідає сполуці формули I, де X_1 означає CH, X_2 , X_3 і X_5 означає N, і X_4 , X_6 і X_7 означає C:



Спосіб AQ застосовували при одержанні сполук формули I-AQ, як показано нижче на схемі 37:
Спосіб AQ:

Схема 37



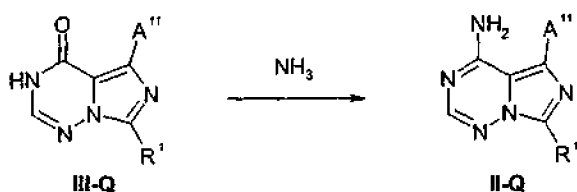
де Q^1 і R^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I-AC, A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I, і $B(OR)_2$ означає прийнятну боронову кислоту/складний ефір.

При конкретному одержанні сполук формули I-AQ, сполуку формули II-Q піддавали реакції з прийнятними бороною кислотою/складним ефіром ($Q^1-B(OR)_2$) у прийнятному розчиннику за допомогою звичайних методик сполучення Сузукі. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, воду, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ ($CHCl_3$). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником була суміш метиловий ефір гліколю/вода. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C . Переважно, реакцію здійснювали при температурі від 80°C до 100°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що можуть бути застосовані альтернативні способи одержання сполук формули I-AQ з II-Q. Наприклад, сполуки формули II-Q може бути піддана реакції з прийнятним оловоорганічним реагентом Q^1-SnBu_3 або тому подібне в прийнятному розчиннику, використовуючи звичайні методики сполучення Стілла.

Сполуки формули II-Q схеми 37 одержували, як показано нижче на схемі 38.

Схема 38



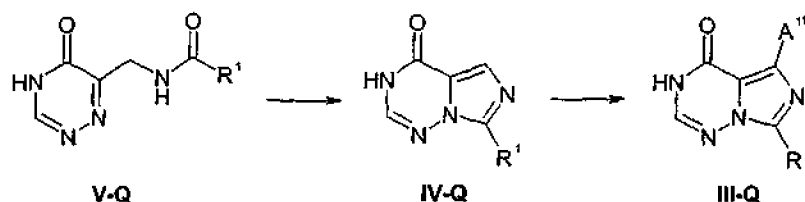
де R^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I.

При конкретному одержанні сполук формули II-Q, сполуки формули III-Q піддавали реакції з оксихлоридом фосфору ($POCl_3$) і триазолом і піридином з наступним додаванням аміаку (NH_3) у прийнятному розчиннику. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ ($CHCl_3$). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником був ізопропанол. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -20°C до 50°C . Переважно, реакцію здійснювали при температурі від 0°C до 25°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано,

використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули III-Q схеми 38 одержували, як показано нижче на схемі 39.

Схема 39

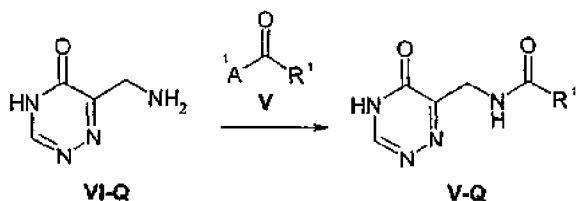


де R^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A^{11} означає галоген, такий як Cl, Br або I.

При конкретному одержанні сполук формули III-Q, проміжну сполуку V-Q перетворювали в сполуку формули IV-Q. Проміжну сполуку формули V-Q обробляли оксихлоридом фосфору (POCl_3) у прийнятному розчиннику при прийнятній температурі реакції. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо, хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ (CHCl_3) і ацетонітрил. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників. Переважним розчинником був ацетонітрил. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C . Переважно, реакцію здійснювали при температурі від 40°C до 95°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Проміжну сполуку формули III-Q одержували взаємодією проміжної сполуки формули IV-Q з прийнятим галогенуючим агентом. Прийнятні галогенуючі агенти включали, але не обмежувалися ними, Br_2 , I_2 , Cl_2 , N-хлорсукцинімід, N-бромсукцинімід або N-йодсукцинімід. Переважний галогенуючий агент являв собою N-йодсукцинімід. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ (CHCl_3). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником був ДМФА. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -78°C до 120°C . Переважно, реакцію здійснювати при температурі від 40°C до 75°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості.

Сполуки формули V-Q схеми 39 одержували, як показано нижче на схемі 40:

Схема 40



де R^1 є такими, як визначено вище для сполуки формули I і A^1 означає OH, алкокси або відхідна група, така як хлор або імідазол.

При конкретному одержанні сполуки формули V-Q сполуку формули VI-Q і сполуку формули V піддавали реакції в прийнятних умовах сполучення аміду. Прийнятні умови включають, але не обмежуються ними, обробку сполук формули VI-Q і V (де A^1 означає OH) агентами сполучення, такими як DCC або EDC, у комбінації з DMAP, HOBT, HOAt тощо. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою метиленхлорид. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від 0°C до 80°C . Переважно, реакцію здійснювали приблизно при 22°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Альтернативно, сполуки формули VI-Q і V (де A^1 означає F, Cl, Br, I) піддавали реакції з основами, такими як триетиламін або етилдіізопропіламін тощо, у сполученні з DMAP тощо. Прийнятні розчинники для застосування в даному способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил; піридин; галогенізовані розчинники, такі як хлороформ або метиленхлорид. Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважним розчинником був ДМФА. Зазначений вище спосіб здійснювали при температурі приблизно від -20°C до 40°C . Переважно,

реакцію здійснювати при температурі від 0°C і 25°C. Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості сполук формули VI-Q і V (де A¹ означає F, Cl, Br, I) і основи і субстехіометричні кількості DMAP, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Додатково, інші прийнятні умови реакції для перетворення аміну (сполука формули VI-Q) в амід (сполука формули V-Q) можна знайти в Larock, R.C. в *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed.; Wiley and Sons: New York, 1999, pp. 1941-1949.

Сполуку формули VI-Q схеми 40 одержували, як показано нижче на схемі 41:

Схема 41

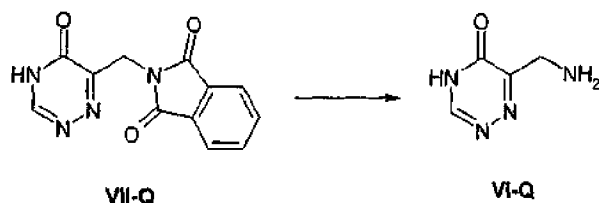
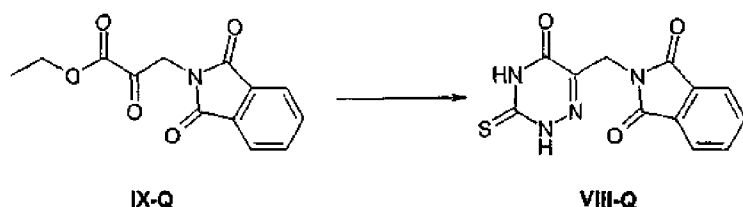


Схема 43



При конкретному одержанні сполуки формули VIII-Q сполуку формули IX-Q піддавали реакції з тіосемикарбазидом і прийнятною основою в прийнятному розчиннику. Прийнятні основи включають, але не обмежуються ними, триетиламін, етилдіізопропіламін тощо. Прийнятні розчинники для використання в зазначеному вище способі включали, але не обмежувалися ними, прості ефіри, такі як тетрагідрофуран (ТГФ), метиловий ефір гліколю тощо; диметилформамід (ДМФА); диметилацетамід (DMA); диметилсульфоксид (ДМСО); ацетонітрил (CH_3CN); спирти, такі як метанол, етанол, ізопропанол, трифторетанол тощо; хлоровані розчинники, такі як метиленхлорид (CH_2Cl_2) або хлороформ (CHCl_3). Якщо бажано, використовували суміші таких розчинників, однак, переважний розчинник являв собою етанол. Зазначений вище спосіб може бути здійснений при температурі приблизно від кімн. темп, до 100°C . Переважно, реакцію здійснювали приблизно при температурі від 40°C до 80°C . Зазначений вище спосіб одержання сполук даного винаходу переважно здійснювали приблизно при атмосферному тиску, хоча, якщо бажано, використовували більш високий або більш низький тиск. Переважно використовували по суті еквімолярні кількості реагентів, хоча, якщо бажано, використовували більш високі або більш низькі кількості. Сполука формули IX-Q може бути отримана відповідно до літературних методик Knutsen, Lars J.S. et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1984, 229-238.

Фахівцеві в даній галузі буде зрозуміло, що в деяких ситуаціях замісник, що є ідентичним або має ту ж саму реакційну здатність, що і функціональна група, яка модифікувалася в одному із зазначених вище способів, повинен бути захищений з наступним зняттям захисту, для одержання бажаного продукту і запобігання небажаних побічних реакцій. Альтернативно, може бути застосований інший зі способів, описаних у даному винаході, для того, щоб уникнути конкуренції функціональних груп. Приклади прийнятних захисних груп і методи їх додавання і видалення можуть бути знайдені в наступному посиланні: «Protective Groups in Organic Syntheses», T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John Wiley and Sons, 1989.

Наступні приклади призначені для ілюстрації і не обмежують обсяг даного винаходу.

Загальна експериментальна інформація:

Всі точки плавлення були визначені на приладі Mel-Temp II і є нескоректованими. Комерційно доступні безводні розчинники і розчинники із чистотою для ВЕРХ використовували без додаткового очищення. Спектри ^1H -ЯМР і ^{13}C -ЯМР записували на приладах Varian або Bruker (400МГц для ^1H , 100,6МГц для ^{13}C) при температурі навколишнього середовища з TMS або залишковим піком розчинника як внутрішні стандарти. Положення ліній або мультиплетів дані в м. д. (δ) і константи взаємодії (J) подані у вигляді абсолютних величин у Герцах, тоді як мультиплети в спектрах ^1H -ЯМР скорочуються в такий спосіб: с (синглет), д (дублет), т (триплет), кв (квартет), квінт (квінтет), м (мультиплет), цм (центрований мультиплет), уш (уширений), AA'BB'. Множинні сигнали в спектрах ^{13}C -ЯМР визначали з використанням послідовності імпульсів DEPT135 і скорочували в такий спосіб: +(CH або CH_3), -(CH_2), $\text{C}_{\text{кварт}}$ (C). PX/MC аналіз здійснювали з використанням автоматичного приладу Gilson 215 для відбору проб і автоінжектора Gilson 819, приєднаних до Hewlett Packard HP 1100 і Micromass ZQ мас-спектрометра (також позначуваному як «OpenLynx») або до Hewlett Packard HP 1050 і Micromass Platform II мас-спектрометра. В обох установках використовували колонки XTERRA MS C18 5мк 4,6×50мм із детекцією при 254нм і іонізацією електророзпиленням у позитивному режимі. Для MC-керованого очищення (MDP) використовували систему Waters/Micromass.

У таблиці нижче перераховані градієнти рухомих фаз (розчинник А: ацетонітрил; розчинник В: 0,01% мурашина кислота у воді ВЕРХ) і об'ємна витрата для програм аналітичної ВЕРХ.

Полярний_5хв.

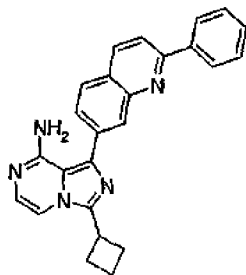
Час	А%	В%	Об'ємна витрата (мл/хв.) MicromassZQ	Об'ємна витрата (мл/хв.) Platform II
0,00	5	95	1,3	1,3
3,00	90	10	1,3	1,3
3,50	90	10	1,3	1,3
4,00	5	95	1,3	1,3
5,00	5	95	1,3	1,3

Неполярний_5хв.

Час	А%	В%	Об'ємна витрата (мл/хв.) MicromassZQ	Об'ємна витрата (мл/хв.) Platform II
0,00	25	75	1,3	1,3
3,00	99	1	1,3	1,3
3,50	99	1	1,3	1,3
4,00	25	75	1,3	1,3

5,00	25	75	1,3	1,3
------	----	----	-----	-----

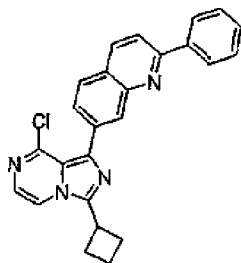
Приклад 1: 3-циклобутил-1-(2-фенілхінолін-7-іл)-2Н-імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Газоподібний NH_3 конденсували в охолоджений (сухий лід/ацетон) розчин 7-(8-хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)хіноліну (160,0мг, 0,389ммоль) в 2М NH_3/iPrOH (4мл) у напірній трубці до подвоєння об'єму, потім трубку запаювали і нагрівали до 110°C (температура бані) протягом 15 годин. Розчинники випарювали і неочищену речовину хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елюювання CH_2Cl_2 (1-7)→1% MeOH в CH_2Cl_2 (8-23)→2% MeOH в CH_2Cl_2 (24-46)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,01-2,12 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 1H), 2,47-2,58 (м, 2H), 2,62-2,73 (м, 2H), 3,85 (квінт., $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 6,00 (ушир, с, 2H), 7,04 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 1H), 7,15 (д, $J=5,4\text{Гц}$, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,91 (дд, $J=1,6$, 8,4Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,97 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 8,18-8,22 (м, 2H), 8,28 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,42 (д, $J=0,8\text{Гц}$, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100,6МГц, DEPT135): $\delta=18,89$ (-), 26,92 (2C, +), 31,50 (+), 106,62 (+), 114,32 (Скварт), 119,26 (+), 126,55 (Скварт), 127,56 (3C, +), 128,06 (+), 128,15 (+), 128,83 (2C, +), 129,44 (+), 129,67 (+), 134,56 (Скварт), 136,42 (Скварт), 136,53 (+), 139,44 (Скварт), 144,40 (Скварт), 148,18 (Скварт), 151,62 (Скварт), 157,94 (Скварт). МС (ES+): m/z 392,0 (100) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=1,7\text{хв.}$ (MicromassZQ, неполярний_5хв.).

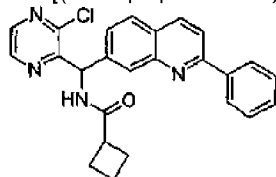
7-(8-хлор-3-циклобутил-2Н-імідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхінолін



Суміш POCl_3 (5мл, 8г, 55ммоль) і [(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]аміду циклобутанкарбонової кислоти [275мг, 0,583ммоль] нагрівали до 70°C протягом 21,5 години. POCl_3 випарювали, додавали холодний розчин NH_3 в iPrOH (2М, 11мл, 22ммоль), суспензію суспендували за допомогою ультразвуку, тверду речовину відфільтровували і промивали iPrOH . Тверду речовину суспендували в CHCl_3 , фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,04-2,15 (м, 1H), 2,15-2,28 (м, 1H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,64-2,76 (м, 2H), 3,89 (квінт., $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,35 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 3H), 7,89-7,93 (м, 3H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,27 (дд, $J=0,8$, 8,8Гц, 1H), 8,53 (д, $J=0,8\text{Гц}$, 1H). МС (ES+): m/z 410,9/412,9 (100/39) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=3,7\text{хв.}$ (MicromassZQ, неполярний_5хв.).

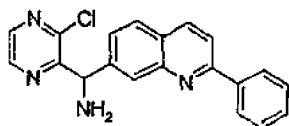
[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]амід циклобутан карбонової кислоти



До розчину NEt(iPr)_2 (150мл, 111мг, 0,861ммоль), DMAP (5мг, 0,04ммоль) і С-(3-хлорпіразин-2-іл)-С-(2-фенілхінолін-7-іл)метиламіну (202мг, 0,583ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (5мл), охолодженому сумішню лід/вода, додавали циклобутанкарбонілхлорид (75мг, 78мг, 0,66ммоль), потім охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали воду, шари розділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×15мл). Об'єднані CH_2Cl_2 шари промивали водою, насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням неочищеної речовини у вигляді жовтої піни, що використовували для наступної стадії без очищення.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,81-1,90 (м, 1H), 1,90-2,02 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 2H), 3,12 (квінт., $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 6,80 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,22 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,43-7,48 (м, 1H), 7,48-7,54 (м, 2H), 7,73 (дд, $J=2,0$, 8,4Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 7,85 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 7,90 (д, $J=0,8\text{Гц}$, 1H), 8,07-8,12 (м, 2H), 8,19 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,38 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,58 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H). МС (ES+): m/z 429,0/431,0(38/13) $[\text{MH}^+]$,

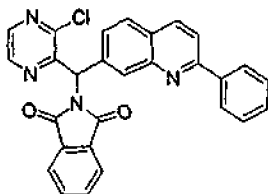
469,8/471,8(6/2) [MH⁺+MeCN]. ВЕРХ: t_R=3,6хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).
C-(3-хлорпіразин-2-іл)-C-(2-фенілхінолін-7-іл)метиламін



Розчин 2-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]ізоіндол-1,3-діону (1,536г, 3,22ммоль) і безводного гідрозину (335мл, 342ммоль, 10,7ммоль) в EtOH (2мл)/CH₂Cl₂ (12мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Білий осад (гідрозин фталевої кислоти), що утворився, відфільтровували і промивали CH₂Cl₂. Об'єднані фільтрат і змиви концентрували у вакуумі, залишок суспендували в CDCl₃ і фільтрували (розмір пор 0,45мкм) і фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни, що використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,4 (ушир, с, 2H), 5,79 (с, 1H), 7,43-7,55 (м, 3H), 7,61 (дд, J=1,8, 8,6Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,86 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,06 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,10-8,15 (м, 2H), 8,19 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,4Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 347,0/349,0 (30/10) [MH⁺], 330,0/332,0 (18/6) [MH⁺-NH₃]. ВЕРХ: t_R=2,1хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

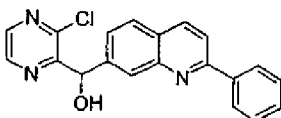
2-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]ізоіндол-1,3-діон



До суспензії (3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метанолу (1,215г, 3,49ммоль), фталіміду (566г, 3,85ммоль) і PS-PPh₃ (завантаження 2,12ммоль/г; 3,29г, 6,97ммоль) у безводному ТГФ (40мл), охолоджену сумішшю вода/лід, додавали DIAD (830мл, 852ммоль, 4,22ммоль). Охолоджувальну баню видаляли і колбу струшували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Додавали ще фталімід (50г, 0,34ммоль), PS-PPh₃ (300г, 0,636ммоль) і DIAD (80мл, 82ммоль, 0,41ммоль) і струшування продовжували протягом 2 днів. Смола фільтрували на скляній фриті (пористість М) і промивали CH₂Cl₂. Об'єднані фільтрати і змиви концентрували у вакуумі і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 50г/150мл, елюювання CH₂Cl₂ (1-22)→2% EtOAc в CH₂Cl₂ (23-38)→5% (39-61)], змішані фракції об'єднували і знову хроматографували [картридж 50г/150мл, елюювання CH₂Cl₂ (1-22)→2% EtOAc в CH₂Cl₂ (23-33)→3% (34-55)→5% (56-68)] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,14 (с, 1H), 7,43-7,55 (м, 3H), 7,72-7,79 (м, 3H), 7,82-7,90 (м, 4H), 8,09 (с, 1H), 8,09-8,14 (м, 2H), 8,22 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,51 (д, J=2,4Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 476,9/478,9 (100/38) [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=3,5хв. (MicromassZQ, неполярний_5хв.).

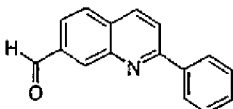
(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метанол



До розчину 2,2,6,6-тетраметилпiperидину (0,820мл, 0,686г, 4,86ммоль) у безводному ТГФ (15мл), охолоджену CO₂(с)/ацетоном, додавали nBuLi (2,5М у гексанах; 1,95мл, 4,88ммоль). Охолоджувальну баню заміняли банею лід/вода на 15хв. і потім розчин знову охолоджують до -78°C. Через 5хв. додавали розчин 2-хлорпіразину (0,370мл, 0,475г, 4,14ммоль) у ТГФ (0,5мл). Через 25хв. повільно протягом 5хв. додавали розчин 2-фенілхінолін-7-карбальдегіду (890г, 3,82ммоль) у безводному ТГФ (7мл) зі шприца, що потім обполіскували ТГФ (1мл), і суміш перемішували при -78°C протягом 2 годин, потім нагрівали до 0°C протягом 0,5 години. Реакцію гасять додаванням лимонної кислоти (0,25М водний розчин). Суміш екстрагували EtOAc (4×30мл), об'єднані EtOAc екстракти промивали водою, розчином бікарбонату натрію і насиченим розчином солі і сушили над MgSO₄. Неочищену речовину хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 50г/150мл, елюювання CH₂Cl₂ (4×50мл, потім 1-16)→2% EtOAc в CH₂Cl₂ (17-30)→5% (31-59)→7% (60-85)→10% (86-110)] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 4,80 (д, J=1,6Гц, 1H), 6,25 (д, J=1,6Гц, 1H), 7,43-7,56 (м, 3H), 7,58 (дд, J=1,8, 8,2Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,87 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,06 (ушир, с, 1H), 8,10-8,15 (м, 2H), 8,20 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,62 (д, J=2,4Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 348,0/350,0 (100/37) [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=3,3хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

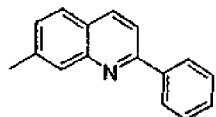
2-фенілхінолін-7-карбальдегід



Суміш 7-метил-2-фенілхіноліну (2,49г, 11,4ммоль) і діоксиду селену (1,92г, 17,3ммоль, 1,5екв.) нагрівали до 160°C (температура бані) протягом 22 годин. Охолоджений розплав суспендували в CH₂Cl₂ за допомогою ультразвуку і фільтрували через целіт, а потім через шар силікагелю. Це ефективно видаляє червоне забарвлення і основні більш низько розташовані плями. Отриману в такий спосіб речовину кристалізують із суміші гексани/CHCl₃ з одержанням блідо-бежевої твердої речовини, т. пл. 108°C. Маточний розчин концентрували і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 50г/150мл, елюювання гексани:CH₂Cl₂ 1:1 (1-25)→1:3 (26-53)→CH₂Cl₂ (54-73)→3% EtOAc в CH₂Cl₂ (74-85)] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини, т. пл. 109°C.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,48-7,60 (м, 3H), 7,94 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,01-8,05 (м, 2H), 8,18-8,23 (м, 2H), 8,29 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 10,26 (с, 1H). МС (ES+): m/z 234,2 (100) [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=3,0хв. (MicromassZQ, неполярний_5хв.); ¹³СЯМР (CDCl₃, 100,6МГц, DEPT135) δ 121,22 (+), 122,80 (+), 127,51 (2С, +), 128,65 (+), 128,94 (2С, +), 129,83 (+), 130,69 (С_{кварт}), 135,84 (+), 136,68 (+), 137,21 (С_{кварт}), 138,79 (С_{кварт}), 147,91 (С_{кварт}), 158,48 (С_{кварт}), 192,14 (+); ІЧ (плівка): ν=3059см⁻¹, 3034, 2824, 2717, 1954, 1812, 1684, 1601, 1554, 1510, 1491, 1448, 1420, 1392, 1320, 1280, 1168, 1145, 1120, 1075, 1052, 1025, 971, 926, 897, 850, 812, 787, 757, 692, 673, 627.

7-метил-2-фенілхінолін



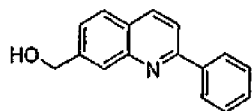
До розчину 7-метилхіноліну (1,63г, 11,4ммоль) у безводному ТГФ (10мл), охолоджену сумішшю вода/лід, додавали феніллітій (1,9М у суміші циклогексан/ефір 70/30, 6,0мл, 11,4ммоль) по краплях протягом 5хв. Через 15хв. охолоджувальну баню видаляли і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакцію гасять додаванням MeOH і перемішування продовжували протягом ночі. Додавали воду, суміш екстрагували EtOAc (3×35мл) і об'єднані екстракти сушили над MgSO₄. Осушувальний агент відфільтровували і розчин барботували повітрям протягом 7 днів. Розчинник випарювали; залишок розчиняють гарячої суміші (=50°C) EtOAc/гексани і піддають гарячому фільтруванню. Фільтрат концентрували і сушили у вакуумі з одержанням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки, що безпосередньо використовують для наступної стадії. Можливе додаткове очищення хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, елюювання сумішшю гексани:EtOAc 3:1→2:1→1:1).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,58 (с, 3H), 7,31 (д, J=3,7Гц, 1H), 7,36-7,49 (м, 1H), 7,52 (т, J=8,0Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,2Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,2Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 8,16 (т, J=8,0Гц, 2H). МС (ES+): m/z 220,3 (100) [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=2,7хв. (Platform II, неполярний_5хв.).

Крім того, 2-фенілхінолін-7-карбальдегід можна одержати в такий спосіб: До розчину (2-фенілхінолін-7-іл)метанолу (75мг, 0,319ммоль) у хлороформі (1мл) додавали Mn₂ (277мг, 3,19ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали хроматографією на силікагелі (1% MeOH у дихлорметані) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,50-7,59 (м, 3H), 7,95 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,04 (дд, J=2,4, 8,8Гц, 2H), 8,19-8,22 (м, 2H), 8,31 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 10,26 (с, 1H). МС (ES+): m/z 234 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=3,59хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

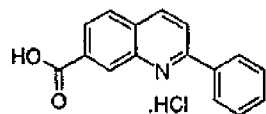
(2-фенілхінолін-7-іл)метанол



В атмосфері N₂ до розчину гідрохлориду 2-фенілхінолін-7-карбонової кислоти (144мг, 0,5ммоль) у ТГФ (5мл) додавали LiAlH₄ (95мг, 2,5ммоль) двома порціями. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, гасили водою (1мл) і фільтрували через шар целіту, що промивали EtOAc (30мл). Об'єднані фільтрати сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували і очищали хроматографією на силікагелі (5% MeOH у дихлорметані) з одержанням бажаного продукту.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 4,93 (с, 2H), 7,46-7,57 (м, 4H), 7,84 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,88 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,14-8,18 (м, 3H), 8,23 (д, J=8,4Гц, 1H). МС (ES+): m/z 236 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=2,72хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Гідрохлорид 2-фенілхінолін-7-карбонової кислоти

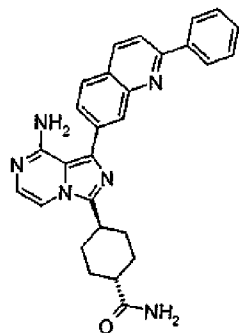


До розчину метилового ефіру 4-форміл-3-нітробензоату (8,04г, 38,4ммоль) в EtOH (100мл) послідовно додавали порошок заліза (21,05г, 377ммоль), воду (8мл) і концентровану хлористоводневу кислоту (0,63мл, ~7,5ммоль). Суміш перемішували при 95°C протягом 1,5 години. Потім обережно додавали ацетофенон (4,4мл, 37,7ммоль) і твердий КОН (6,344г, 113ммоль). Отриману суміш перемішували при 95°C ще протягом 5 годин. Неорганічні тверді речовини відфільтровували гарячими і фільтрат підкислювали до pH≈1,0 4н HCl (водн.). Розчинники видаляли і додавали воду (10мл). Продукт екстрагували в ТГФ (100мл×3), сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді солі HCl;

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ 7,73-7,80 (м, 3H), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,40-8,48 (м, 3H), 9,02 (д, J=0,8Гц, 1H),

9,17 (д, J=8,8Гц, 1H). МС (ES+): m/z 250 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=3,18хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

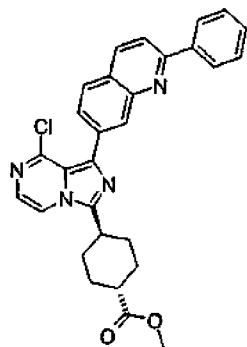
Приклад 2: транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти амід



Розчин (20мл) метилового ефіру транс-4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти (2,0г, 4,0ммоль) в ізопропанолі в запаяній пробірці охолоджували до -78°C. У розчин барботували аміаку протягом 5хв.; пробірку закривали і нагрівали до 110°C протягом 1 дня. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розподіляли між CHCl₃ і водою. Водний шар екстрагували CHCl₃ (5х), об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, обробляли силікагелем і концентрували до жовтої твердої речовини. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання 5%-7н NH₃ в MeOH, 5% MeOH/CHCl₃]. Очищену речовину перекристалізовували із суміші MeOH/CHCl₃/діетиловий ефір з одержанням бажаного продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц) δ 1,56-1,73 (м, 4H), 1,85-1,91 (м, 2H), 2,01-2,06 (м, 2H), 2,17-2,25 (м, 1H), 3,12-3,20 (м, 1H), 6,35 (с, 2H), 6,70 (с, 1H), 7,09 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,26 (с, 1H), 7,51-7,59 (м, 3H), 7,73 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,90 (дд, 1H, J=2,0Гц, 8,4Гц), 8,09 (д, 1H, J=8,4Гц), 8,18 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,23 (с, 1H), 8,30 (д, 2H, J=1,6Гц), 8,51 (д, 1H, J=8,4Гц). МС (ES+): m/z 463,0 [MH⁺]; ВЕРХ: t_R=2,1хв. (Micromass Platform II, полярний_5хв.).

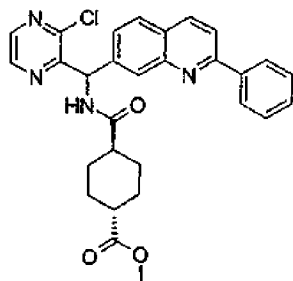
Метилловий ефір транс-4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти



До розчину метилового ефіру транс-4-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]карбамоїл]циклогексанкарбонової кислоти (2,3г, 4,5ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл) у круглодонній колбі, оснащений холодильником, додавали POCl₃ (15мл) і перемішували при 80°C протягом 72 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до піни, охолоджували до 0°C і додавали холодний 2М NH₃ в ізопропанолі до лужного рН. Суміш концентрували у вакуумі до твердої речовини і розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали водою (1х), насиченим розчином солі (1х), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до коричневого масла. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (від CH₂Cl₂ до 1% ~7н NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини;

¹H ЯМР (CDCl₃, 400М Гц) δ 1,62-1,73 (м, 2H), 1,92-2,02 (м, 2H), 2,15-2,27 (м, 4H), 2,44-2,60 (м, 1H), 2,99-3,08 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 7,39 (д, 1H, J=5,2Гц), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,61 (д, 1H, J=5,2Гц), 7,85-7,93 (м, 3H), 8,19 (д, 2H, J=1,6Гц), 8,27 (д, 1H, J=8,4Гц), 8,50 (с, 1H). МС (ES+): m/z 496,9 [MH⁺]; ВЕРХ: t_R=3,6хв. (Micromass Platform II, неполярний_5хв.).

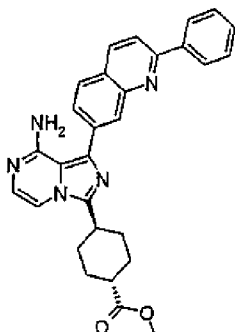
Метилловий ефір транс-4-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]карбамоїл]циклогексанкарбонової кислоти



Розчин у ТГФ (15мл) CDI (1,2г, 7,3ммоль) і транс-4-карбометоксициклогексан-1-карбонової кислоти (1,2г, 6,6ммоль) перемішували при 60°C протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали С-(3-хлорпіразин-2-іл)-С-(2-фенілхінолін-7-іл)метиламін (сполука формули IV, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл) (2,3г, 6,6ммоль) і перемішували при 60°C протягом 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, забирали в EtOAc і промивали водою (2×) і насиченим розчином солі (1×). Органічний шар сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (від суміші 20% EtOAc/гексани до 100% EtOAc) з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтогарячої піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,48-1,55 (м, 4H), 1,95-2,06 (м, 4H), 2,17-2,24 (м, 1H), 2,26-2,33 (м, 1H), 3,66 (с, 3H), 6,77 (д, 1H, J=1,6Гц), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 3H), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,81-7,89 (м, 2H), 8,11 (д, 2H, J=7,2Гц), 8,20-8,25 (м, 1H), 8,39 (д, 1H, J=2,4Гц), 8,60 (д, 1H, J=2,8Гц). МС (ES⁺): m/z 515,0 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,1хв. (Micromass Platform II, неполярний_5хв.).

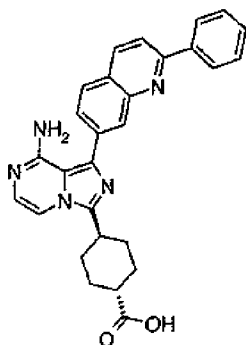
Приклад 3: метиловий ефір транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти



Розчин метилового ефіру транс-4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти (2,0г, 4,0ммоль) у пропанолі (20мл) у запаяній пробірці охолоджували до -78°C. У розчин барботували аміак протягом 5хв.; пробірку закривали і нагрівали до 110°C протягом 1 дня. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і розподіляли між CHCl₃ і водою. Водний шар екстрагували CHCl₃ (5×), об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували, обробляли силікагелем і концентрували до у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елювання 2% ~7н NH₃ в MeOH/CHCl₃] з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,62-1,73 (м, 2H), 1,92-2,02 (м, 2H), 2,15-2,27 (м, 4H), 2,44-2,60 (м, 1H), 2,99-3,08 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 5,25 (с, 2H), 7,13 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,27-7,28 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,89-7,96 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,40-8,42 (м, 1H). МС (ES⁺): m/z 478,0 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,5хв. (Micromass Platform II, полярний_5хв.).

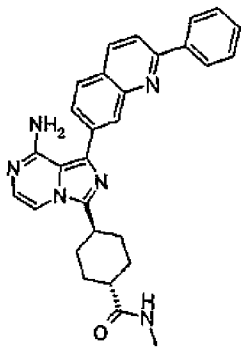
Приклад 4: транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонова кислота



До розчину в ТГФ (2мл) метилового ефіру транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти додавали 10М NaOH (0,31мл, 3,1ммоль); додавали мінімальну кількість метанолу для додання гомогенності реакційної суміші. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрували до твердого стану і підкисляли до pH 5 2М HCl. Водний шар екстрагували CHCl₃ (5×), і об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням бажаної сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,62-1,73 (м, 2H), 1,92-2,02 (м, 2H), 2,15-2,27 (м, 4H), 2,44-2,60 (м, 1H), 2,99-3,08 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 5,25 (с, 2H), 6,91 (д, 1H, J=6,0Гц), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,51-7,59 (м, 3H), 7,81 (дд, 1H, J=2,0Гц, 8,4Гц), 8,00-8,05 (м, 2H), 8,21-8,23 (м, 2H), 8,32 (д, 1H, J=9,2Гц), 8,41-8,42 (м, 1H). МС (ES⁺): m/z 464,0 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,3хв. (Micromass Platform II, полярний_5хв.).

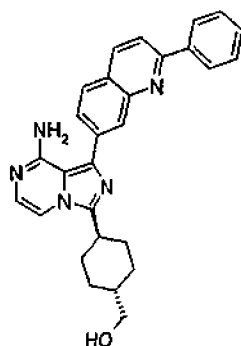
Приклад 5: Метиламід транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти



До розчину в ДМФА (3мл) транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти (260мг, 0,56ммоль) і гідрохлориду метиламіну (379мг, 5,6ммоль) у запаяній пробірці додавали DIEA (0,98мл, 5,6ммоль), 0,6М HOAt у ДМФА (0,93мл, 0,56ммоль) і потім EDC (161мг, 0,84ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували до твердої речовини, забирали в CH_2Cl_2 , додавали діоксид кремнію і концентрували до коричневої твердої речовини. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елювання 2% $\sim 7\text{н}$ NH_3 у суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$]. Очищену речовину перекристалізовували із суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /діетиловий ефір з одержанням бажаного продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400МГц) δ 1,56-1,73 (м, 4H), 1,85-1,91 (м, 2H), 2,01-2,06 (м, 2H), 2,17-2,25 (м, 1H), 2,52 (д, 3H, $J=4,4\text{Гц}$), 3,12-3,20 (м, 1H), 6,17 (с, 2H), 7,09 (д, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,51-7,59 (м, 4H), 7,73 (д, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,90 (дд, 1H, $J=2,0\text{Гц}$, 8,4Гц), 8,09 (д, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 8,18 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 8,23 (с, 1H), 8,30 (д, 2H, $J=7,6\text{Гц}$), 8,51 (д, 1H, $J=8,4\text{Гц}$). МС (ES^+): m/z 477,0 $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,1\text{хв.}$ (Micromass Platform II, полярний_5хв.).

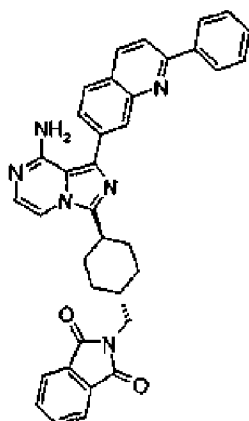
Приклад 6: транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил]метанол



Розчин у ТГФ (8мл) метилового ефіру транс-4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексанкарбонової кислоти охолоджували до -78°C і додавали 1М LiAlH_4 у ТГФ (1,5мл, 1,5ммоль) по краплях; реакційну колбу видаляли з охолоджувальної бані -78°C і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали EtOAc , $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ і силікагель і концентрували в вакуумі до жовтої твердої речовини. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елювання 1% $\sim 7\text{н}$ NH_3 в суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$] з отриманням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,17-1,29 (м, 2H), 1,63-1,73 (м, 2H), 1,87-2,07 (м, 4H), 2,12-2,23 (м, 2H), 2,92-3,02 (м, 1H), 3,56 (д, 2H, $J=6,0\text{Гц}$), 5,25 (с, 2H), 7,13 (д, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,27-7,28 (м, 1H), 7,46-7,50 (м, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 7,89-7,96 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 8,40-8,42 (м, 1H). МС (ES^+): m/z 450,0 $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,4\text{хв.}$ (Micromass Platform II, полярний_5хв.).

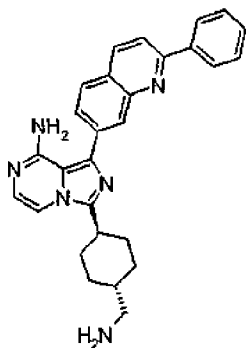
Приклад 7: транс-2-[4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексилметил]ізоіндол-1,3-діон



транс-(4-[8-Аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метанол (290мг, 0,47ммоль), фталімід (82мг, 0,56ммоль) і зв'язаний зі смолою трифенілфосфін (PS-Ph₃P [Argonaut, 2,16ммоль/г]) (324мг) розчиняли в 2,5мл ТГФ, вакуумували, поміщали в атмосферу азоту і додавали DIAD (0,11мл, 0,56ммоль). Після перемішування протягом 16 годин смолу фільтрували, промивали CH₂Cl₂ (5×) і концентрували до забарвленого в жовтогарячий колір масла. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елювання сумішшю від 1% MeOH/CH₂Cl₂ до 2% ~7н NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂] з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,17-1,29 (м, 2H), 1,60-1,61 (м, 1H), 1,87-2,07 (м, 4H), 2,12-2,23 (м, 2H), 2,92-3,02 (м, 1H), 3,64 (д, 2H, J=6,8Гц), 5,25 (с, 2H), 7,11 (д, 1H, J=5,6Гц), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 1,12-1,15 (м, 2H), 7,86-7,95 (м, 5H), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,25 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,38-8,39 (м, 1H). МС (ES+): m/z 579,0 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,9хв. (Micromass Platform II, неполярний_5хв.).

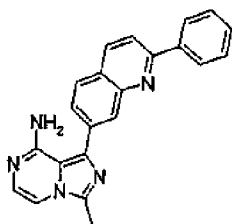
Приклад 8: транс-3-(4-амінометилциклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін



До етанольного розчину транс-2-{4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексилметил}ізоіндол-1,3-діону (265мг, 0,46ммоль) додавали надлишок гідрозину (0,14мл, 4,6ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Розчин фільтрували через лійку зі скляною фриттою і тверду речовину промивали EtOH (4×). Фільтрат концентрували і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елювання від 2% ~7н NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂ до 4% ~7н NH₃ в MeOH/CH₂Cl₂]. Очищену речовину перекристалізовували із суміші CH₂Cl₂/гексани з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,16-1,26 (м, 2H), 1,58-1,65 (м, 1H), 1,87-1,99 (м, 2H), 2,02-2,09 (м, 2H), 2,13-2,22 (м, 2H), 2,72 (д, 2H, J=6,4Гц), 2,92-3,01 (м, 1H), 7,10 (д, 1H, J=5,2Гц), 7,25-7,28 (м, 1H), 7,42-7,55 (м, 3H), 7,89-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,24 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,39-8,41 (м, 1H). МС (ES+): m/z 449,0 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,0хв. (Micromass Platform II, неполярний_5хв.).

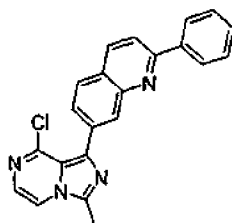
Приклад 9: 3-метил-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін



7-(8-Хлор-3-метилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхінолін розчиняли в 10,0мл 2,0М NH₃ в IPA і 5,0мл CH₂Cl₂. Реакційну суміш нагрівали до 110°C протягом 64 годин. Солі відфільтровували і промивали CH₂Cl₂. Очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г, елювання сумішшю 1% MeOH: EtOAc] з одержанням темно-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,71 (с, 3H), 5,61 (ушир, с, 2H), 7,13 (д, 1H, J=5,1Гц), 7,2 (д, 1H, J=5,1Гц), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,89-7,97 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, 1H, J=8,6Гц), 8,39 (с, 1H). МС (ES+): 352,06 (M+1), 353,07 (M+2), 354,09 (M+3).

7-(8-хлор-3-метилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхінолін

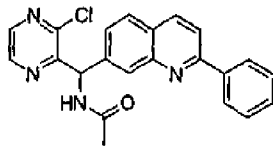


N-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]ацетамід (273,0мг, 0,702ммоль) розчиняли в 20мл POCl₃. Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 24 годин. Надлишок POCl₃ видаляли у вакуумі. Залишок

обробляли підлуговуванням холодним 2,0М NH₃ в IPA з наступним додаванням CH₂Cl₂ і води. Водний шар промивали CH₂Cl₂ (2×). Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням світло-коричневого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,77 (с, 3H), 7,41-7,59 (м, 4H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,88-7,93 (м, 3H), 8,19-8,28 (ушир, м, 3H), 8,55 (ушир, с, 1H). МС (ES⁺): 370,96 (M+1), 372,97 (M+3), 373,98 (M+4).

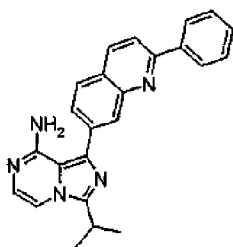
N-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]ацетамід



C-(3-хлорпіразин-2-іл)-C-(2-фенілхінолін-7-іл)метиламін (250мг, 0,72ммоль) розчиняли в 4,0мл CH₂Cl₂ і додавали DIPEA (139,8мг, 1,08ммоль) і DMAP (8,8мг, 0,07ммоль). Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали ацетилхлорид (68мг, 0,87ммоль) для одержання однорідної реакційної суміші. Через 3 години реакція закінчувалася. Додавали воду і органічний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (1×), H₂O і насиченим розчином солі. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г, елюювання 2% MeOH:CH₂Cl₂] з одержанням темного масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,08 (с, 3H), 6,80 (д, 1H, J=1,9Гц), 7,26-7,23 (м, 4H), 7,70-7,92 (м, 4H), 8,09-8,11 (м, 2H), 8,17 (д, 1H, J=8,60Гц), 8,37 (д, 1H, J=2,40Гц), 8,57 (д, 1H, J=2,49Гц). МС (ES⁺): 430,84 (M+1), 432,83 (M+3), 433,92 (M+4).

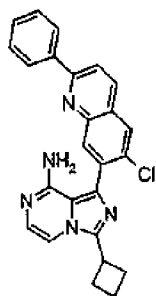
Приклад 10: 3-ізопропіл-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



3-ізопропіл-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін одержували, застосовуючи методики, аналогічно описаним для прикладу 9, за винятком того, що замість ацетилхлориду використовували ізобутирилхлорид.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,24 (д, 6H, J=7,04Гц), 2,47-2,53 (м, 1H), 6,80 (д, 1H, J=7,83Гц), 7,26-7,23 (м, 4H), 7,70-7,92 (м, 4H), 8,09-8,11 (м, 2H), 8,17 (д, 1H, J=8,60Гц), 8,37 (д, 1H, J=2,50Гц), 8,57 (д, 1H, J=2,49Гц). МС (ES⁺): 486,91 (M+1), 488,86 (M+3), 489,94 (M+4).

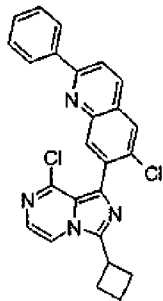
Приклад 11: 1-(6-хлор-2-фенілхінолін-7-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



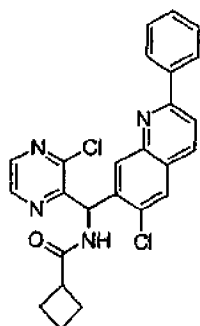
1-(6-Хлор-2-фенілхінолін-7-іл)-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін і його проміжні продукти одержували відповідно до методик, описаних для прикладу 1, за винятком того, що замість 2-фенілхінолін-7-карбальдегіду використовували 6-хлор-2-фенілхінолін-7-карбальдегід.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,02-2,24 (м, 2H), 2,48-2,70 (м, 4H), 3,87 (квінтет, 1H, J=8,6Гц), 4,80 (ушир, с, 2H), 7,09 (д, 1H, J=5,2Гц), 7,19 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,98 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,02 (с, 1H), 8,16-8,22 (м, 3H), 8,35 (с, 1H). МС (ES⁺): 426,0/427,9 (M/M+2).

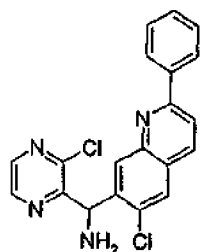
6-хлор-7-(8-хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхінолін



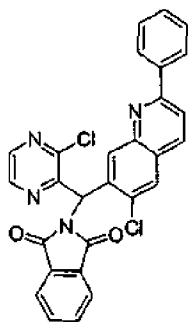
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,01-2,22 (м, 2H), 2,48-2,70 (м, 4H), 3,91 (квінтет, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 7,36 (д, 1H, $J=4,8\text{Гц}$), 7,45-7,58 (м, 4H), 7,93-7,97 (м, 2H), 8,15-8,22 (м, 3H), 8,33 (с, 1H). МС (ES^+): 444,9/446,9 (М/М+2).
[(6-хлор-2-фенілхінолін-7-іл)-(3-хлорпіразин-2-іл)метил]амід циклобутанкарбонової кислоти



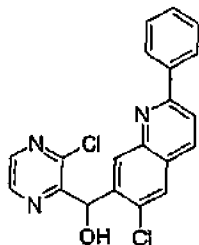
^1H NMR (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,85-1,98 (м, 2H), 2,15-2,38 (м, 4H), 3,13 (квінтет, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 6,63 (д, 1H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,15 (д, 1H, $J=8,0\text{Гц}$), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,93 (с, 1H), 8,06-8,08 (м, 2H), 8,15 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 8,38 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,58 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$). МС (ES^+): 462,8/464,8 (М/М+2).
С-(6-хлор-2-фенілхінолін-7-іл)-С-(3-хлорпіразин-2-іл)метиламін



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 6,11 (с, 1H), 7,44-7,53 (м, 3H), 7,80 (с, 1H), 7,89 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,91 (с, 1H), 8,06-8,09 (м, 2H), 8,15 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 8,37 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,60 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$). МС (ES^+): 380,9/383,0 (М/М+2).
2-[(6-хлор-2-фенілхінолін-7-іл)-(3-хлорпіразин-2-іл)метил]ізоіндол-1,3-діон

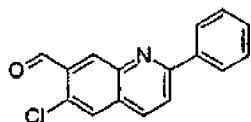


^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,36 (с, 1H), 7,43-7,55 (м, 3H), 7,76-7,78 (м, 2H), 7,82-7,94 (м, 5H), 8,05-8,07 (м, 2H), 8,18 (д, 1H, $J=5,6\text{Гц}$), 8,41 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,55 (д, 1H, $J=2,0\text{Гц}$). МС (ES): 510,8/512,7 (М/М+2).
(6-хлор-2-фенілхінолін-7-іл)-(3-хлорпіразин-2-іл)метанол



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 4,67 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 6,64 (д, 1H, $J=7,2\text{Гц}$), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 7,90 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 7,95 (с, 1H), 8,05-8,07 (м, 2H), 8,16 (д, 1H, $J=8,4\text{Гц}$), 8,47 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$), 8,65 (д, 1H, $J=2,4\text{Гц}$). МС(ES): 381,9/383,9 (М/М+2).

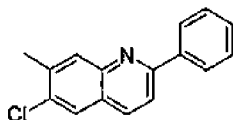
6-хлор-2-фенілхінолін-7-карбальдегід



Розчин 6-хлор-7-метил-2-фенілхіноліну (753,3мг, 2,969ммоль), AIBN (48,8мг, 0,1екв.) і NBS (898,4мг, 1,7екв.) в CCl_4 (45мл) нагрівали при 80°C в атмосфері N_2 протягом 8 годин. Потім реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли в EtOAc (60мл), промивали послідовно H_2O (30мл), насиченим Na_2O_3 (30мл), H_2O (30мл) і насиченим розчином солі (30мл). Органічний екстракт потім сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДМСО (105 мл), потім додавали NaHCO_3 (2495мг, 10екв.). Реакційну суміш перемішували при 90°C протягом 3 годин. Додавали воду (140мл), і суміш екстрагували EtOAc ($3 \times 200\text{мл}$). Об'єднані органічні екстракти промивали H_2O ($4 \times 60\text{мл}$) і насиченим розчином солі (60мл), сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок перекристалізовували із суміші $\text{CHCl}_3/\text{гексан}$ (20:80, 10мл) з одержанням 6-хлор-2-фенілхінолін-7-карбальдегіду у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,51-7,58 (м, 3H), 7,93 (с, 1H), 8,03 (д, 1H, $J=8,8\text{Гц}$), 8,18-8,20 (м, 3H), 8,75 (с, 1H), 10,63 (с, 1H). МС (ES+): 268,1/270,0 (М/М+2).

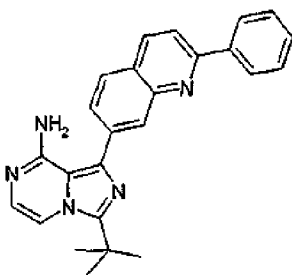
6-хлор-7-метил-2-фенілхінолін



До розчину 6-хлор-7-метилхіноліну (1000мг, 5,644ммоль) у ТГФ (5мл), який був охолоджений на бані лід/вода в атмосфері N_2 , додавали PhLi (1,9М у ТГФ, 2,971мл) по краплях протягом 5хв. Після перемішування при 0°C протягом 15хв. баню лід/вода видаляли і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 4 години додавали MeOH (5мл) для гасіння реакції і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш виливали у воду (20мл) і екстрагували EtOAc ($3 \times 30\text{мл}$). Органічні екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ацетонітрилі (30мл), додавали DDQ (1282мг) і розчин перемішували в атмосфері N_2 при кімнатній температурі протягом 24 годин. Потім реакційну суміш виливали у водний NaOH (3н, 50мл) і екстрагували EtOAc ($2 \times 75\text{мл}$). Екстракти промивали водним NaOH (3н, $2 \times 50\text{мл}$), водою ($2 \times 50\text{мл}$) і насиченим розчином солі (50мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,60 (с, 3H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,83-7,86 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,10-8,16 (м, 3H). МС(ES): 254,1/256,1 (М/М+2).

Приклад 12: 3-трет-бутил-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін

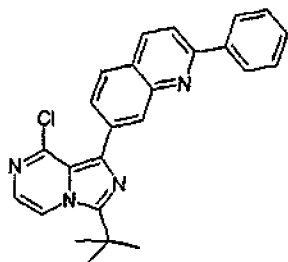


Газоподібний NH_3 конденсували в охолоджену (-78°C) розчині 7-(3-трет-бутил-8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхіноліну (92,5мг, 0,224ммоль) в $\text{NH}_3/\text{i-PrOH}$ (2М, 5мл) у напірній трубці до подвоєння об'єму. Трубку запаювали і нагрівали до 110°C протягом 21 години. Після видалення надлишку NH_3 і i-PrOH у вакуумі залишок розподіляли між CH_2Cl_2 і водою, шари розділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 ($3 \times 15\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі ($3 \times 25\text{мл}$), сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі [Jones

Flashmaster, картридж 5г/25мл, елюювання MeOH (7н NH₃):CH₂Cl₂ 1%→2%] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,25 (с, 9H), 5,18 (с, -NH₂), 7,08 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 3H), 7,90-7,97 (м, 3H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,42-8,44 (м, 1H). МС (ES⁺): m/z 394,1 (25) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,5хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

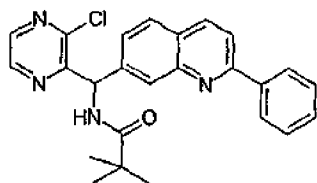
7-(3-трет-бутил-8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхінолін



До розчину N-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]-2,2-диметилпропіонаміду (264мг, 0,612ммоль) у ТГФ (3мл), охолоджену до 0°C, додавали KOtBu (800мкл, 1М, 0,796ммоль), охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 30хв., в атмосфері N₂. ТГФ видаляли у вакуумі, до залишку додавали POCl₃ (25мл, 42г, 0,273 моль) і реакційну суміш перемішували при 70°C, в атмосфері N₂ протягом 5 днів. POCl₃ випарювали (2 години у високому вакуумі), додавали холодний розчин NH₃/i-PrOH (2М, 10мл), суспензію фільтрували і тверду речовину промивали декілька разів i-PrOH. Фільтрат концентрували, екстрагували CH₂Cl₂ (3×30мл), промивали насиченим розчином солі (50мл), сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину розчиняли в CH₂Cl₂, адсорбували на гідроматрикс і очищали хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елюювання сумішшю EtOAc:CH₂Cl₂ 2%→5%], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,26 (с, 9H), 7,33 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,44-7,50 (м, 1H), 7,50-7,58 (м, 2H), 7,87-7,94 (м, 4H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,24-8,30 (м, 1H), 8,51 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 412,9/414,9 (100/38) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=4,3хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

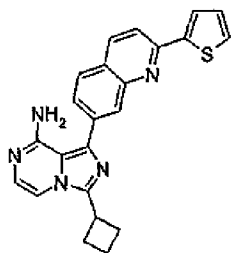
N-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]-2,2-диметилпропіонамід



До розчину C-(3-хлорпіразин-2-іл)-C-(2-фенілхінолін-7-іл)метиламіну (231,4мг, 0,6672ммоль), DMAP (4мг, 0,033ммоль) і (iPr)₂Et (174мкл, 129мг, 1ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (5мл), охолоджену до 0°C, додавали хлорангідрид триметилоцтової кислоти (90мкл, 89мг, 0,734ммоль) в атмосфері N₂, охолоджуючу баню видаляли і реакційну суміш залишали перемішуватися при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакцію гасили H₂O і екстрагували CH₂Cl₂ (3×20мл). Об'єднані CH₂Cl₂ шари промивали (1×30мл кожного з) 0,25М лимонною кислотою (pH 2-3), H₂O, NaHCO₃ насиченим водним розчином і насиченим розчином солі, сушили над безводним MgSO₄ і фільтрували. Зразок очищали фільтруванням через шар силікагелю, елюючи сумішшю EtOAc:CH₂Cl₂ 10:1→5:1 (300мл). Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, що містить приблизно 10% біс-ацетилованої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,23 (с, 9H), 6,75 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,43-7,48 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,60 (ушир. д, J=7,6Гц, NH), 7,72-7,77 (м, 1H), 7,81-7,89 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 8,07-8,14 (м, 2H), 8,20 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,8Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,0Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 430,9/432,9 (100/37) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=3,5хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 13: 3-Циклобутил-1-(2-тіофен-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін

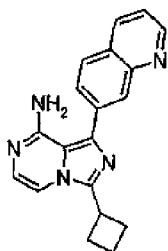


До охолодженого (лід/вода) розчину 3-циклобутил-1-хінолін-7-іл]імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (52,7мг, 0,167ммоль) у ТГФ (5мл) додавали 2-тієніллітій (1М у ТГФ; 0,6мл, 0,6ммоль), потім охолоджувальну баню видаляли і розчин перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Через 1 день і 2 дні додатково додавали 2-тієніллітій (0,2мл, 0,2ммоль) і перемішування продовжували. Реакцію гасили додаванням води і насиченого розчину NH₄Cl, суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3×20мл), об'єднані органічні

екстракти промивали насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . У розчин протягом 8 годин барботували повітря. Неочищену речовину адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елюювання CH_2Cl_2 (1-6)→1% MeOH в CH_2Cl_2 (7-21)→2% MeOH в CH_2Cl_2 (22-43)] з одержанням жовтої плівки. Додаткове очищення препаративною ТШХ (20×20см пластини силікагелю, товщина 500мкм, елюювання 3% MeOH в CH_2Cl_2 чотири рази) давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,01-2,12 (м, 1H), 2,13-2,27 (м, 1H), 2,47-2,58 (м, 2H), 2,62-2,73 (м, 2H), 3,85 (квінт., $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 5,40 (ушир, с, 2H), 7,08 (ушир, д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,14 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,17 (дд, $J=3,6, 5,2\text{Гц}$, 1H), 7,48 (дд, $J=1,2, 5,2\text{Гц}$, 1H), 7,76 (дд, $J=1,2, 3,6\text{Гц}$, 1H), 7,83 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 7,88-7,91 (м, 2H), 8,28 (дд, $J=8,8, 0,8\text{Гц}$, 1H), 8,34 (д, $J=0,8\text{Гц}$, 1H). МС (ES+): m/z 398,0 (60) $[\text{MH}^+]$.

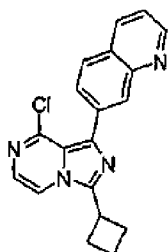
3-Циклобутил-1-хінолін-7-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Газоподібний NH_3 конденсували в охолоджений (сухий лід/ацетон) розчин 7-(8-хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)хіноліну (203,2мг, 0,607ммоль) в 2М NH_3/iPrOH (6мл) у напірній трубці до подвоєння об'єму, потім трубку запаювали і нагрівали при 110°C (температура бані) протягом 19 годин. Аміак випарювали, неочищену речовину адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елюювання CH_2Cl_2 1:1 (1-6)→2% MeOH в CH_2Cl_2 (7-27)→4% MeOH в CH_2Cl_2 (28-37)→5% MeOH в CH_2Cl_2 (38-53)→7% MeOH в CH_2Cl_2 (54-67)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, чистота >98% по даних ВЕРХ, т. пл. $94-96^\circ\text{C}$.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,00-2,10 (м, 1H), 2,12-2,25 (м, 1H), 2,47-2,57 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 2H), 3,85 (квінт., $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 5,23 (ушир, с, 2H), 7,10 (д, $J=4,4\text{Гц}$, 1H), 7,16 (д, $J=4,4\text{Гц}$, 1H), 7,44 (дд, $J=4,2, 8,2\text{Гц}$, 1H), 7,95 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,00 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,22 (д, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,95-9,00 (м, 1H). МС (ES+): m/z 316,2 (30) $[\text{MH}^+]$.

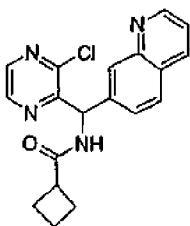
7-(8-Хлор-3-циклобутилімідазо [1,5-а]піразин-1-іл)хінолін



Суміш POCl_3 (8мл, 13г, 87ммоль) і [(3-хлорпіразин-2-іл)хінолін-7-ілметил]аміди циклобутанкарбонової кислоти (566мг, 1,60ммоль) нагрівали при 55°C протягом 21,5 годин і при 70°C протягом 6 годин. POCl_3 випарювали, додавали холодний розчин NH_3 в iPrOH (2М, 10мл), суспензію фільтрували і тверду речовину промивали iPrOH . Неочищену речовину, що містить об'єднані фільтрат і змиви, адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання сумішшю гексани:EtOAc 1:1 (1-13)→1:3 (14-38)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої піни.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,05-2,14 (м, 1H), 2,16-2,28 (м, 1H), 2,50-2,60 (м, 2H), 2,63-2,75 (м, 2H), 3,89 (квінт., $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,35 (д, $J=4,4\text{Гц}$, 1H), 7,44 (дд, $J=4,2, 8,2\text{Гц}$, 1H), 7,55 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 7,90 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,13 (дд, $J=1,6, 8,4\text{Гц}$, 1H), 8,22 (д, $J=8,2\text{Гц}$, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,98 (дд, $J=1,6, 4,2\text{Гц}$, 1H). МС (ES+): m/z 335,1/337,1 (100/44) $[\text{MH}^+]$.

[(3-Хлорпіразин-2-іл)хінолін-7-ілметил]амід циклобутанкарбонової кислоти

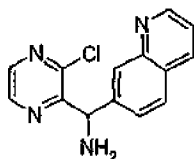


До розчину $\text{NEt}(\text{iPr})_2$ (520мкл, 386 мг, 2,99ммоль), DMAP (12мг, 0,098ммоль) і С-(3-хлорпіразин-2-іл)-С-хінолін-7-ілметиламіну (сполуки формули IV, де Q^1 означає хінолін-7-іл) (608мг, 1,97ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (10мл), охолодженому сумішшю вода/лід, додавали циклобутанкарбонільхлорид (250мкл, 260мг, 2,19ммоль), потім охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 2,5 годин. Додавали воду, шари розділяли і водний шар екстрагували

CH₂Cl₂ (3×20мл). Об'єднані CH₂Cl₂ шари промивали розведеною HCl (pH≈2), водою, насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі і сушили над MgSO₄. Неочищену речовину хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання сумішшю гексани:EtOAc 1:1 (1-21)→1:3 (22-44)→EtOAc (45-56)] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,81-1,91 (м, 1H), 1,91-2,03 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 2H), 3,12 (квінт., J=8,6Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0Гц, 1H), 7,39 (дд, J=4,0, 8,0Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,13 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,2Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,2Гц, 1H), 8,87 (дд, J=1,6, 4,0Гц, 1H). МС (ES+): m/z 353,1/355,0 (100/39) [MH⁺].

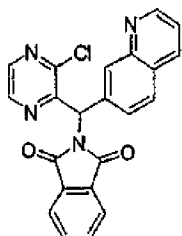
C-(3-хлорпіразин-2-іл)-C-хінолін-7-ілметиламін



Розчин 2-[(3-хлорпіразин-2-іл)хінолін-7-ілметил]ізоіндол-1,3-діону (789мг, 1,97ммоль) і безводного гідразину (63мкл, 64мг, 2,0ммоль) у суміші EtOH (4мл)/CH₂Cl₂ (2мл) перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 1 дня. Додавали додатково гідразин (93мкл, 95мг, 3,0ммоль) і перемішування продовжували протягом 2 днів. Тверду речовину (фталевий гідрозид), що утворилася, відфільтровували, промивали EtOH, об'єднані фільтрат і змиви сушили з одержанням червоної липкої твердої речовини. Отриману тверду речовину суспендували в CH₂Cl₂, фільтрували і фільтрат концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої смоли.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,4 (ушир, с, 2H), 5,79 (с, 1H), 7,39 (дд, J=4,2, 8,2Гц, 1H), 7,64 (дд, J=1,8, 8,6Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,01 (д, J=0,8Гц, 1H), 8,13 (дд, J=0,8, 8,0Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,59 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,90 (дд, J=1,6, 4,4Гц, 1H). МС (ES+): m/z 271,0/273,0 (30/10) [MH⁺], 254,1/256,1 (30/10) [MH⁺-NH₃].

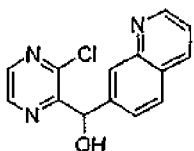
2-[(3-Хлорпіразин-2-іл)хінолін-7-ілметил]ізоіндол-1,3-діон



До суспензії (3-хлорпіразин-2-іл)хінолін-7-ілметанолу (600мг, 2,21ммоль), фталіміду (356мг, 2,42ммоль) і PS-PPh₃ (внесення 2,12ммоль/г; 1,56г, 3,31ммоль) у безводному ТГФ (20мл), охолоджену сумішшю вода/лід, додавали DIAD (480мкл, 493мг, 2,44ммоль), потім охолоджувальну баню видаляли, колбу струшували при температурі навколишнього середовища протягом 21,5 годин. Додавали ще PS-PPh₃ (520мг, 1,10ммоль) і DIAD (160мкл, 164мг, 0,81ммоль) і струшування продовжували протягом 6,5 годин. Смоли фільтрували і промивали ТГФ і CH₂Cl₂. Неочищену речовину хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання сумішшю гексани:EtOAc 3:1 (1-14)→2:1 (15-29)→1:1 (30-65)→1:2 (66-80)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,12 (с, 1H), 7,41 (дд, J=4,4, 8,0Гц, 1H), 7,54 (дд, J=2,0, 8,4Гц, 1H), 7,72-7,78 (м, 2H), 7,81-7,89 (м, 3H), 8,01 (д, J=0,8Гц, 1H), 8,16 (дд, J=0,8, 8,4Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,50 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,90 (дд, J=1,6, 4,2Гц, 1H). МС (ES+): m/z 401,0/402,9 (100/38) [MH⁺].

(3-Хлорпіразин-2-іл)хінолін-7-ілметанол

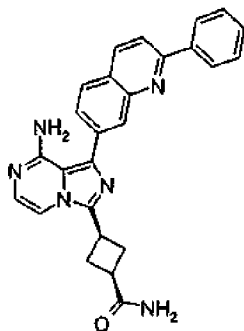


До розчину 2,2,6,6-тетраметилпiperидину (0,64мл, 0,54г, 3,8ммоль) у безводному ТГФ (10мл), охолоджену сумішшю CO₂(с)/ацетон, додавали nBuLi (2,5М у гексанах; 1,6мл, 4,0ммоль). Охолоджувальну баню заміняли банею лід/вода на 15хв., потім розчин знову охолоджували до -78°C. Через 10хв. додавали 2-хлорпіразин (0,29мл, 0,37г, 3,2ммоль). Через 30хв. розчин хінолін-7-карбальдегіду (500мг, 3,18ммоль) у безводному ТГФ (5мл), охолоджену сумішшю CO₂(с)/ацетон, переносили в розчин літійхлорпіразину за допомогою канюлі, суміш перемішували при -78°C протягом 2,5 годин і при 0°C протягом 0,5 години. Реакцію гасили додаванням водної HCl (2мл 2М розчину) і потім водного розчину NH₄Cl. Суміш екстрагували EtOAc (4×30мл), об'єднані EtOAc екстракти промивали водою і насиченим розчином солі і сушили над MgSO₄. Неочищену речовину хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання сумішшю гексани:EtOAc 2:1 (1-21)→1:1 (22-32)→1:4 (33-62)→EtOAc (63-66)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої піни.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 4,87 (д, J=7,6Гц, 1H), 6,26 (д, J=7,6Гц, 1H), 7,41 (дд, J=4,4, 8,4Гц, 1H), 7,60 (дд, J=1,6, 8,4Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,02 (д, J=0,8Гц, 1H), 8,14 (дд, J=0,8, 8,4Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,4Гц,

1H), 8,60 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,91 (дд, J=1,6, 4,4Гц, 1H). МС (ES+): m/z 272,1/274,1 (100/38) [MH⁺].

Приклад 14: Амід цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонової кислоти



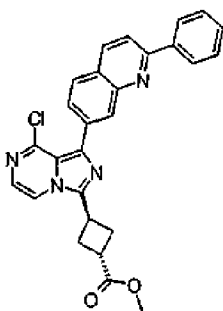
Через суспензію цис-метил-3-(8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанкарбоксилату (153мг, 0,32ммоль) в ізопропанолі (15мл) в апарату Парра при -70°C барботували аміак протягом 2 хвилин. Посудину запаювали, температуру збільшували до 110°C і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 20 годин. Реакційну суміш потім охолоджували на бані із сухим льодом, переносили в круглодонну колбу і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали, використовуючи MDP, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ES+): m/z 435,29 (80) [MH⁺]. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 2,54-2,59 (м, 4H) 3,04-3,12 (м, 1H) 3,84-3,92 (м, 1H) 6,23 (ушир, с, 1H) 6,82 (ушир, с, 1H) 7,10 (д, J=4,8Гц, 1H) 7,52-7,59 (м, 4H) 7,94 (дд, J=6,8, 1,6Гц, 1H) 8,10 (д, J=8,4Гц, 1H) 8,18 (д, J=9,2Гц, 1H) 8,24-8,25 (м, 1H) 8,30-8,32 (м, 2H) 8,51 (д, J=8Гц, 1H).

Метилловий ефір цис-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонової кислоти і метилловий ефір транс-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонової кислоти

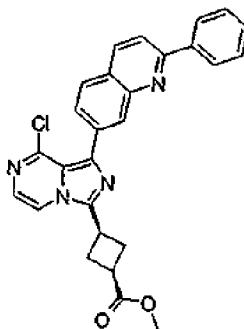
До розчину 3-(8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанкарбальдегіду (3,274г, неочищеного, 7,43ммоль) в MeOH (125мл) додавали NIS (10г, 44,55ммоль) і карбонат калію (6,2г, 44,55ммоль). Реакційну колбу загортали в алюмінієву фольгу і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в темряві протягом 20 годин. Суміш потім гасили водою (100мл), розбавляли DCM, послідовно промивали тиосульфатом натрію, насиченим розчином солі і концентрували у вакуумі. Продукт очищали хроматографією на силікагелі (1:1 EtOAc: гексани) з одержанням роздільних цис- і транс-продуктів у вигляді жовтих твердих речовин.

Метилловий ефір транс-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонової кислоти



МС (ES+): m/z 469,2 (100) [MH⁺]. ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,76-2,84 (м, 2H) 2,94-3,01 (м, 2H) 3,27-3,40 (м, 1H) 3,72 (с, 3H) 3,79-3,87 (м, 1H) 7,38 (д, J=5,2Гц, 1H) 7,45-7,49 (м, 1H) 7,52-7,56 (м, 2H) 7,63 (д, J=4,8Гц, 1H) 7,89-7,93 (м, 3H) 8,18-8,20 (м, 2H) 8,27 (д, J=8,0Гц, 1H) 8,51 (с, 1H).

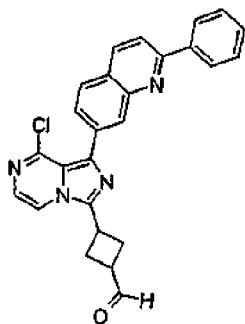
Метилловий ефір цис-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонової кислоти



МС (ES+): m/z 469,2 (100) [MH⁺]; ¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,81-2,86 (м, 2H) 2,92-2,99 (м, 2H) 3,33-3,41 (м, 1H) 3,77 (с, 3H) 4,04-4,10 (м, 1H) 7,38 (д, J=5,2Гц, 1H) 7,45-7,49 (м, 1H) 7,52-7,56 (м, 2H) 7,63 (д, J=4,8Гц,

¹H) 7,89-7,93 (м, 3H) 8,18-8,20 (м, 2H) 8,27 (д, J=8,0Гц, 1H) 8,51 (с, 1H).

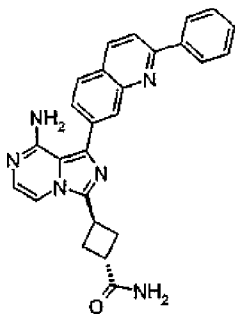
3-[8-Хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбальдегід



До розчину оксалілхлориду (1,87мл, 21,4ммоль) у безводному DCM (17,3мл) додавали розчин ДМСО (3,1мл, 42,9ммоль) в DCM (8,58мл) при -72°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням [3-(8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанолу (1,9г, 4,29ммоль) в DCM (20мл) при тій же температурі. Через 30 хвилин реакцію гасили триетиламіном (15мл, 107,2ммоль) і повільно нагрівали до кімнатної температури. Суміш розбавляли DCM (50мл), промивали водою, NaHCO₃ (насич.), насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі, з одержанням суміші ізомерів.

МС (ES⁺): m/z 441,1 (80) [MН⁺].

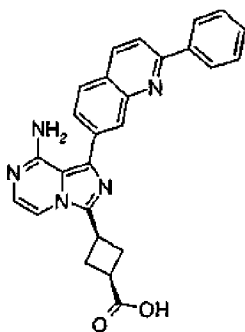
Приклад 15: Амід транс-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонової кислоти



Зазначену сполуку одержували, застосовуючи методики, аналогічно описаним для прикладу 14, за винятком того, що замість цис-метил-3-(8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанкарбоксилату використовували транс-метил-3-(8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанкарбоксилат.

МС (ES⁺): m/z 435,29 (40) [MН⁺]; ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,53-2,70 (м, 4H), 3,16-3,20 (м, 1H), 3,90-3,97 (м, 1H), 6,24 (ушир, с, 2H), 6,84 (ушир.с, 1H), 7,09 (д, J=5,1Гц, 1H), 7,31 (ушир.с, 1H), 7,45 (д, J=4,0Гц, 1H), 7,50-7,60 (м, 3H), 7,96 (дд, J=6,6, 1,8Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,3Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,30-8,33 (м, 2H), 8,52 (д, J=9,1Гц, 1H).

Приклад 16: цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонова кислота

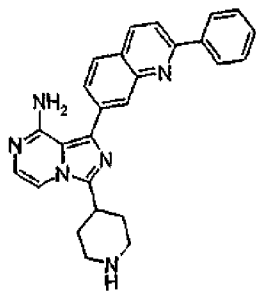


Зазначену сполуку одержували, застосовуючи методики, аналогічно описаним для синтезу амідів цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанкарбонової кислоти, за винятком того, що реакцію відслідковували через короткі інтервали для мінімізації утворення амідів. Реакція давала суміш складного ефіру і амідів (2:1), що обробляли NaOH (0,15мл) у ТГФ (0,95мл) і MeOH (1мл). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували у вакуумі, розбавляли DCM і промивали водою. Продукт очищали, використовуючи MDP, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ES⁺): m/z 436,27 (40) [MН⁺]; ¹H ЯМР (400МГц, ДМСО-d₆) δ 2,62-2,67 (м, 5H), 3,16 (с, 1H), 3,90-3,91 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 7,10 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,50-7,59 (м, 4H), 7,93 (дд, J=6,8, 1,6Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,4Гц, 1H),

8,18 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,30-8,33 (м, 2H), 8,51 (д, J=8,4Гц, 1H).

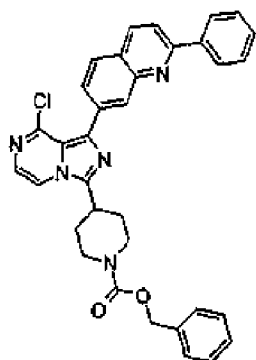
Приклад 17: 1-(2-Фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Бензиловий ефір 4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбонової кислоти (1,6г, 2,8ммоль) суспендували в розчині 2М NH₃ в ізопропанолі (200мл) в 300-мл апарату Парра і охолоджували до -78°C. У розчин барботували газоподібний аміак протягом 6хв., потім посудину закривали і нагрівали до 115°C протягом 24 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури і переносили в круглодонну колбу. Додавали гідроматрикс, суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 25г/150мл, елюювання 5% 7н NH₃ у суміші метанол/CH₂Cl₂) з одержанням суміші бензилового ефіру 4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбонової кислоти і 1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну у вигляді жовтої твердої речовини. Суміш розчиняли в 37% HCl (45,0мл) і нагрівали до 60°C протягом 2хв. Охолоджували до кімнатної температури, розчин розбавляли водою і промивали ефіром (2×) і CH₂Cl₂ (1×). До водного розчину додавали 5н NaOH до підлугування і відфільтровували 1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін у вигляді жовтої твердої речовини, що очищали хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 2г/12мл, елюювання 5% 7н NH₃ у суміші метанол/CH₂Cl₂) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 1,72-1,88 (м, 4H), 2,65-2,71 (м, 2H), 3,05 (д, 2H, J=12,0Гц), 3,22-3,33 (м, 2H), 6,21 (ушир, с, 2H), 7,09 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,50-7,59 (м, 3H), 7,70 (д, 1H, J=5,2Гц), 7,92 (дд, 1H, J=8,4, 1,6Гц), 8,09 (д, 1H, J=8,0Гц), 8,17 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,24 (ушир, с, 1H), 8,31 (дд, 2H, J=8,8, 1,6Гц), 8,51 (д, 1H, J=8,4Гц). MS (ES⁺): m/z 421 (10) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=1,7хв. (OpenLynx, полярний_5мин).

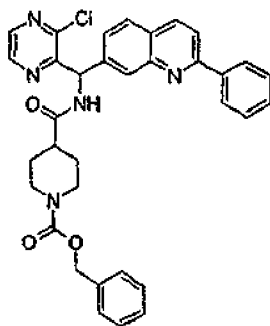
Бензиловий ефір 4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбонової кислоти



Бензиловий ефір 4-((3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил)карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти (2,1г, 3,6ммоль) розчиняли в CH₃CN (126,0мл) і ДМФА (0,4мл) у круглодонній колбі, оснащений холодильником. До реакційної суміші додавали POCl₃ (1,7мл, 17,9ммоль) і перемішували при 55°C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, знову розчиняли в DCM, охолоджували до 0°C і додавали 2М NH₃ в ізопропанолі до лужного рН. Додавали гідроматрикс, суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання від 100% CH₂Cl₂ до 2% CH₃CN/CH₂Cl₂) з одержанням бензилового ефіру 4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини.

MS (ES⁺): m/z 574 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=4,2хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

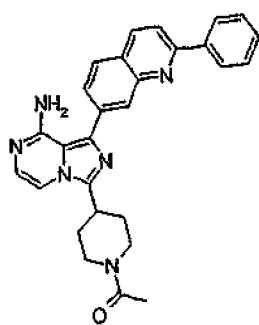
Бензиловий ефір 4-((3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил)карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти



До розчину (111,0мл) в CH_2Cl_2 C-(3-хлорпіразин-2-іл)-C-(2-фенілхінолін-7-іл)метиламіну (1,9г, 5,5ммоль) і PS-DIPEA (2,8г, 11,1ммоль) у круглодонній колбі в атмосфері N_2 додавали бензиловий ефір 4-хлоркарбонілпіперидин-1-карбонової кислоти (1,4г, 5,0ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання від 100% CH_2Cl_2 до 10% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням бензинового ефіру 4-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]карбамоїлпіперидин-1-карбонової кислоти у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES+): m/z 592/594 (100/50) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=3,7$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

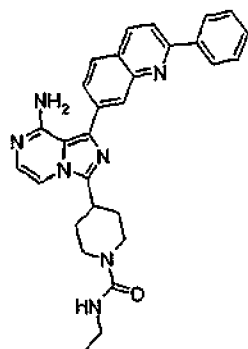
Приклад 18: 1-(4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-іл)етанон



Тріс-НСІ сіль 1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілімідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (59,0мг, 0,1ммоль) розчиняли в триетиламіні (1,0мл) і ДМФА (0,5мл). Додавали оцтовий ангідрид (12,0мкл, 0,1ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і хроматографією очищали на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 2г/12мл, елюювання 2% 7н NH_3 у суміші метанол/ CH_2Cl_2). Зразок додатково очищали, використовуючи MDPS, з одержанням 1-(4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-іл)етанону у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

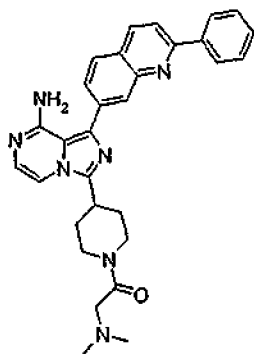
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,95 (ддд, 1H, J=22,4, 11,2, 4,0Гц), 2,03-2,23 (м, 6H), 2,90 (ддд, 1H, J=13,6,13,6, 2,8Гц), 3,19-3,32 (м, 2H), 4,01 (ушир, д, 1H, J=13,6Гц), 4,64 (ушир, д, 1H, J=13,2Гц), 5,44 (ушир, с, 2H), 7,11 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,24 (д, 1H, J=5,6Гц), 7,46 (ддд, 1H, J=6,0, 2,4, 0,8Гц), 7,50-7,54 (м, 2H), 7,86-7,94 (м, 3H), 8,16 (ддд, 2H, J=7,2, 3,6, 1,6Гц), 8,24 (д, 1H, J=8,4Гц), 8,38 (с, 1H). МС (ES+): m/z 463 (10) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,1$ хв. (OpenLynx, полярний_5мин).

Приклад 19: 4-(8-Аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід



4-(8-Аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-N-етилпіперидин-1-карбоксамід синтезували за методикою, аналогічно до описаної для 1-(4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]піперидин-1-іл)етанону, за винятком того, що замість оцтового ангідриду використовували етилізотіанат; жовтий порошок; МС(ES+): m/z 492,10 (70) $[\text{MH}^+]$, 493,11 (45) $[\text{MH}^{+2}]$, 211,41 (100) $[\text{MH}-280]$; ВЕРХ: $t_R=2,08$ хв. (полярний-5хв./openlynx).

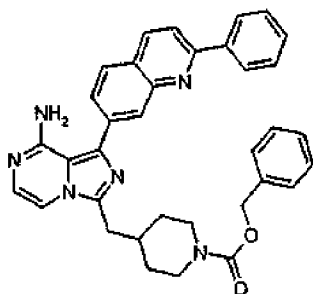
Приклад 20: 3-{1-[(Диметиламіно)ацетил]піперидин-4-іл}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін



До розчину 3-піперидин-4-іл-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-аміну в CH_2Cl_2 (2мл) додавали хлорацетилхлорид (73мг, 0,64ммоль, 51мкл) і PS-DIE A (384мг, 1,43ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш абсорбували на силікагель і очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 25г/150мл, елювання 100% від CH_2Cl_2 до 5% 7н $[\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}]/\text{CH}_2\text{Cl}_2$] з одержанням бажаного хлоркетонного проміжного продукту, що переносили в скляну напірну реакційну колбу і розчиняли в 2М розчині диметиламіну в ТГФ (9мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 18 годин. Реакційну суміш абсорбували на силікагель і очищали [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елювання від 100% CH_2Cl_2 до 5% 7н $[\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}]/\text{CH}_2\text{Cl}_2$] з одержанням бажаного продукту. Продукт додатково очищали розтиранням з 10% ДМСО в суміші 1:1 ТГФ/ CH_3OH з одержанням бажаного продукту у вигляді світло-жовтого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 8,42 (дд, $J=1,0$, 1,0Гц, 1H), 8,28 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,94 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,90 (дд, $J=8,4$, 2,0Гц, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,29 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,30 (ушир.д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,66 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,76 (м, 2H), 3,33-3,22 (м, 4H), 2,97 (м, 1H), 2,38 (с, 6H), 2,30-1,90 (м, 5H), 1,86 (м, 1H). МС (ES+): m/z 56,12 (20) $[\text{MH}^+]$, 507,09 (10) $[\text{MH}^{+2}]$, 421,13 (50) $[\text{M}-85]$, 253,85 (100) $[\text{MH}-252]$; ВЕРХ $t=1,73$ хв. (полярний-5хв./openlynx).

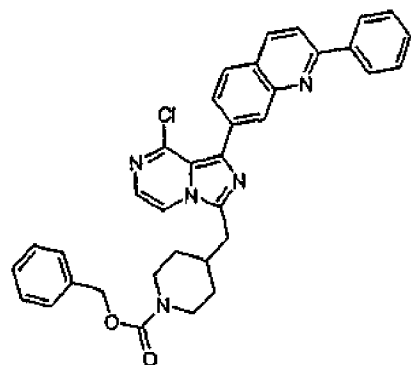
Приклад 21: (Бензиловий ефір 4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-карбонової кислоти)



Бензиловий ефір бензил-4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-карбонової кислоти (1,50г, 2,55ммоль) розчиняли в безводному 2-пропанолі (70,0мл, 916ммоль) в апарату під тиском Парра. Розчин охолоджували до -78°C і в розчин барботували аміак протягом 4хв. Балон закривали, перемішували і нагрівали до 110°C протягом 3 днів. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок очищали за допомогою 25г силікагелю Jones (елювання сумішшю 5% MeOH/EtOAc), що давало бажаний продукт.

^1H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (1H, д, $J=8,4$), 8,30 (1H, д, $J=8,64$ Гц), 8,21 (2H, дд, $J=1,58$ Гц, $J=1,18$), 8,00 (2H, м), 7,84 (1H, дд, $J=1,74$, $J=1,74$), 7,54 (3H, м), 7,37 (5H, с), 7,24 (1H, д, $J=5,54$), 7,00 (1H, д, $J=5,53$), 5,13 (2H, с), 4,23 (2H, м), 2,96 (2H, д, $J=7,08$), 2,82 (2H, м), 2,04 (1H, м), 1,80 (2H, м), 1,31 (2H, м). МС (ES+): m/z 569,17/570,16 (100/65) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,56$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

(Бензиловий ефір 4-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-карбонової кислоти)

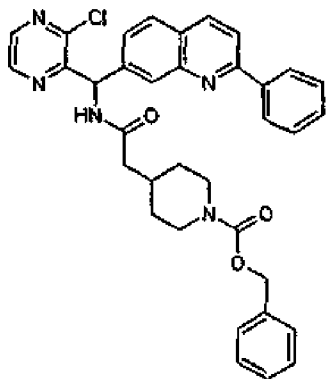


До розчину бензилового ефіру 4-((3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-

іл)метил]карбамоїл}метил}піперидин-1-карбонової кислоти в безводному ацетонітрилі (165мл) додавали POCl_3 (2,03мл, 21,84ммоль) і ДМФА (2,15мл) і нагрівали до 55°C в атмосфері N_2 . Проведений через 2 годину РХ/МС і ТШХ аналіз показав завершення реакції. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли CH_2Cl_2 і гасили 2н (7н NH_3) в 2-пропанолі до рН 9. 2-пропанол видаляли у вакуумі. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (урівноваженому сумішшю 40% EtOAc/гексани, поділ сумішшю 50% EtOAc/гексани(80% EtOAc/гексани), що давало бажаний продукт.

^1H ЯМР (400МГц, ДМСО- d_6) δ м. д. 8,53 (1H, д, $J=8,52$), 8,45 (1H, д, $J=5,00$), 8,31 (3H, м), 8,21 (1H, д, $J=8,66$), 8,08 (1H, д, $J=8,47$), 7,56 (3H, м), 7,49 (1H, д, $J=5,00$), 7,34 (5H, м), 5,07 (2H, с), 4,02 (2H, д, $J=12,8$), 3,32 (2H, с), 3,11 (2H, д, $J=6,92$), 2,82 (1H, м), 2,13 (1H, м), 1,73 (2H, д, $J=12,26$), 1,21 (2H, м). МС (ES+): m/z 589,97 (5) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=3,72$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

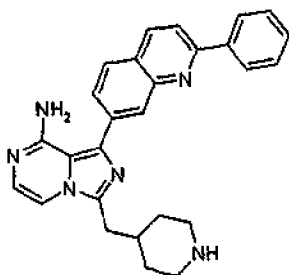
(Бензиловий ефір 4-(((3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]карбамоїл}метил}піперидин-1-карбонової кислоти)



(3-хлорпіразин-2-іл)(2-фенілхінолін-7-іл)метанамін (120,00мг, 0,35ммоль), EDC (100,64мг, 0,53ммоль) і HOBT (47,29мг, 0,35ммоль) суспендували в CH_2Cl_2 (2мл) і додавали DIEA (122,00мкл, 0,70ммоль) і потім 1-N-Cbz-4-піперидиноцтову кислоту (127,56мг, 0,46ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли CH_2Cl_2 (10мл) і промивали насиченим NaHCO_3 (2 $\times$ 20мл) і насиченим розчином солі (2 $\times$ 20мл). Органічний шар сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою 10г силікагелю Jones (змоченого 50% сумішшю EtOAc/гексан, після висушування наносили на діоксид кремнію і розділяли сумішшю 60% EtOAc/гексани $\rightarrow$ 70% EtOAc/гексани) з одержанням бажаного продукту.

^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- d) δ 8,56 (1H, д, $J=2,47$), 8,39 (1H, д, $J=2,50$), 8,23 (1H, д, $J=4,77$), 8,11 (2H, д, $J=7,06$), 7,85 (3H, дд, $J=8,60$, $J=8,38$), 7,74 (1H, с), 7,50 (3H, м), 7,32 (6H, м), 6,78 (1H, д, $J=7,76$), 5,10 (2H, с), 4,11 (2H, м), 2,75 (2H, м), 2,21 (2H, д, $J=7,00$), 2,01 (1H, м), 1,67 (2H, м), 1,15 (2H, д, $J=8,921$). МС (ES+): m/z 605,96/606,98/608,93(100/40/15) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=3,33$ хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.).

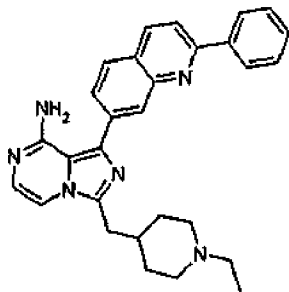
Приклад 22: (1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілметилімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін)



Бензиловий ефір 4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-карбонової кислоти (1,94г, 3,41ммоль) змішували з 37% HCl (90,00мл, 3,96ммоль), нагрівали до 60°C і продовжували перемішування протягом 5хв. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури, промивали ефіром (2 $\times$ 90мл) і потім CH_2Cl_2 (2 $\times$ 90мл). Водний шар поступово підлговували 5н NaOH і екстрагували CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50мл). Об'єднаний органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою 25г силікагелю Jones (елювання 10% (7н NH_3) у суміші MeOH/EtOAc) з одержанням бажаного продукту.

^1H ЯМР (400МГц, метанол- d) δ 8,38 (1H, д, $J=8,68$), 8,24 (1H, д, $J=0,74$ Гц), 8,08 (2H, дд, $J=1,55$ Гц, $J=1,19$), 8,00 (2H, м), 7,80 (1H, дд, $J=1,68$, $J=1,70$), 7,51 (1H, д, $J=5,14$), 7,44 (3H, м), 6,99 (1H, д, $J=5,10$), 2,99 (2H, д, $J=12,60$), 2,94 (2H, д, $J=7,20$), 2,55 (2H, т), 2,01 (1H, м), 1,66 (2H, д, $J=12,72$), 1,29 (2H, м). МС (ES+): m/z 435,12/436,10 (15/5) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=1,71$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

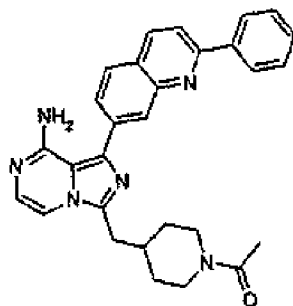
Приклад 23: (3-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін)



Ацетальдегід (6,76мг, 0,15ммоль) у дихлоретані (5мл, 2екв.) додавали до 1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілметилімідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (100,00мг, 0,23ммоль) і триацетоксиборгідриду натрію (65,0мг, 306,8ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищений продукт очищали за допомогою 5г силікагелю Jones (до сухого додавали діоксид кремнію, зволожували 100% CH_2Cl_2 , елюювали 100% $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 3\%$ (7н NH_3) у суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 6\%$ (7н NH_3) у суміші $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням бажаного продукту.

^1H ЯМР (400МГц, метанол- d) δ 8,38 (1H, д, $J=8,66$), 8,25 (1H, с), 8,08 (2H, дд, $J=1,64$ Гц, $J=1,08$), 8,00 (2H, м), 7,79 (1H, дд, $J=2,06$, $J=1,70$), 7,51 (1H, д, $J=5,15$), 7,44 (3H, м), 7,00 (1H, д, $J=5,12$), 3,06 (2H, д, $J=10,88$), 2,97 (2H, д, $J=7,08$), 2,54 (2H, д, $J=5,80$), 2,18 (2H, м), 1,98 (1H, м), 1,75 (2H, д, $J=13,12$), 1,43 (2H, м), 1,07 (3H, т). МС (ES+): m/z 435,12/436,10 (15/5) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=1,71$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

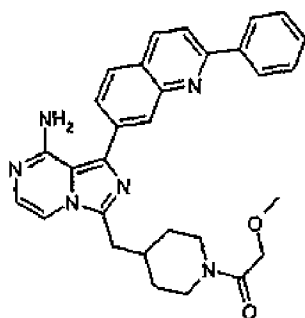
Приклад 24: (1-{4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-іл}етанон)



1-(2-Фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілметилімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін (100,00мг, 0,23ммоль) у сухій 10-мл круглодонній колбі розчиняли в 1,7мл метиленхлориду і додавали PS-DIEA (117,95мг, 0,46ммоль). Однією порцією додавали оцтовий ангідрид (Ac_2O) (11мкл, 0,51екв.). Через 15хв. додавали ще 5,5мкл Ac_2O (0,25екв.). Через 15хв. додавали ще 2,64мкл Ac_2O (0,12екв.). Через 15хв. додавали ще 11мкл Ac_2O (0,51екв.). Реакційну суміш фільтрували через лійку із фриттою, і смоли багаторазово промивали метиленхлоридом. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (зволоженому 100% EtOAc , елюювання 5% (7н NH_3) у суміші MeOH/EtOAc) з одержанням бажаного продукту.

^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- d) δ 8,41 (1H, д, $J=1,68$), 8,28 (1H, д, $J=8,20$), 8,19 (2H, дд, $J=1,51$ Гц, $J=1,18$), 7,93 (3H, м), 7,53 (3H, м), 7,23 (1H, д, $J=5,10$), 7,12 (1H, д, $J=5,76$), 5,55 (2H, м), 4,67 (1H, д, $J=13,28$), 3,83 (1H, д, $J=12,26$), 3,06 (1H, м), 2,96 (2H, м), 2,56 (1H, м), 2,27 (1H, м), 2,10 (3H, с), 1,85 (2H, т), 1,31 (2H, м). МС (ES+): m/z 477,11/478,08 (40/20) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=2,11$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 25: (1-{4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-іл}-2-метоксіетанон)

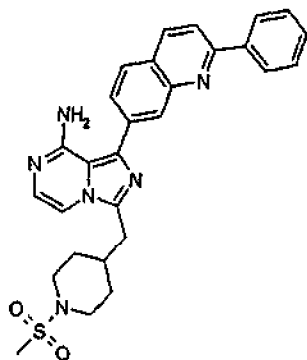


1-(2-Фенілхінолін-7-іл)-3-піперидин-4-ілметилімідазо[1,5-а]піразин-8-іламін (110,00мг, 0,25ммоль) у сухій 15-мл круглодонній колбі розчиняли в 2,00мл CH_2Cl_2 і додавали PS-DIEA (150мг, 0,46ммоль). Однією порцією додавали метоксіацетил (10мкл, 0,44екв.). Через 10хв. додавали ще 10мкл метоксіацетилу (0,44екв.). Через 10хв., додавали ще 5мкл метоксіацетилу (0,22екв.). Реакційну суміш фільтрували через лійку із фриттою і смоли багаторазово промивали CH_2Cl_2 . Неочищений продукт очищали за допомогою 5г силікагелю Jones (зволоженого 100% етилацетатом, елюювання 5% (7н NH_3) у суміші MeOH/EtOAc) з одержанням бажаного продукту.

^1H ЯМР (400МГц, хлороформ- d) δ 8,41 (1H, д, $J=0,80$), 8,35 (1H, д, $J=43,15$), 8,23 (2H, м), 7,97 (2H, м), 7,88 (1H, дд, $J=1,47$, 1,73), 7,53 (3H, м), 7,23 (1H, д, $J=5,19$), 7,11 (1H, д, $J=5,20$), 5,77 (2H, м), 4,64 (1H, д, $J=13,8$), 3,90 (1H, д, 15,80), 3,49 (2H, с), 3,50 (3H, с), 3,04 (1H, д, $J=13,08$), 2,97 (2H, дд, $J=2,44$, $J=2,72$), 2,62

(1H, т), 2,29 (1H, м), 1,97 (2H, д, J=65,04), 1,37 (2H, м). МС (ES+): m/z 507,08/508,09 (50/30) [МН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,07хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

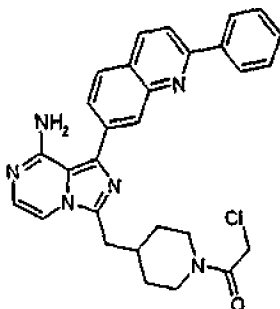
Приклад 26: (3-(1-Метансульфонілпіперидин-4-ілметил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін)



1-(2-Фенілхінолін-7-іл)-3-(піперидин-4-ілметил)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін (110,00мг, 0,25ммоль) у сухій 15-мл круглодонній колбі розчиняли в 2,00 мл CH₂Cl₂ і додавали PS-DIEA (150,00мг, 0,46ммоль). Однією порцією додавали метансульфонілхлорид (10мкл, 0,47екв.). Через 10хв. додавали ще 5мкл метансульфонілхлориду (0,24екв.). Через 10хв., додавали ще 2,1мкл метансульфонілхлориду (0,1екв.). Реакційну суміш фільтрували через лійку із фритою і смоли багаторазово промивали CH₂Cl₂. Неочищений продукт очищали за допомогою 5г силікагелю Jones (зволоженого 100% CH₂Cl₂, до сухого додавали діоксид кремнію, елюювали 2% (7н NH₃) у суміші MeOH/CH₂Cl₂→5% (7н NH₃) у суміші MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням бажаного продукту.

¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (1H, д, J=0,85), 8,29 (1H, д, J=8,86), 8,20 (2H, дд, J=1,51, J=1,12), 7,97 (2H, м), 7,86 (1H, дд, J=1,72, J=1,72), 7,53 (4H, м), 7,24 (1H, д, J=5,26), 7,08 (1H, д, J=6,75), 3,85 (2H, д, J=11,88), 2,98 (2H, д, J=7,08), 2,68 (2H, т), 2,20 (1H, м), 1,94 (2H, д, J=10,92), 1,50 (2H, м). МС (ES+): m/z 513,02/514,03 (80/70)[МН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,17хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

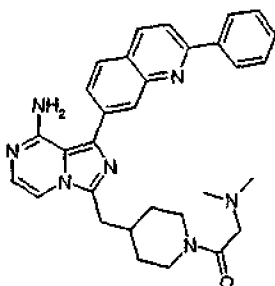
Приклад 27: (1-{4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-іл}-2-хлоретанон)



1-(2-Фенілхінолін-7-іл)-3-(піперидин-4-ілметил)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін (110,00мг, 0,25ммоль) у сухій 15-мл круглодонній колбі розчиняли в 2,00мл метиленхлориду і додавали PS-DIEA (150мг, 0,46ммоль). Однією порцією додавали хлорацетилхлорид (10мкл, 0,42екв.). Через 10хв. додавали ще 5мкл хлорацетилхлориду (0,21екв.). Через 10хв., додавали ще 2,5мкл метоксіяцетила (0,11екв.). Реакційну суміш фільтрували через лійку із фритою, і смоли багаторазово промивали метиленхлоридом. Неочищений продукт очищали за допомогою 5г силікагелю Jones (до сухого додавали діоксид кремнію, зволожували 100% етилацетатом і елюювали 5% NH₃ у суміші MeOH/етилацетат) з одержанням бажаного продукту.

¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ 8,74 (1H, с), 8,30 (1H, д, J=8,68), 8,21 (2H, д, J=7,01), 7,98 (2H, м), 7,86 (1H, дд, J=1,70, J=1,70), 7,53 (3H, м), 7,24 (1H, д, J=5,34), 7,08 (1H, д, J=5,31), 4,63 (1H, д, J= 13,24), 3,90 (1H, д, J=13,2), 3,15 (1H, т), 2,97 (2H, д, J=5,64), 2,70 (1H, т), 2,34 (1H, м), 2,05 (2H, с), 1,92 (2H, м), 1,42 (2H, м). МС (ES+): m/z 511,06/513,02 (50/25) [МН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,20хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 28: (1-{4-[8-Аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-іл}-2-диметиламіноетанон)

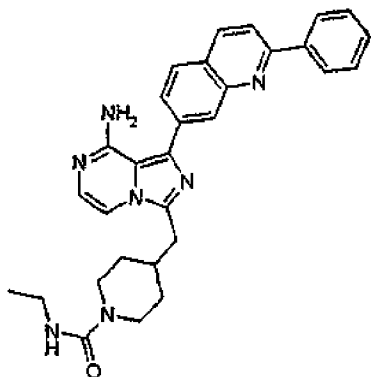


1-{4-[8-Аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-іл}-2-хлоретанон

(77,00мг, 0,15ммоль) переносили в напірну реакційну колбу і розчиняли в 3,15мл 2М розчині диметиламіну в ТГФ. Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом ночі. Неочищений продукт потім конденсували і очищали за допомогою 5г силікагелю Jones (до сухого додавали діоксид кремнію; елюювали 100% CH₂Cl₂→2% (7н NH₃) у суміші MeOH/CH₂Cl₂→5% (7н NH₃) у суміші MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням бажаного продукту.

¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (1H, д, J=0,80), 8,28 (1H, д, J=8,23), 8,19 (2H, дд, J=2,04, J=1,55), 7,93 (3H, м), 7,53 (3H, дд, J=1,70, J=1,70), 7,53 (3H, м), 7,23 (1H, д, J=5,08), 7,15 (1H, д, 5,06), 5,52 (2H, м), 4,63 (1H, д, J=14,08), 4,04 (1H, д, J=11,88), 2,43 (2H, кв), 2,97 (4H, д, J=6,08), 2,60 (1H, т), 2,43 (6H, с), 2,29 (1H, м), 1,86 (2H, д, J=12,96), 1,30 (2H, м). МС (ES+): m/z 520,11 (5) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=1,73хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

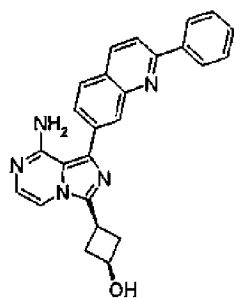
Приклад 29: (Етиламід 4-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-ілметил]піперидин-1-карбонової кислоти)



1-(2-Фенілхінолін-7-іл)-3-(піперидин-4-ілметил)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін (110,00мг, 0,25ммоль) у сухій 15-мл круглодонній колбі розчиняли в 2,00 мл CH₂Cl₂. Через чотири 15-хвилинних інтервали по краплях додавали, відповідно, 10мкл (0,47екв.), 5мкл (0,24екв.), 2,1мкл (0,1екв.) і 2,1мкл (0,1екв.) етилїзоціанату. Неочищений продукт очищали за допомогою 5г силікагелю Jones (зволожували 100% CH₂Cl₂; до сухого додавали діоксид кремнію, елюювали 2% (7н NH₃) у суміші MeOH/CH₂Cl₂→5% (7н NH₃) у суміші MeOH/CH₂Cl₂) з одержанням бажаного продукту.

¹H ЯМР (400МГц, хлороформ-d) δ 8,41 (1H, д, J=1,64), 8,29 (1H, д, J=8,38), 8,20 (2H, дд, J=1,52, J=1,10), 7,97 (2H, м), 7,87 (1H, дд, J=1,71, J=1,71), 7,53 (4H, м), 7,24 (1H, д, J=5,26), 7,08 (1H, д, J=5,23), 4,38 (1H, т), 3,97 (2H, д, J=13,44), 3,28 (2H, м), 2,96 (2H, д, J=7,12), 2,79 (2H, т), 2,20 (1H, м), 1,80 (2H, д, J=10,60), 1,36 (2H, м). МС (ES+): m/z 506,07/507,08 (50/25) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,17хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

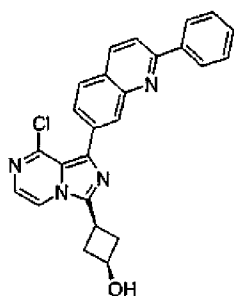
Приклад 30: цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанол



Зазначену сполуку одержували, застосовуючи методики, аналогічно описаним для прикладу 1, за винятком того, що замість 7-(8-хлор-3-циклобутилїмідазо[1,5-а]піразин-1-іл)хіноліну використовували 3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанол.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,42 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,96-7,92 (м, 3H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,19 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,12 (д, J=5,2Гц, 1H), 5,27 (ушир., 2H), 4,42 (п, J=7,2Гц, 1H), 3,36 (п, J=8,0Гц, 1H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,57-2,50 (м, 2H). МС (ES+): m/z 408 (100) [M⁺].

цис-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанол

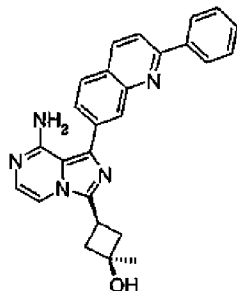


До суспензії (20мл) 3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанону (2,5ммоль)

в етанолі додавали NaBH_4 (2,5ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. до встановлення прозорості реакційного розчину. Реакційну суміш гасили додаванням $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ і концентрували при зниженому тиску. Неочищену суміш розчиняли в DCM, промивали водою (3×15мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували в вакуумі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,52 (с, 1H), 8,28 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 8,19 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,93-7,87 (м, 3H), 7,58-7,52 (м, 3H), 7,47-7,45 (м, 1H), 7,37 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 4,44 (ушир., 1H), 3,37 (р, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 3,03-2,96 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 2H). МС (ES+): m/z 427 (100) $[\text{MH}^+]$.

Приклад 31: цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанол одержували в такий спосіб

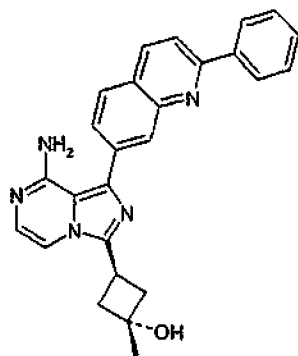


Зазначену сполуку одержували, застосовуючи методики, аналогічно описаним для прикладу 1, за винятком того, що замість 7-(8-хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)хіноліну використовували 3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанол.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,40 (с, 1H), 8,24 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,92-7,88 (м, 3H), 7,56-7,45 (м, 3H), 7,17 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,11 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 5,29 (б, 2H), 3,46-3,49 (м, 1H), 2,72-2,61 (м, 4H), 1,50 (с, 3H). МС (ES+): 422 ($\text{M}+1$).

Крім того, цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанол одержували в такий спосіб: До розчину 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанону (148мг, 0,36ммоль) у ТГФ (3мл) при 10°C додавали метиллітій і перемішували при 10°C протягом 10хв. Реакцію гасили насиченим хлоридом амонію і екстрагували DCM (3×25мл). Об'єднаний DCM шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ із використанням 5% етилацетату в гексанах як елюенту з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини; МС (ES+): m/z 422,33 $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,09\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

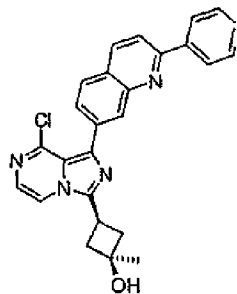
Приклад 32: транс-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанол



До розчину 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметилового ефіру толуолу-4-сульфокислоти (98мг, 0,165ммоль) у ТГФ (4мл) при -78°C додавали ЛАН у ТГФ (0,66мл, 1М розчин) і суміші давали нагрітися до 0°C . Реакцію гасили насиченим розчином хлориду амонію (1мл), розбавляли DCM (20мл) і фільтрували через шар целіту. Фільтрат сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ із використанням 5% метанолу в DCM як елюенту з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,42 (т, $J=0,6\text{Гц}$, 1H), 8,26 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 7,90-7,96 (м, 3H), 7,45-7,55 (м, 3H), 7,10 (дд, $J=6,6$, $5,0\text{Гц}$, 2H), 5,25 (ушир, с, 2H), 3,88-3,92 (м, 1H), 2,60-2,74 (м, 4H), 1,47 (с, 3H). МС (ES+): m/z 422,35 (100) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,13\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

цис-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанол одержували в такий спосіб



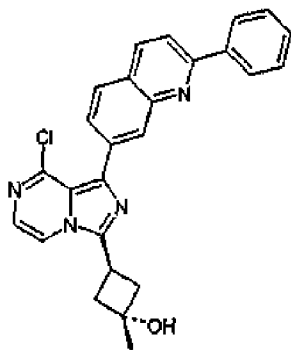
3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанон розчиняли в безводному ТГФ (4,0мл) в атмосфері N_2 і охолоджували до $-78^{\circ}C$. До охолодженого розчину повільно додавали розчин CH_3Li (1M у Et_2O , 270мкл, 0,268ммоль). Реакційну суміш перемішували при $-78^{\circ}C$ протягом 30хв. і потім давали нагрітися до кімнатної температури протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували до $0^{\circ}C$ і гасили додаванням насиченого водного розчину NH_4Cl , і водний шар промивали DCM (3×). Органічні шари об'єднували, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищене масло очищали препаративною ТШХ (силікагель, 1000мкм), розділяли сумішшю $EtOAc$:гексани (6:4) і $EtOAc$:гексани (7:3), з одержанням зазначених у заголовку сполук у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,50 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,25 (дд, $J=0,8$ Гц, 8,0Гц, 1H), 8,19 (тд, $J=0,8$ Гц, 8,0Гц, 2H), 7,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,87 (с, 2H), 7,56-7,44 (м, 4H), 7,34 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,64 (ушир., 1H), 3,41 (кв, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,72-2,63 (м, 4H), 1,50 (с, 3H). МС (ES+): 441 (M+1); ВЕРХ: $t_R=3,37$ хв. (Openlynx PX-MS, полярний_5хв.).

Цис і транс-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанол

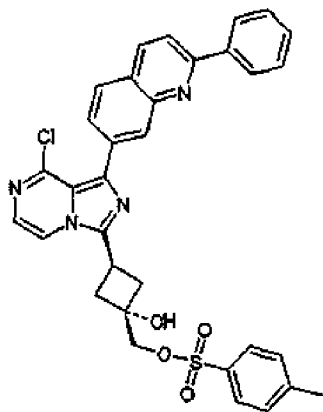
До розчину 7-[8-хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхіноліну (75мг, 0,177ммоль) у ТГФ (3мл) додавали ацетат ртуті (59мг, 0,185ммоль) і воду (3мл) і суміш перемішували протягом 15хв. Додавали гідроксид натрію (2мл, 3н розчин) і потім 0,5н $NaBH_4$ в 3н $NaOH$ (2мл), і суміш розбавляли DCM. Водний шар видаляли і шар DCM фільтрували через шар целіту і упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ із використанням 5% метанолу в DCM як елюенту з одержанням цис- і транс-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанолу.

Транс-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-метилциклобутанол



^1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 8,52-8,53 (м, 1H), 8,26 (дд, $J=8,5$, 0,7Гц, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 7,89 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 7,88 (ушир, с, 2H), 7,44-7,55 (м, 4H), 7,33 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,88-3,94 (м, 1H), 2,61-2,74 (м, 4H), 2,08 (с, 1H), 1,46 (с, 3H). МС (ES+): m/z 441,26 (100) [MH+]; ВЕРХ: $t_R=3,42$ хв. (Openlynx, полярний_5хв.).

3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметиловий ефір цис-толуол-4-сульфонокислоти



До розчину 3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксиметилциклобутанолу (114мг, 0,25ммоль) в DCM (4мл) при $-30^{\circ}C$ додавали Et_3N (101мг, 1ммоль) і тозилхлорид (52мг, 0,275ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду і

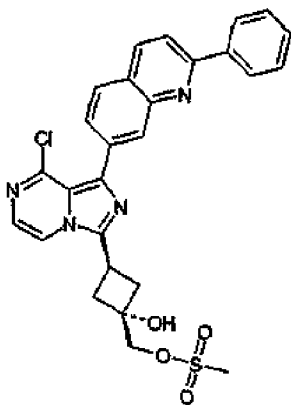
екстрагували DCM (3×25мл). Об'єднаний DCM шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ із використанням 5% етилацетату в гексанах як елюенту з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,49 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,5Гц, 1H), 8,18-8,21 (м, 2H), 7,85-7,94 (м, 3H), 7,70 (д, J=8,2Гц, 2H), 7,45-7,55 (м, 4H), 7,33 (д, J=4,9Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,90-3,95 (м, 1H), 2,62-2,71 (м, 4H), 2,27 (с, 3H). МС (ES⁺): m/z 611,2 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,85хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметиловий ефір цис і транс-метансульфокислоти

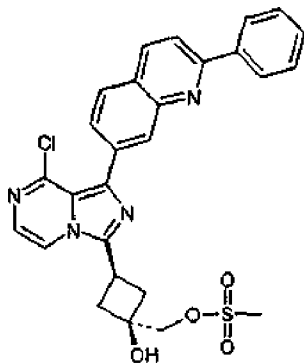
До розчину 3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксиметилциклобутанолу (229мг, 0,50ммоль) в DCM (3мл) при -30°С додавали Et₃N (101мг, 1ммоль) і мезилхлорид (69мг, 0,6ммоль), залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. До реакційної суміші додавали воду і екстрагували DCM (3×25мл). Об'єднаний DCM шар промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали препаративною ТШХ із використанням 5% етилацетату в гексанах як елюенту з одержанням відповідних цис- і транс- ізомерів у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

3-[8-Хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметиловий ефір цис-метансульфокислоти



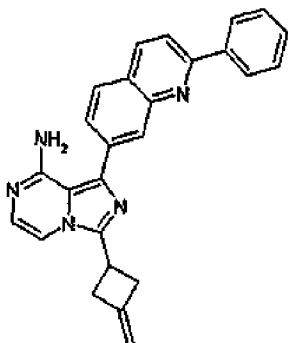
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,42 (ушир, с, 1H), 8,21 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,09-8,12 (м, 2H), 7,79-7,86 (м, 3H), 7,38-7,49 (м, 4H), 7,31 (д, J=4,9Гц, 1H), 4,40 (с, 2H), 3,91-3,95 (м, 1H), 2,99-3,04 (м, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,64-2,77 (м, 4H). МС (ES⁺): m/z 535,19 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,37хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметиловий ефір транс-метансульфоксид



¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,43 (ушир, с, 1H), 8,21 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,09-8,12 (м, 2H), 7,78-7,87 (м, 3H), 7,41-7,49 (м, 4H), 7,34 (д, J=4,9Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,41-3,53 (м, 1H), 3,06 (с, 3H), 2,85-2,90 (м, 2H), 2,60-2,65 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 535,19 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,40хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

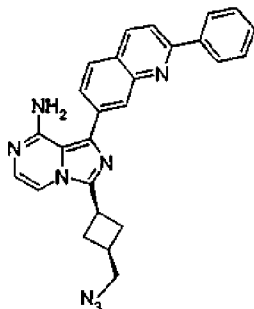
Приклад 33: 3-(3-метиленициклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Газоподібний аміак барботували в IPA (5мл, що містить 2н NH₃) при -78°C, до подвоєння об'єму (10мл) і отриманий розчин додавали до суспензії 7-[8-хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхіноліну (500мг) в IPA (2мл, що містить 2н NH₃) при -78°C. Реакційну суміш нагрівали в балоні високого тиску при 120°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до -78°C, потім давали нагрітися до кімнатної температури, розбавляли DCM (50мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і упарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ES⁺): m/z 404,34 (100) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,49хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

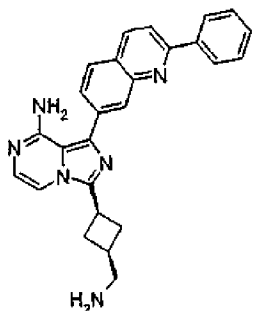
Приклад 34: цис-3-[3-(Азидометил)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін



До розчину {3-[8-аміно-1-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метил-4-метилбензолсульфонату (500мг, 0,87ммоль) у ДМФА (10мл) додавали азид натрію (169мг, 2,6ммоль), реакційну суміш перемішували при 50°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (10мл), екстрагували етилацетатом (3×30мл), об'єднані органічні фази промивали водою (2×30мл) і насиченим розчином солі (30мл) і сушили (Na₂SO₄). Фільтрат концентрували при зниженому тиску і залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл) (елювання 100% етилацетатом), з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,42-8,41 (м, 1H), 8,26 (дд, J=8,0Гц, 0,8Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 2H), 7,97-7,92 (м, 3H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,17 (д, J=4,0Гц, 1H), 7,12 (д, J=4,0Гц, 1H), 5,20 (ушир., 2H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,40 (д, J=2,8Гц, 1H), 2,92 (дд, J=2,8Гц, 0,4Гц, 1H), 2,74-2,69 (м, 3H), 2,46-2,43 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 447,14 (60) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,48хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

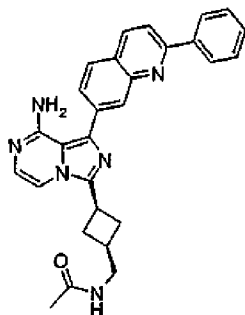
Приклад 35: цис-3-[3-(Амінометил)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін



3-[3-(Азидометил)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін (0,81ммоль, 360мг) розчиняли в гарячому етанолі (15мл) і додавали каталізатор Ліндлара (0,14ммоль, 362мг). Реакційну суміш продували N₂, вакуумували і наповнювали H₂. Реакційну суміш перемішували в атмосфері H₂ протягом 16 годин. Суспензію фільтрували через целіт і розчинник видаляли при зниженому тиску. Частина неочищеної речовини (200мг із 300мг) очищали флеш-хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 5г/70мл) елювання 3% MeOH (7н NH₃) в DCM. Кінцеву сполуку перекристалізовували з EtOAc і гексану з одержанням бажаного продукту у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,42-8,41 (м, 1H), 8,27 (дд, J=8,0Гц, 0,4 Гц, 1H), 8,21-8,19 (м, 2H), 7,95-7,92 (м, 3H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,19 (д, J=4,0Гц, 1H), 7,11 (д, J=4,0Гц, 1H), 5,20 (ушир., 2H), 3,73-3,69 (м, 1H), 2,81 (д, J=7,2Гц, 2H), 2,66-2,62 (м, 2H), 2,58-2,48 (м, 1H), 2,36-2,30 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 421,13 (40) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=1,69хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

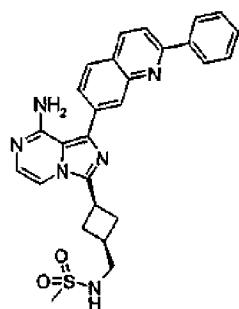
Приклад 36: цис-N-[[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метил]ацетамід



До суспензії 3-[3-(амінометил)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-аміну (0,237ммоль, 100мг) в DCM (6мл) додавали DIEA (0,475ммоль, 83мкл) і Ac_2O (0,237ммоль, 22,43мкл) при -40°C . Реакційний розчин повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували в атмосфері N_2 протягом 1,5 години. Реакцію гасили водою (3мл), розбавляли метиленхлоридом (20мл), промивали водою (30мл) і насиченим розчином солі (30мл) і сушили (Na_2SO_4). Фільтрат концентрували при зниженому тиску і неочищену речовину очищали колонковою флеш-хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл), елюювання 3% MeOH (7н NH_3) в DCM, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Зразок перекристалізовували з DCM (мінімальна кількість) і EtOAc. Кінцевий продукт одержували у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,43-8,42 (м, 1H), 8,28 (дд, $J=8,0\text{Гц}$, 0,4 Гц, 1H), 8,20-8,18 (м, 2H), 7,97-7,92 (м, 3H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,15 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,12 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 5,19 (ушир., 2H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,38 (т, $J=5,6\text{Гц}$, 2H), 2,77-2,66 (м, 3H), 2,42-2,34 (м, 2H), 1,87 (с, 3H). МС (ES $^+$): m/z 463 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=2,06\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

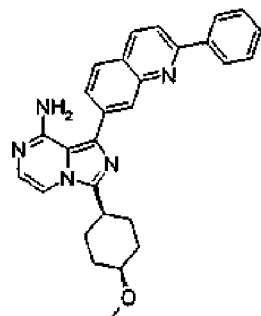
Приклад 37: цис-N-[[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метил]метансульфонамід



3-[3-(Амінометил)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-амін (0,17ммоль, 70мг) розчиняли в DCM (4мл), обробляли DIEA (1ммоль, 0,742мл) і потім частинами додавали ангідрид метансульфонокислоти (0,2ммоль, 34,7мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакцію гасили водою (5мл), розбавляли метиленхлоридом (30мл), промивали насиченим бікарбонатом натрію (40мл) і насиченим розчином солі (40мл) і сушили (Na_2SO_4). Неочищений продукт очищали, використовуючи MDP (кислі умови). Очищений продукт розчиняли в DCM і промивали насиченим водним NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,42-8,41 (м, 1H), 8,26 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 8,20-8,18 (м, 2H), 7,96-7,91 (м, 3H), 7,56-7,48 (м, 3H), 7,11-7,08 (м, 2H), 5,35 (ушир, 2H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,25 (д, $J=6,4\text{Гц}$, 1H), 2,94 (с, 3H), 2,75-2,63 (м, 3H), 2,39-2,33 (м, 3H). МС (ES $^+$): m/z 499 [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=2,11\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 38: цис-3-(4-метоксициклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін

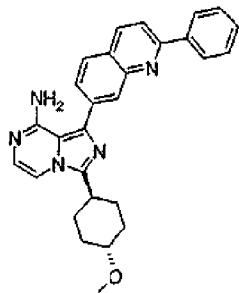


Розчин цис-8-хлор-3-(4-метоксициклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразину (200мг, 0,43ммоль) в 2-пропанолі (40мл) в апарату під тиском Парра охолоджували до -78°C . В отриманий розчин барботували газоподібний аміак протягом 3хв. Балон закривали і нагрівали до 110°C протягом 2 днів. Після охолодження до кімнатної температури 2-пропанол видаляли і неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (70%→100% EtOAc у гексанах) з одержанням бажаного продукту у вигляді

жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,58-1,66 (м, 2H), 1,83-1,87 (м, 2H), 2,12-2,28 (м, 4H), 3,03-3,11 (м, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,55-3,57 (м, 1H), 7,08 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 7,30 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,90-7,56 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,41 (с, 1H). МС (ES+): m/z 450 $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,37\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 39: транс-3-(4-метоксициклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



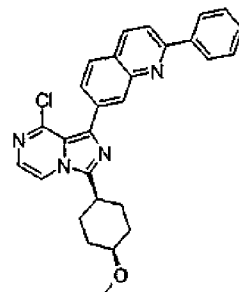
Одержували відповідно до методик, описаних для синтезу цис-3-(4-метоксициклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,37-1,47 (м, 2H), 1,91-1,98 (м, 2H), 2,15-2,19 (м, 2H), 2,27-2,31 (м, 2H), 2,94-3,00 (м, 1H), 3,27-3,35 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 7,10 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,28 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,87-7,97 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,41 (с, 1H). МС (ES+): m/z 450 $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=2,35\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

7-[8-хлор-3-(4-метоксициклогексил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхінолін

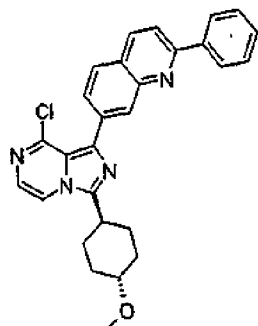
Круглодонну колбу, наповнену карбонілдіімідазолом (252,2мг, 1,55ммоль) і 4-метоксициклогексанкарбоною кислотою (суміш цис/транс ізомерів) (242,9мг, 1,54ммоль), вакуумували і наповнювали азотом. Додавали ТГФ (15мл) і реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 16 годин. Потім додавали гідрохлоридну сіль (3-хлорпіразин-2-іл)(2-фенілхінолін-7-іл)метиламіну (500мг, 1,10ммоль) і перемішування продовжували при 60°C ще протягом 20 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли 20мл EtOAc, промивали насиченим NaHCO_3 (3×30мл) і потім насиченим розчином солі (3×30мл). Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (60% EtOAc у гексані→100% EtOAc). N-[(3-хлорпіразин-2-іл)(2-фенілхінолін-7-іл)метил]-4-метоксициклогексанкарбоксамід одержували у вигляді жовтої твердої речовини. До розчину N-[(3-хлорпіразин-2-іл)(2-фенілхінолін-7-іл)метил]-4-метоксициклогексанкарбоксаміду (440мг, 0,91ммоль) в ацетонітрилі (20мл) додавали POCl_3 (0,17мл, 1,69ммоль) і ДМФА (0,3мл). Отриману суміш нагрівали до 55°C в атмосфері N_2 протягом 2 годин, концентрували при зниженому тиску і гасили 2н NH_3 в 2-пропанолі до рН 9. 2-Пропанол видаляли при зниженому тиску і залишок розчиняли в дихлорметані (50мл) і воді (30мл). Шари розділяли, органічну фазу промивали насиченим розчином солі, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі (2%→6% CH_3CN у дихлорметані) з одержанням окремих цис- і транс-ізомерів.

цис-7-[8-хлор-3-(4-метоксициклогексил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхінолін



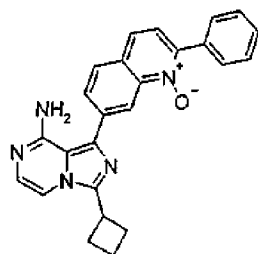
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,59-1,66 (м, 2H), 1,82-1,87 (м, 2H), 2,13-2,27 (м, 4H), 3,08-3,16 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,56-3,57 (м, 1H), 7,35 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,69 (д, $J=5,2$, 1H), 7,88-7,91 (м, 3H), 7,18-8,20 (м, 2H), 8,26 (дд, $J=0,8\text{Гц}$, $J=8,8\text{Гц}$, 1H), 8,51 (д, $J=1,2\text{Гц}$, 1H). МС (ES+): m/z 469 $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=4,07\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

транс-7-[8-хлор-3-(4-метоксициклогексил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхінолін



¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,25-1,47 (м, 2H), 1,90-2,01 (м, 2H), 2,14-2,17 (м, 2H), 2,27-2,31 (м, 2H), 2,96-3,04 (м, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 7,37 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,44-7,55 (м, 3H), 7,67 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,85-7,91 (м, 3H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,50 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 469 [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=4,00хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

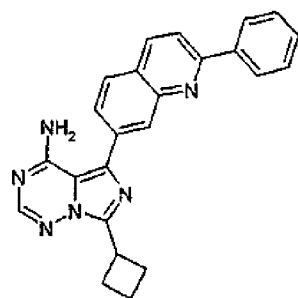
Приклад 40: 3-циклобутил-1-(1-окси-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



До охолодженого (лід-Н₂О) розчину 7-(8-хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхіноліну (197мг, 0,48ммоль) в ClCH₂CH₂Cl (20мл) додавали mCPBA (97мг, макс. 0,43ммоль, макс. 77% Aldrich) однією порцією. Розчин перемішували при тій же температурі протягом 30хв., потім йому давали нагрітися до кімнатної температури шляхом видалення охолоджувальної бані і перемішували при кімнатній температурі (2 години). Реакційну суміш знову охолоджували (лід-Н₂О) і обробляли ще однією порцією mCPBA (107мг, max 0,48ммоль), перемішували протягом 30хв. при тій же температурі і потім протягом ночі при кімнатній температурі (15 годин). Потім неочищену суміш фільтрували через гідроматрикс (25мл), попередньо оброблений 2М водним NaOH (10мл). Колонку гідроматрикса промивали DCM (~100мл) і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриманий жовтий залишок очищали флеш-хроматографією на силікагелі (картридж 70г, 0→0,75→4% MeOH в DCM) з одержанням 7-(8-хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхіноліну 1-оксиду у вигляді жовтої смоли. Охолоджений (-10°C) розчин 7-(8-хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-1-іл)-2-фенілхіноліну-1-оксиду (50мг) в i-PrOH (15мл) в апараті під тиском Парра насичували NH₃ (газ) протягом 3хв. Посудину закривали і нагрівали при 100-110°C (температура бані) протягом 2 днів. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску і очищали флеш-хроматографією на силікагелі (0-4% MeOH+2% ~6M NH₃ в MeOH). Розтирання з гексанами (3×) давало зазначену в заголовку речовину у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,12 (с, 1H), 8,16 (дд, J=8,2Гц, 1,8Гц, 1H), 8,04-7,96 (м, 3H), 7,79 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,57-7,43 (м, 4H), 7,16 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,13 (д, J=4,8Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,85 (квінтет, J=8,2Гц, 1H), 2,69-2,60 (м, 2H), 2,55-2,50 (м, 2H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 1H). МС (ES⁺): m/z 408,13 (100) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,14хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

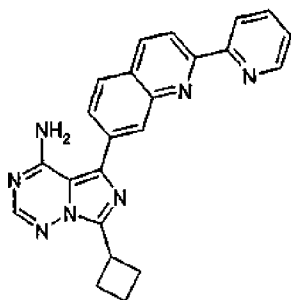
Приклад 41: 7-циклобутил-5-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін



У колбу, куди поміщали 7-циклобутил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін (30мг, 0,095ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)хінолін (38мг, 0,110ммоль) і карбонат натрію (Na₂CO₃) (30мг, 0,286ммоль), вакуумували і заповнювали азотом (N₂) (3×). До отриманої суміші швидко додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0), вакуумували і заповнювали N₂ (2×). До отриманої суміші додавали попередньо дегазований розчинник DME/H₂O (5:1) (2мл) і нагрівали протягом ночі при 75°C. Реакційну суміш фільтрували через окрему лійку (фрита 0,45мкм) і промивали MeOH (3×). Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали системою МС-керованого очищення (MDP), що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,96-2,10 (м, 1H), 2,10-2,25 (м, 1H); 2,40-2,56 (м, 2H); 2,60-2,78 (м, 2H); 4,12-4,29 (м, 1H); 5,99 (ушир, с, 2H); 7,42-7,58 (м, 3H); 7,84-8,05 (м, 4H); 8,18 (д, J=7,2Гц, 2H); 8,28 (д, J=8,4Гц, 1H); 8,39 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 393,14 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=3,51хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

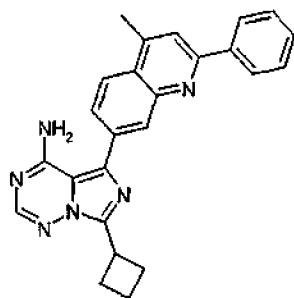
Приклад 42: 7-циклобутил-5-(2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін



7-циклобутил-5-(2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін одержували по методиках, аналогічно описаним для 7-циклобутил-5-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну, за винятком того, що замість 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну використовували 2-піридин-2-іл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц) δ 1,88-2,00 (м, 1H), 2,02-2,16 (м, 1H); 2,32-2,44 (м, 2H); 2,44-2,58 (м, 2H); 4,00-4,16 (м, 1H); 6,76 (ушир, с, 2H); 7,45-7,59 (м, 1H); 7,94 (с, 1H); 7,94-8,05 (м, 2H); 8,13 (д, J=8,4Гц, 1H); 8,24-8,32 (м, 1H); 8,51-8,68 (м, 3H); 8,72-8,80 (м, 1H). МС (ES⁺): m/z 394,08 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=3,14хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

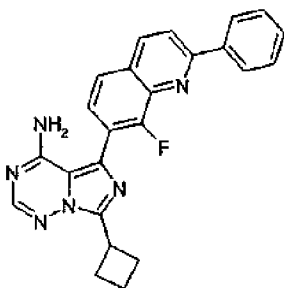
Приклад 43: 7-циклобутил-5-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін



7-циклобутил-5-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін одержували по методиках, аналогічно описаним для 7-циклобутил-5-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну, за винятком того, що замість 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну використовували 4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін, і замість 3 еквівалентів карбонату натрію використовували 2 еквіваленти карбонату цезію.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,06 (м, 1H), 2,17 (м, 1H); 2,47-2,52 (м, 2H); 2,67-2,72 (м, 2H); 2,82 (д, J=0,8Гц, 3H); 4,14-4,25 (м, 1H); 5,78 (ушир, с, 2H); 7,46-7,56 (м, 3H); 7,77 (д, J=0,8Гц, 1H); 7,92 (с, 1H); 7,98 (дд, J=8,6, 1,8Гц, 1H); 8,15-8,18 (м, 3H); 8,39 (д, J=1,6Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 407,03 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=3,54хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

Приклад 44: 7-циклобутил-5-(8-фтор-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін

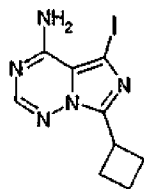


Перемішуваний розчин 7-циклобутил-5-йодімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламіну (40мг, 0,1ммоль), 8-фтор-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (52мг, 0,15ммоль) і карбонату цезію (50мг, 0,15ммоль) у диметоксітані (DME) (1,67мл) і H₂O (0,33мл) дегазували протягом 10 хвилин N₂. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (7мг, 0,006ммоль), реакційну суміш нагрівали до 75°C і підтримували при цій температурі протягом 16 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в насичений розчин бікарбонату натрію (NaHCO₃) (50мл) і екстрагували EtOAc (3×50мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі (2×50мл), сушили над сульфатом магнію (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Речовину очищали хроматографією на силікагелі [елювання 100% DCM(0,4% MeOH в DCM)], що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,06-1,99 (м, 1H), 2,10-2,20 (м, 1H), 2,42-2,52 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 2H), 4,14-4,21 (м, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 7,74 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,79 (дд, J=6,3Гц, 6,3Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,99 (д,

J=8,8Гц, 1H), 8,21 (д, J=6,8Гц, 2H), 8,27 (д, J=7,6Гц, 1H). МС (ES+): m/z 411,00 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=3,53хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

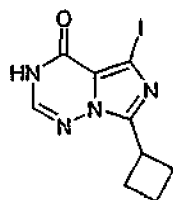
7-циклобутил-5-йодімідазо [5,1-f][1,2,4]триазин-4-іламін



До розчину 1,2,4-триазолу (1,28г, 18,59ммоль) у безводному піридині (10мл) додавали оксихлорид фосфору (POCl₃) (0,578мл, 6,20ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв. До отриманої суміші по краплях додавали (3,5хв.) розчин 7-циклобутил-5-йод-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-ону (0,653мг, 2,07ммоль) у безводному піридині (14мл) і перемішували протягом 1,5 години. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили 2М NH₃ в ізопропанолі (IPA) до лужної реакції, потім давали досягти кімнатної температури і перемішували ще протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували через бюхнерівську ліжку із фритою і промивали DCM. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелі [елюювання 30% EtOAc в DCM], що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,93-2,04 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 2H), 2,49-2,62 (м, 2H), 4,00-4,12 (м, 1H), 7,82 (с, 1H). МС (ES+): m/z 316,08 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=2,59хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

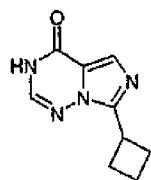
7-циклобутил-5-йод-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он



Розчин 7-циклобутил-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-ону (789мг, 4,15ммоль) і N-йодсукциніміду (933мг, 4,15ммоль) у безводному ДМФА (40мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Додавали ще 4екв. NIS і реакційну суміш нагрівали до 55°C протягом 6 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розподіляли між DCM і H₂O і розділяли. Водний шар промивали DCM (3×), об'єднані органічні фракції промивали 1М тіосульфатом натрію (Na₂S₂O₃) (1×), насиченим розчином солі (1×), сушили над сульфатом натрію (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Тверду речовину розтирали з 20% EtOAc в DCM і фільтрували через бюхнерівську ліжку із фритою, що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц) δ 1,84-1,96 (м, 1H), 1,98-2,13 (м, 1H), 2,25-2,43 (м, 4H), 3,84-3,96 (м, 1H), 7,87 (с, 1H). МС (ES+): m/z 317,02 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=2,62хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

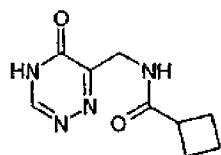
7-циклобутил-3Н-імідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4-он



Неочищений розчин (5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазин-6-ілметил)аміду циклобутанкарбонової кислоти (1,33г, 6,39ммоль) оксихлориді фосфору (POCl₃) (10мл) нагрівали до 55°C. Реакційну суміш нагрівали протягом 2 годин, потім концентрували у вакуумі, неочищене масло охолоджували до 0°C на крижаній бані і гасили 2М NH₃ в ізопропанолі (IPA) до слабкого підлугування. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі, розподіляли між DCM і H₂O і розділяли. Водний шар екстрагували DCM (3×), об'єднані органічні фракції сушили над сульфатом натрію (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі [елюювання 5% MeOH в DCM], що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц) δ 1,86-1,96 (м, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H); 2,26-2,46 (м, 4H); 3,87-4,00 (м, 1H); 7,71 (с, 1H); 7,87 (д, J=3,6Гц, 1H); 11,7 (ушир, с, 1H). МС (ES+): m/z 191,27 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=2,06хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

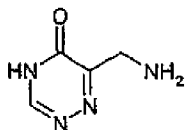
(5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазин-6-ілметил)амід циклобутанкарбонової кислоти



До розчину 6-амінометил-4H-[1,2,4]триазин-5-ону (500мг, 3,96ммоль) і N,N-діізопропілетиламіну (DIEA) (0,829мл, 4,76ммоль) у безводному N,N-диметилформаміді (ДМФА) (20мл) і безводному піридині (2мл) по краплі додавали циклобутанкарбонілхлорид (0,451мл, 3,96ммоль) при 0°C, потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували ще протягом 1,5 години. Реакційну суміш гасили H₂O (2мл) і концентрували у вакуумі і очищали хроматографією на силікагелі [елювання 5% MeOH в DCM (200мл)→10% MeOH в DCM (800мл)], що давало зазначену в заголовку сполуку.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц) δ 1,7-1,82 (м, 1H), 1,70-1,92 (м, 1H); 1,97-2,07 (м, 2H); 2,07-2,19 (м, 2H); 3,55-3,67 (м, 1H); 4,19 (д, 2H); 7,97 (ушир, т, J=5,6Гц, 1H); 8,67 (с, 1H). МС (ES+): m/z 209,25 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=1,56хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

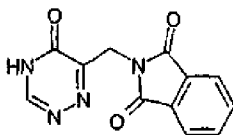
6-амінометил-4H-[1,2,4]триазин-5-он



До суспензії 2-(5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазин-6-ілметил)ізоіндол-1,3-діону (4г, 15,6ммоль) в DCM/EtOH (1:1) (150мл) додавали безводний гідразин (1,23мл, 39,0ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, тверду речовину не зовсім білого кольору розтирали з теплим CHCl₃ і фільтрували через лійку із фриттою. Тверду речовину потім розтирали з гарячим киплячим метанолом (MeOH) і фільтрували через лійку із фриттою, що давало не зовсім білу тверду речовину. Речовину розтирали повторно, як зазначено вище, і сушили протягом ночі, що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, що використовували для наступної стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц) δ 3,88 (с, 2H), 8,31 (2, 1H). МС (ES+): m/z 127,07 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=0,34хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

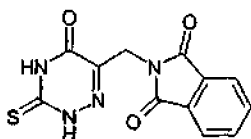
2-(5-оксо-4,5-дигідро[1,2,4]триазин-6-илметил)ізоіндол-1,3-діон



До суспензії 2-(5-оксо-3-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро[1,2,4]триазин-6-илметил)ізоіндол-1,3-діону (1,0г, 3,47ммоль) в EtOH (40мл) додавали надлишок Ni Ренея (3 шпателя) і нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрували гарячою через невеликий шар целіту, промивали гарячою сумішшю EtOH/ТГФ (1:1) (100мл) і фільтрат концентрували у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц) δ 4,75 (с, 2H), 7,84-7,98 (м, 4H), 8,66 (с, 1H). МС (ES+): m/z 257,22 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=2,08хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

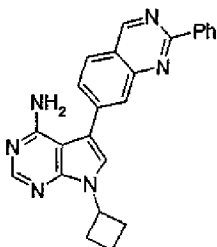
2-(5-оксо-3-тіоксо-2,3,4,5-тетрагідро[1,2,4]триазин-6-илметил)індан-1,3-діон



До суспензії етилового ефіру 3-(1,3-діоксо-1,3-дигідроізоіндол-2-іл)-2-оксопропіонової кислоти (20г, 76,6ммоль) у безводному EtOH (300мл) додавали тіосемикарбазид (6,98г, 76,6ммоль) однією порцією і нагрівали до 80°C протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали N,N-діізопропілетиламін (DIEA) (26,7мл, 76,56ммоль) і нагрівали до 40°C протягом 6 годин, потім перемішували при кімнатній температурі ще протягом 10 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, тверда речовина розтирали з гарячою сумішшю EtOH/EtOAc, фільтрували і промивали EtOAc. Тверду речовину сушили протягом ночі у вакуумній печі (40°C) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400МГц) δ 4,68 (з, 2H), 7,85-7,95 (м, 4H); МС (ES+): m/z 289,2 (100) [MH⁺], ВЕРХ: t_R=2,50хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

Приклад 45: 7-циклобутил-5-(2-фенілхіназолін-7-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін

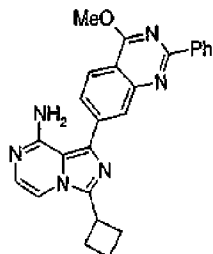


У колбу, оснащену зворотним холодильником, вносили 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

діоксaborолан-2-іл)хіназолін (67мг, 0,20ммоль), 7-циклобутил-5-йод-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-амін (64мг, 0,20ммоль) і Na₂CO₃ (56мг, 0,51ммоль). Реакційну установку вакуумували і заповнювали Ar (3×). негайно додавали Pd (PPh₃)₄ (24мг, 0,021ммоль) для відомості до мінімуму зіткнення з повітрям, систему вакуумували і знову заповнювали Ar (3×). Додавали дегазовану суміш розчинників H₂O-ДМФА (1:5 об./об., 5мл) і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 42 годин. Отриманий розчин оранжево-світло-коричневого кольору розподіляли між DCM (~80мл) і H₂O (10мл). Водний шар екстрагували DCM (3×). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі, сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску (125мг). Очищення флеш-хроматографією (силікагель, 25г, 0-2% MeOH в DCM) давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Пізніше речовину також розтирали (гексан 2×, Et₂O 2×).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,46 (д, J=0,8Гц, 1H), 8,65-8,58 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,75 (дд, J=2,0Гц, 8,4 Гц, 1H), 7,56-7,46 (м, 3H), 7,39 (с, 1H), 5,44 (ушир, 2H), 5,33 (квінтет, J=8,2Гц, 1H), 2,67-2,40 (м, 4H), 2,17-1,89 (м, 2H). МС (ES+): m/z 393,1 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,91хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

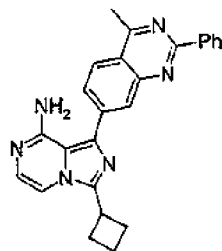
Приклад 46: 3-циклобутил-1-(4-метокси-2-фенілхіназолін-7-іл)імідазо[1,5-*a*]піразин-8-амін



Синтезували, як 7-циклобутил-5-(2-фенілхіназолін-7-іл)-7Н-піроло[2,3-*c*]піримідин-4-амін з (78мг, 0,25ммоль) 3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5-*a*]піразин-8-аміну. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (картридж 70г, 0-2% MeOH в DCM) з наступною перекристалізацією (EtOAc-гексани) і розтиранням (Et₂O). Очищення маточної рідини за допомогою ВЕРХ давало додаткову кількість зазначеної в заголовку сполуки (світло-жовтогаряча тверда речовина).

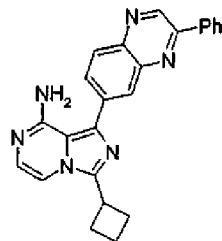
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,65-8,60 (м, 2H), 8,31-8,25 (м, 2H), 7,94 (дд, J=1,6Гц, 8,0Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 3H), 7,18 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,13 (д, J=4,8Гц, 1H), 5,18 (ушир., 2H), 4,34 (с, 3H), 3,86 (квінтет, J=8,6Гц, 1H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,58-2,47 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 1H), 2,11-2,00 (м, 1H). МС (ES+): m/z 423,0 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,62хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 47: 3-циклобутил-1-(4-метил-2-фенілхіназолін-7-іл)імідазо[1,5-*a*]піразин-8-іламін



Синтезували, як 7-циклобутил-5-(2-фенілхіназолін-7-іл)-7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-амін з 1-бром-3-циклобутилімідазо[1,5-*a*]піразин-8-аміну (16мг, 0,06ммоль). Неочищену речовину очищали препаративною ТШХ (силікагель, 5% MeOH в DCM) з наступною перекристалізацією (EtOAc) і розтиранням (гексани) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини; МС (ES+): m/z 407,1 (100); ВЕРХ: t (хв.) 2,44 (OpenLynx, полярний 5хв.).

Приклад 48: 3-циклобутил-1-(3-фенілхіноксалін-6-іл)імідазо[1,5-*a*]піразин-8-амін

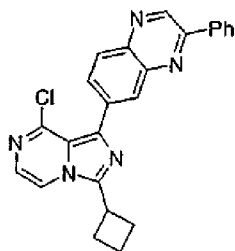


Розчин 7-(8-хлор-3-циклобутил-7,8-дигідроімідазо[1,5-*a*]піразин-1-іл)-2-фенілхіноксаліну (61мг, 0,15ммоль) в DCM випарювали досуха потоком N₂. Залишок суспендували в безводному *i*-PrOH (4мл) і суспензію насичували газоподібним NH₃ при 0°C (2хв.). Реакційну колбу закривали і нагрівали до 100°C (зовнішня температура) протягом 63 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску і очищали флеш-хроматографією (силікагель, 0-5% MeOH в DCM) і потім препаративною ТШХ (4% MeOH в CH₃CN) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,36 (д, J=4Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,30-8,25 (м, 4H), 7,65-7,50 (м, 3H), 7,15 (м,

2H), 5,26 (ушир., 2H), 3,86 (квінтет, J=8Гц, 1H), 2,75-2,60 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 2H), 2,20 (кв, J=8Гц, 1H), 2,07 (ушир., 1H). МС (ES+): m/z 393,1 (100) [MH⁺]; ВЕРХ: t_R=2,30хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

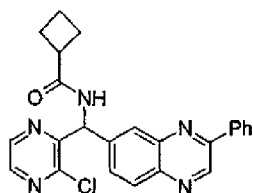
7-(8-хлор-3-циклобутил-7,8-дигідрімідазо[1,5-a]піразин-1-іл)-2-фенілхіноксалін



N-[(3-хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метил]циклобутанкарбоксамід (56мг, 0,13ммоль) нагрівали в POCl₃ (5мл) в атмосфері Ar при 70°C протягом 26 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали при зниженому тиску і потім у високому вакуумі. До неочищеної речовини, охолодженої на бані лід-Н₂O в атмосфері Ar додавали розчин NH₃ в i-PrOH (2М, 10мл). Суміш перемішували, суспендували за допомогою ультразвуку і фільтрували. Тверду речовину і реакційну колбу багаторазово промивали i-PrOH. Фільтрат концентрували при зниженому тиску. Світло-жовтий залишок розподіляли між DCM (60мл) і Н₂O (20мл). Водний шар екстрагували DCM (2×). Об'єднану органічну фазу промивали насиченим розчином солі і сушили (Na₂SO₄) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃CN) δ 9,40 (з, 1H), 8,36 (з, 1H), 8,32-8,25 (м, 2H), 8,13-8,11 (м, 2H), 7,77 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,63-7,51 (м, 3H), 7,32 (д, J=4,8Гц, 1H), 3,97 (квінт., J=1,2Гц, 8,4Гц, 1H), 2,60-2,45 (м, 4H), 2,05-1,95 (м, 2H). МС (ES+): m/z 412,0 (40) [MH⁺]; ВЕРХ: t_R=4,10хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

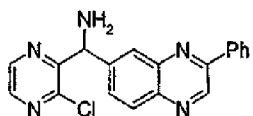
N-[(3-хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метил]циклобутанкарбоксамід



(3-хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метиламін (106мг, 0,30ммоль) і циклобутанкарбонову кислоту (51мг, 0,46ммоль) розчиняли в DCM (10мл). Послідовно додавали EDC (93мг, 0,49ммоль), гідрат НОВt (62мг, 0,46ммоль) і потім N,N-діізопропілетиламін (0,15мл, 0,83ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері Ar протягом 24 годин, потім упарювали досуха і очищали флеш-хроматографією (0-1,5% MeOH в DCM) з одержанням червонуватого масла. Речовину розчиняли в DCM (50мл), промивали насиченим NaHCO₃ (2×), Н₂O (1×), насиченим розчином солі (1×), сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску (світло-жовте масло). Очищення флеш-хроматографією (силікагель, від 33% до 65% EtOAc у гексанах) давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃CN) δ 9,40 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,8Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,30-8,25 (м, 2H), 8,06 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,80 (дд, J=2,0Гц, 8,8Гц, 1H), 7,85-7,75 (м, 3H), 7,51 (д, J=7,8Гц, 1H), 6,77 (д, J=8,0Гц, 1H), 3,20 (квінтет, J=8,4Гц, 1H), 2,25-2,05 (м, 4H), 1,85-1,75 (м, 2H). МС (ES+): m/z 430,0 (100) [MH⁺]; ВЕРХ: t_R=3,40хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

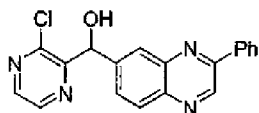
(3-Хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метиламін



Колбу, що містить неочищений (3-хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метанол (153мг, ~0,44ммоль), продували Ar і додавали фталімід (71мг, 0,48ммоль), трифенілфосфін (130мг, 0,48ммоль) і безводний ТГФ (10мл). Повільно по краплях при кімнатній температурі додавали DIAD (0,1мл, 0,48ммоль), потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і очищали флеш-хроматографією (силікагель, від 5% EtOAc в DCM до 10%), що давало 2-[(3-хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діонову сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору. До перемішаного розчину неочищеного 2-[(3-хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діону (147мг, 0,31ммоль) у безводному EtOH (12мл) і безводному DCM (2мл) в атмосфері Ar додавали безводний гідразин (0,03мл, 0,9ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 22 годин. Суміш 1:1 продукту і частково зруйнованого фталіміду концентрували при зниженому тиску при кімнатній температурі і сушили у високому вакуумі протягом ночі. Твердий залишок світло-жовтого кольору розчиняли в безводному i-PrOH (6мл) і безводному CHCl₃ (3мл) і нагрівали в атмосфері Ar при 50°C протягом 16 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, упарювали досуха і розтирали з DCM. Аліквоти DCM фільтрували через шар целюліти, що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

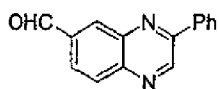
¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD/CDCl₃) δ 9,37 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,39 (д, J=2,4Гц, 1H), 8,23 (д, J=6,8Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 8,06 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,88 (дд, J=0,8Гц, 8,8Гц, 1H), 7,62-7,52 (м, 3H), 5,81 (с, 1H).

МС (ES⁺): m/z 348,0 (40) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,08хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).
(3-хлорпіразин-2-іл)(3-фенілхіноксалін-6-іл)метанол



До перемішаного розчину ТМР (0,11мл, 0,62ммоль) у ТГФ (3,5мл) при -8°C по краплях додавали n-BuLi (1,6М у гексанах, 0,36мл, 0,58ммоль). Після перемішування при температурі від -15 до -8°C (зовнішня температура) протягом 10хв. суміш охолоджували до -78°C і по краплях додавали хлорпіразин (64мг, 0,58ммоль) у вигляді розчину в ТГФ (0,2мл) протягом 8хв. Колбу, що містить реагенти, обполіскували додатково кількістю ТГФ (0,1мл) і змив додавали до реакційної суміші протягом 5хв. Отриману суміш оранжево-коричневого кольору перемішували протягом 20хв. і потім обробляли 3-фенілхіноксалін-6-карбальдегідом (112мг, 0,48ммоль) у ТГФ (1,5мл) (додавання по краплях протягом 20хв.). Реакційну суміш перемішували при -75°C (зовнішня температура) протягом 2 годин. Потім однією порцією додавали 0,25М водну лимонну кислоту (10мл) і реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури після негайного видалення охолоджувальної бані. Реакційну суміш періодично струшували для поліпшення перемішування. Екстракція EtOAc (3×), промивання (насиченим NaHCO₃, насиченим розчином солі) і сушіння (Na₂SO₄) давали неочищену речовину, що очищали флеш-хроматографією (Si₂, 0-100% EtOAc в DCM) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. МС (ES⁺): m/z 349,0 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,10хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

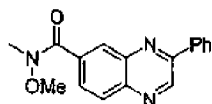
3-фенілхіноксалін-6-карбальдегід



До розчину N-метокси-N-метил-3-фенілхіноксалін-6-карбоксаміду (198мг, 0,67ммоль) у ТГФ (5мл) в атмосфері N₂ протягом 10хв. при -78°C додавали DIBAL (1,0М у ТГФ, 2,0мл, 2,0ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин при тій же температурі, потім додавали насичений розчин калій-натрійтартрату (солі Рошель). Після додавання охолоджувальну баню негайно видаляли. Реакційну суміш перемішували протягом 30хв., що перетворювало її в прозорий жовтогогарячий розчин. Неочищену суміш екстрагували DCM (3×), промивали (насиченою сіллю Рошель, насиченим розчином солі), сушили, концентрували і очищали флеш-хроматографією (Si₂, 0-1,5% MeOH в DCM) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 10,27 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,26-8,20 (м, 4H), 7,65-7,52 (м, 3H). МС (ES⁺): m/z 235,1 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,38хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

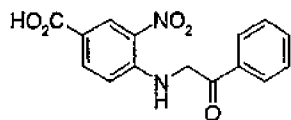
N-метокси-N-метил-3-фенілхіноксалін-6-карбоксамід



Суспензію 3-нітро-4-[(2-оксо-2-фенілетил)аміно]бензойної кислоти (889мг, 3,0ммоль), Pd-C (10% в Pd, 50% в H₂O, 315мг, 0,15ммоль) у ДМФА (25мл) і MeOH (5мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ (3,3атм.) протягом 22 годин. Реакційну суміш фільтрували через целіт. Шар целіту багаторазово промивали MeOH. Фільтрат випарювали досуха, і отриману тверду речовину розтирали з гарячим MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді сірої твердої речовини. Залишок речовини перекристалізовували з EtOH з одержанням додаткової кількості 3-фенілхіноксалін-6-карбонової кислоти. До перемішаного розчину 3-фенілхіноксалін-6-карбонової кислоти (4736-68, 217мг, 0,87ммоль) у безводному ТГФ (18мл) додавали CDI (212мг, 1,3ммоль) однією порцією при кімнатній температурі. Реакційну суміш нагрівали при 55°C протягом 2 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і обробляли послідовно N,N-діізопропілетиламіном (0,47мл, 2,6ммоль) і Me(Me)NH⁺Cl (248мг, 2,6ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. ТГФ видаляли випарюванням при зниженому тиску. Отриманий залишок розчиняли в DCM, промивали (H₂O (2×), насиченим розчином солі), сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку речовини у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 9,35 (с, 1H), 8,46 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,22-8,15 (м, 2H), 8,12 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,98 (дд, J=1,6Гц, 8,4Гц, 1H), 7,60-7,50 (м, 3H), 3,57 (с, 3H), 3,42 (с, 3H). МС (ES⁺): m/z 294,1 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,03хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

3-нітро-4-[(2-оксо-2-фенілетил)аміно]бензойна кислота

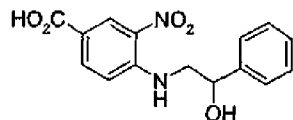


Суспензію 4-[(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно]-3-нітробензойної кислоти (1,0г, 3,3ммоль) в DCM (50мл) обробляли періодинатним реагентом Деса-Мартіна (1,5г, 3,5ммоль) при кімнатній температурі однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Тверду речовину

відфільтровували і промивали DCM з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 12,97 (ушир, 1H), 9,08 (т, J=4,4Гц, 1H), 8,67 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,0Гц, 2H), 8,01 (дд, J=1,6Гц, 8,8Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,6Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,8Гц, 1H), 5,14 (д, J=4,8Гц, 2H). МС (ES⁺): m/z 301,1 (40) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=3,10хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

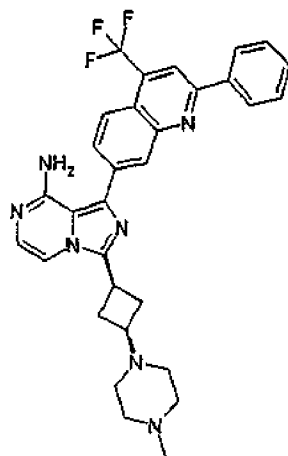
4-[(2-гідрокси-2-фенілетил)аміно]-3-нітробензойна кислота



Через колбу, що містить 4-фтор-3-нітробензойну кислоту (8,00г, 43,2ммоль) і 2-аміно-1-фенілетанол (8,89г, 64,8ммоль), розчинені в EtOH (80мл), продували N₂. Додавали безводний N,N-діізопропілетиламін (19мл, 108ммоль), і реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при зниженому тиску. Твердий залишок розчиняли в EtOAc, промивали (1М водної HCl (3х), H₂O (2х), насиченим розчином солі), сушили (Na₂SO₄) і упарювали досуха з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді яскраво-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 12,80 (с, 1H), 8,67 (т, J=5,2Гц, 1H), 8,61 (д, J=2,0Гц, 1H), 7,92 (ддд, J=0,4Гц, 2,0Гц, 9,2Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,36 (т, J=7,2Гц, 2H), 7,28 (тт, J=1,2Гц, 6,8Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,2Гц, 1H), 5,89 (д, J=4,4Гц, 1H), 4,91 (кв, J=3,6Гц, 1H), 3,72-3,63 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H). МС (ES⁺): m/z 285,1 (100) [MН⁺-18]; ВЕРХ: t_R=2,80хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

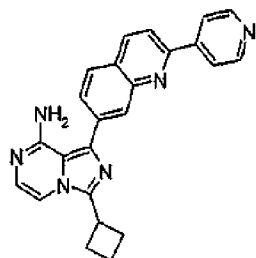
Приклад 49: 3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін (120мг; 0,00029 моль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-4-трифторметилхінолін (230мг, 0,00058моль), карбонат цезію (330мг, 0,0010моль), 1,2-диметоксіетан (6мл, 0,06моль) і воду (1мл) змішували в 25-мл круглодонній колбі за допомогою магнітної мішалки. Посудину піддавали трьом циклам вакуумування і заповнення аргонем і додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (35мг, 0,000030 моль). Колбу знову піддавали трьом циклам вакуумування і заповнення аргонем. Реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 75°C (зовнішня температура) протягом ночі. Суміш продуктів концентрували у вакуумі, потім залишали у вакуумі протягом 1 годин. Суміш продуктів потім хроматографували на силікагелі з використанням метиленхлориду, метанолу, концентрованого гідроксиду амонію (140:10:1). Лише найбільш чисті фракції об'єднували, і концентрування у вакуумі із вміщенням у вакуум на 30 хвилин давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Тверду речовину перекристалізовували із суміші гексани/ефір з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD, 400МГц) δ 2,14-2,62 (м, 15H), 2,78-2,82(кв, 1H, J=7,9Гц), 3,62-3,67 (кв, 1H, J=7,9H), 6,32 (ушир, с, 2H), 7,12-7,14 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,58-7,64 (м, 4H), 8,16-8,22 (м, 2H), 8,39-8,42 (м, 3H), 8,48 (с, 1H). ¹⁹F ЯМР (DMSO, 400МГц) δ 60,15. МС (ES⁺): 557,98 (10) [MН⁺]; ВЕРХ t 3,408хв. (100%) (полярний_15хв.).

Приклад 50: 3-циклобутил-1-(2-піридин-4-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін

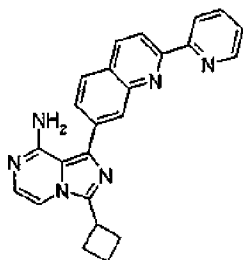


У перемішувану суміш 1-бром-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (48мг, 0,18ммоль), 2-піридин-

4-іл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (90мг, 0,27ммоль), Pd(PPh₃)₄ (12,5мг, 0,0108ммоль) і Na₂CO₃ (48мг, 0,45ммоль) у суміші ДМФА/Н₂О (5/1, 6мл) барботували N₂ протягом 5хв. Отриману суміш потім перемішували при 80°C в атмосфері N₂ протягом 40 годин. Розчинники видаляли; залишок розчиняли в MeOH і піддавали очищенню системою МС-керованого очищення з одержанням бажаного продукту.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,02-2,10 (м, 1H), 2,17-2,24 (м, 1H), 2,50-2,57 (м, 2H), 2,62-2,70 (м, 2H), 3,84-3,89 (м, 1H), 5,45 (ушир, с, 2H), 7,10 (д, J=4,4Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,00-8,01 (м, 2H), 8,10 (д, J=6,0Гц, 2H), 8,35 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,80 (д, J=4,8Гц, 2H). МС (ES⁺): m/z 393 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=1,94хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

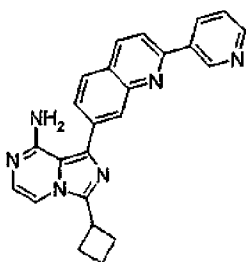
Приклад 51: 3-циклобутил-1-(2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Суміш 3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (62,8мг, 0,200ммоль), 2-піридин-2-іл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (79,1мг, 1,2екв.), Pd(PPh₃)₄ (14,0мг, 6% екв.) і Na₂CO₃ (53,0мг, 2,5екв.) у суміші ДМФА (5мл)/Н₂О (1мл) продували N₂ протягом 30хв. при кімнатній температурі і нагрівали при 80°C протягом 16 годин в атмосфері N₂. Потім реакційну суміш обробляли Н₂О (20мл) і екстрагували СН₂Cl₂ (2×25мл). Екстракти промивали Н₂О (2×20мл) і сушили над MgSO₄. Після відфільтрування твердої речовини і видалення розчинника у вакуумі неочищене жовте масло (105мг) очищали системою МС-керованого очищення з одержанням 3-циклобутил-1-(2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,05-2,09 (м, 1H), 2,15-2,22 (м, 1H), 2,48-2,56 (м, 2H), 2,62-2,72 (м, 2H), 3,85 (квінтет, 1H, J=8,4Гц), 5,27 (с, 2H), 7,09-7,10 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,15-7,16 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,36-7,39 (м, 1H), 7,86-7,90 (м, 1H), 7,97(м, 2H), 8,31-8,33 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,43 (с, 1H), 8,59-8,61 (д, 1H, J=8,8Гц), 8,67-8,69 (д, 1H, J=7,6Гц), 8,75-8,76 (д, 1H, J=4,0Гц). МС (ES⁺): 393,4 (M⁺), t (полярний-5хв.)=2,2хв.

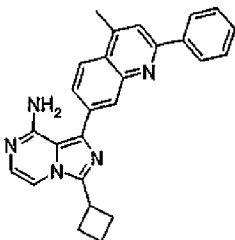
Приклад 52: 3-циклобутил-1-(2-піридин-3-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Одержували відповідно до описаних вище методик для 3-циклобутил-1-(2-піридин-2-ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,03-2,11 (м, 1H), 2,14-2,23 (м, 1H), 2,49-2,56 (м, 2H), 2,57-2,72 (м, 2H), 3,82-3,91 (квінтет, 1H, J=8,4Гц), 5,18 (с, 2H), 7,11-7,12 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,17-7,18 (д, 1H, J=4,8Гц), 7,46-7,49 (м, 1H), 7,92-7,94 (д, 1H, J=8,4Гц), 7,98-7,99 (м, 2H), 8,31-8,33 (дд, 1H, J=0,4 і 8,4Гц), 8,44 (т, 1H, J=0,8Гц), 8,54-8,57 (м, 1H), 8,71-8,73 (дд, 1H, J=1,6 і 4,8Гц), 9,38 (дд, 1H, J=0,8 і 2,4Гц). МС (ES⁺): 393,3 (M⁺), t (полярний-5хв.)=2,0хв.

Приклад 53: Циклобутил-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



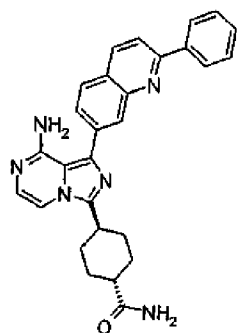
До суміші 3-циклобутил-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (80мг, 0,23ммоль), 4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіноліну (100мг, 0,30ммоль) і основи (Na₂CO₃ (74мг, 0,70ммоль) в атмосфері Ar додавали Pd(PPh₃)₄ (14мг, 0,013ммоль) при мінімальному зіткненні з повітрям. Потім колбу вакуумували і знову заповнювали Ar перед додаванням дегазованого DME (2,2мл) і Н₂О (0,5мл). Реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 27 годин, концентрували при зниженому тиску і очищали, використовуючи SPE (MP-TsOH, 500мг, 6мл, Argonaut партія 31562735HA) із завантаженням у вигляді суспензії в DCM суспензію і елююванням 2М NH₃ в MeOH, з одержанням неочищеної речовини, що очищали препаративною ВЕРХ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої

твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,43 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,21-8,15 (м, 2H), 8,13 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,96 (дд, $J=8,4$ Гц, 2,0Гц, 1H), 7,76 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 3H), 7,17 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 3,88 (квінтет, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 2H), 2,26-2,12 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 1H). МС (ES $^+$): m/z 406,2 (75) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=2,38$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

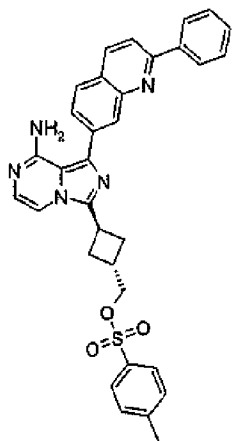
3-[8-Аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметилловий ефір цис- і транс-толуол-4-сульфокислоти одержували в такий спосіб: До суспензії {3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанолу (125мг, 0,3ммоль) у безводному метилехлориді (5мл) і піридині (2мл) додавали розчин Ts_2O (108мг, 0,33ммоль) у метилехлориді (1мл) при -40°C в атмосфері N_2 . Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакцію гасили водою (1мл), розбавляли метилехлоридом (40мл), промивали насиченим водним NaHCO_3 (2×10 мл) і насиченим розчином солі (2×10 мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елювання 100% етилацетат→суміш $\text{EtOAc}:\text{MeOH}=98:2\rightarrow 96:4$) з одержанням індивідуальних зазначених у заголовку сполук у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 54: 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметилловий ефір цис-толуол-4-сульфокислоти



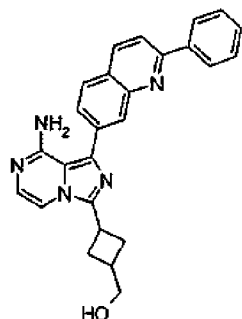
МС (ES $^+$): m/z 576 [MH^+]; ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,31-2,37 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,58-2,66 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 3,73 (м, 1H), 4,10 (д, $J=6,7$ Гц, 2H), 5,23 (ушир, с, 2H, NH_2), 7,08-7,13 (м, 2H), 8,31 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,79 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,90-7,97 (м, 3H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,28 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).

Приклад 55: 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметилловий ефір транс-толуолу-4-сульфокислоти



^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,41 (т, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,26 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,20-8,17 (м, 2H), 7,94-7,91 (м, 3H), 7,84 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,54-7,47 (м, 3H), 7,37 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,06 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,27 (ушир., 2H), 4,20 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,80 (р, $J=4$ Гц, 1H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,77-2,70 (м, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,43-2,30 (м, 2H). МС (ES $^+$): m/z 576 (100) [MH^+].

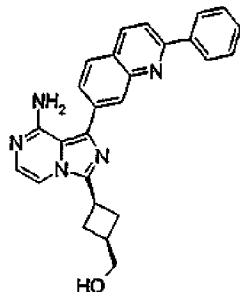
Приклад 56: {3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанол



Розчин {3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанолу (сполуки формули II-B, де Z означає циклобутан і Q означає 2-фенілхінолін-7-іл) (265мг, 0,6ммоль) в 5мл iPrOH охолоджували до -78°C і додавали газоподібний NH₃ протягом 1хв. Пробірку, яка закривається, оснащували тefлоновим O-кільцем, закривали і нагрівали при 110°C протягом 3 днів. Суміш охолоджували до -78°C, і кришку видаляли. Сіль відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елювання 100% етилацетат→суміш EtOAc:MeOH=90:10) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини, суміші цис- і транс-ізомерів у співвідношенні 5:1; MC(ES⁺): m/z 422 [M⁺].

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 2,42-2,48 (м, 2H), 2,66-2,74 (м, 3H), 3,71-3,85 (м, 3H), 5,25 (ушир, с, 2H), 7,10-7,19 (м, 2H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,91-7,97 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,42, 8,44 (2с, 1H, 5:1 співвідношення).

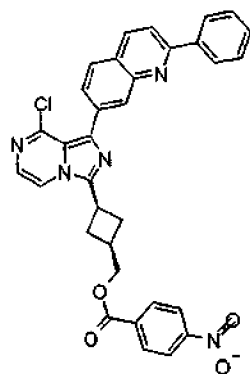
Приклад 57: цис-{3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанол



Розчин цис-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметил-4-нітробензоату (20г, 33,9ммоль) в 2-пропанолі (200мл) в апарату під тиском Парра охолоджували до -78°C. В отриманий розчин протягом 8хв. барботували газоподібний аміак. Балон закривали і нагрівали при 110°C протягом 5 днів. Після охолодження до кімнатної температури твердий осад збирали фільтруванням і багаторазово промивали водою. Тверду речовину сушили у вакуумній печі протягом ночі, що давало бажаний продукт. Фільтрат концентрували, і неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (100% EtOAc→5% MeOH в EtOAc→10% MeOH в EtOAc) з одержанням іншої порції зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц) δ 2,15-2,25 (м, 2H), 2,43-2,50 (м, 2H, перекривання сигналом від DMSO), 3,43 (с, 2H), 3,78-3,86 (м, 1H), 4,54 (т, J=5,2Гц, 1H), 6,28 (ушир, с, 2H), 7,09 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,48-7,59 (м, 4H), 7,93 (дд, J=1,2Гц, 8,0Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,31 (д, J=7,2Гц, 2H), 8,51 (д, J=8,4Гц, 1H). MC (ES⁺): m/z 422 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,02хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

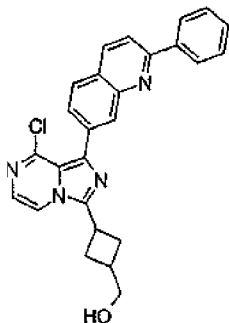
цис-3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметил-4-нітробензоат



До розчину {3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанолу (46,52г, 105,5ммоль) і 4-нітробензоїлхлориду (23,55г, 126,9ммоль) у метиленхлориді (260мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (55,17мл, 316,7ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Жовтий осад збирали фільтруванням, промивали етилацетатом і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,70-2,78 (м, 4H), 2,96-3,02 (м, 1H), 3,81-3,86 (м, 1H), 4,41 (д, J=4,8Гц, 2H), 7,37 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,44-7,48 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 2H), 7,58 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,88-7,96 (м, 5H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,26-8,29 (м, 2H), 8,33 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,54 (с, 1H). MC (ES⁺): m/z 590 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=4,37хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

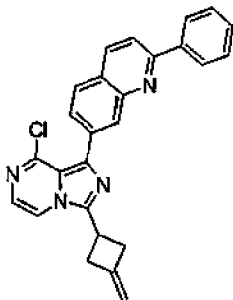
(3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанол



До розчину 7-[8-хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхіноліну (338мг, 0,8ммоль) у безводному ТГФ (5мл) додавали 9-BBN (2,4мл, 1,2ммоль, 0,5М у ТГФ) по краплях при 0°C в атмосфері азоту. Температуру повільно піднімали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш охолоджували до 0°C, додавали 3мл 1н водний NaOH і 0,6мл 30% водний H₂O₂, отриману суміш перемішували при 0°C протягом 10хв., потім при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш розбавляли метиленхлоридом (30мл), промивали насиченим розчином солі (2×20мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю гексани:EtOAc=50:50(100% етилацетат) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, суміші цис- і транс-ізомерів у співвідношенні 5:1.

МС (ES+): m/z 441/443 (3/1) [M⁺]; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,44-2,64 (м, 6H), 3,65-3,76 (м, 3H), 7,31, 7,33 (2×д, J=5,0Гц, 1H, 1:5 співвідношення), 7,39-7,57 (м, 4H), 7,86-7,98 (м, 3H), 8,18 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,51, 8,53 (2с, 1H, 5:1 співвідношення).

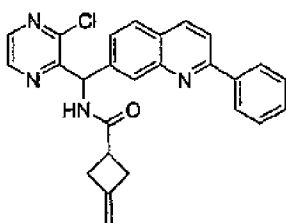
7-[8-хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхінолін



N-[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]-3-метиленциклобутанкарбоксамід (0,02ммоль, 10г) розчиняли в 150мл POCl₃ в 250-мл круглодонній колбі, додавали 0,1мл ДМФА і нагрівали до 55°C при постійному продуванні N₂ протягом 1 години (реакційну суміш зливали за допомогою голки). Надлишок POCl₃ видаляли при зниженому тиску і залишок гасили 2н NH₃ в ізопропанолі (250мл) при 0°C і водою. Водний шар промивали DCM (100мл×2), і об'єднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (флеш-колонка), елюючи 20-50% EtOAc у гексані. Концентрування у вакуумі збагачених продуктом фракцій давало бажаний продукт у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ES, Pos.): m/z 423 (100) [M⁺]; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 3,28-3,31 (м, 2H), 3,39-3,42 (м, 2H), 3,85-3,93 (м, 1H), 4,94 (р, J=2,4Гц, 2H), 7,38 (д, J=4,9Гц, 1H), 7,42-7,57 (м, 4H), 7,89-7,92 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (дд, J=8,6Гц, 0,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H).

[(3-хлорпіразин-2-іл)-(2-фенілхінолін-7-іл)метил]амід 3-метиленциклобутанкарбонової кислоти

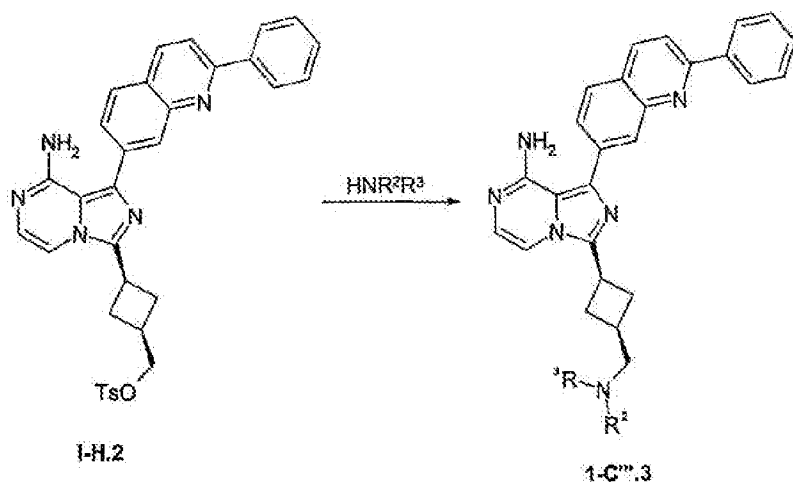


C-(3-хлорпіразин-2-іл)-C-(2-фенілхінолін-7-іл)метиламін (690мг, 1,99ммоль) розчиняли в 6,0мл CH₂Cl₂, потім додавали EDC (600мг, 2,98ммоль) і НОВТ (300мг, 1,99ммоль). 3-Метиленциклобутанкарбонову кислоту (300мг, 2,59ммоль) розчиняли в 1,0мл CH₂Cl₂ і додавали до гомогенної реакційної суміші. Через 24 години реакційну суміш концентрували у вакуумі, розчиняли в EtOAc і органічний шар промивали насиченим NaHCO₃. Органічний шар промивали H₂O і насиченим розчином солі. Органічні шари об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г, елюювання 50% EtOAc:Hex] з одержанням бажаного продукту у вигляді білої пухнатої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,82-2,92 (м, 2H), 2,99-3,06 (м, 2H), 4,77-4,80 (м, 2H), 6,81 (д, 1H, J=7,8Гц), 7,45-7,54 (м, 3H), 7,83-7,88 (м, 3H), 8,10 (д, 2H, J=7,1Гц), 8,22-8,23 (ушир.м, 1H), 8,39 (д, 1H, J=1,79Гц), 8,59 (д, 1H, J=2,5Гц). МС (ES+): 440,93 (M+1), 442,91 (M+3).

Спосіб Х7

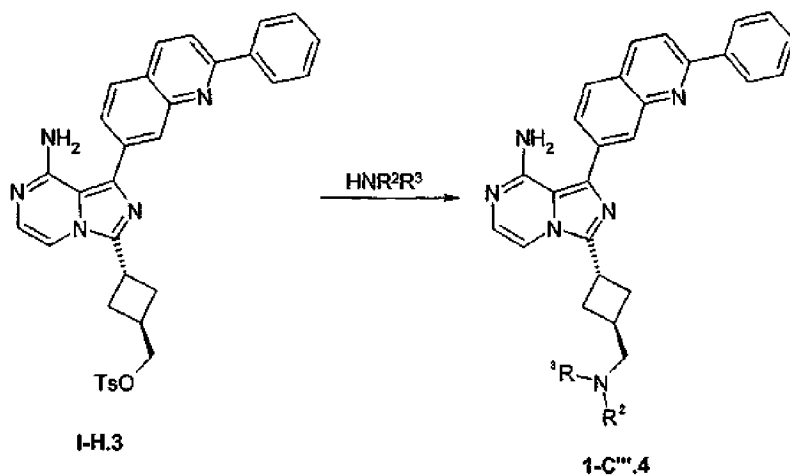
Загальна методика синтезу сполук формули I-C^{'''}.3 (сполука формули I-C^{'''}, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл, і Z означає цис-1,3-циклобутил) із сполук формули I-H.2 (сполука формули I-H, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл, і Z означає цис-1,3-циклобутил): У закриту пробірку, що містить розчин 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметилового ефіру цис-толуол-4-сульфоїкислоти (85мг, 0,15ммоль) у ТГФ (3мл), додавали HNR²R³ (3,6ммоль), закривали і нагрівали при 50°C протягом ночі. Суміш концентрували і залишок очищали системою МС-керованого очищення з одержанням бажаного продукту.

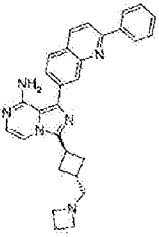
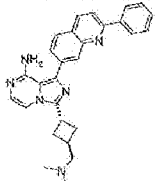
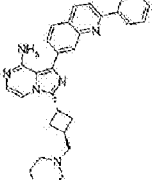


Приклад	Структура	Найменування	HNR ² R ³	МС	¹ H-ЯМР
58		цис-3-((3-азетидин-1-іл)метил)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		m/z 461 [MH ⁺]	(CDCl ₃ , 400 МГц): δ=2,01-2,11 (м, 2H), 2,31-2,36 (м, 2H), 2,49-2,74 (м, 5H), 3,23-3,25 (м, 4H), 3,68 (м, 1H), 5,18 (ушир. с, 2H, NH ₂), 7,10 (м, 1H), 7,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H)
59		цис-3-((3-диметиламіно)метил)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		m/z 449,34 (100) [MH ⁺], ВЕРХ: t _R =1,75 хв. (Openl.упх, полярний_5 хв.)	
60		цис-N-{2-((3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил)метил)аміно)етил]анетамід		m/z 506,39 (100) [MH ⁺], ВЕРХ: t _R =1,73 хв. (Openl.упх, полярний_5 хв.)	

61		цис-1-{[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метил} піперидин-4-карбоксамід		m/z 532.40 (100) [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R ≈1,72 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.)	
62		цис-3-{3-(морфолін-4-ілметил)циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		m/z 491.33 (100) [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R ≈1,75 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.)	
63		цис-3-{3-[(діетиламіно)метил]циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		MC (ES ⁺): m/z 477,12 (100) [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R ≈1,86 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.)	
64		цис-3-{3-(піролідин-1-ілметил)циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		m/z 475,17 (100) [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R ≈1,73 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.)	
65		цис-3-{3-[(4-метилпіперазин-1-іл)метил]циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		m/z 504,18 (100) [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R ≈1,65 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.)	

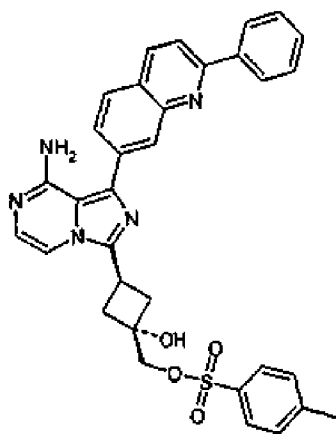
Сполуки формули I-C^{'''}.4 (сполука формули I-C^{'''}, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл, і Z означає транс-1,3-циклобутил) одержували із сполук формули I-H.3 (сполука формули I-H, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл, і Z означає транс-1,3-циклобутил): відповідно до способу X7, за винятком того, що замість 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметилового ефіру цис-толуол-4-сульфокислоти використовували 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметильовий ефір транс-толуолу-4-сульфокислоти:



Приклад	Структура	Найменування	$^1\text{H NMR}^a$	МС	$^1\text{H-ЯМР}$
66		транс-3-(3-(Азетидин-1-ілметилциклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		m/z 461 $[\text{MH}^+]$	(400 МГц, CDCl_3): δ =8,43 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=0,4, 8,0 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 2H), 7,95 (д, J=0,8 Гц, 2H), 7,92 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 3H), 7,10 (с, 2H), 5,20 (ушир., 2H), 3,82 (п, J=2,0 Гц, 1H), 3,26 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,76-2,73 (м, 2H), 2,67 (д, J=8,0 Гц, 2H), 2,68-2,65 (м, 1H), 2,31-2,29 (м, 2H), 2,13 (р, J=7,2 Гц, 2H)
67		транс-3-(3-((Диметиламіно)метил)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		m/z 449,37 (100) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: t_R =1,75 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.)	
68		транс-3-(3-(Морфолін-4-ілметил)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		МС (ES+): m/z 491,37 (100) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: t_R =1,78 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.)	

Транс- і цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметил-п-толуолсульфонати одержували в такий спосіб: До розчину 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксиметилциклобутанолу (500мг, 1,14ммоль), молекулярних сит $4\text{\AA}$ (30мг) і піридини (0,92мл, 11,4ммоль) у безводному метиленхлориді (10мл) додавали розчин Ts_2O (558мг, 1,71ммоль) у метиленхлориді (2мл) при -40°C в атмосфері N_2 за допомогою шприца. Суміш повільно нагрівали до кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили водою (10мл), розбавляли метиленхлоридом (30мл), промивали насиченим водним NaHCO_3 ($3 \times 30\text{мл}$) і сушили над Na_2SO_4 , концентрували при зниженому тиску і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю гексани:EtOAc=50:50→30:70→100% етилацетат, потім 2% MeOH/EtOAc) з одержанням бажаних роздільних цис- і транс-продуктів.

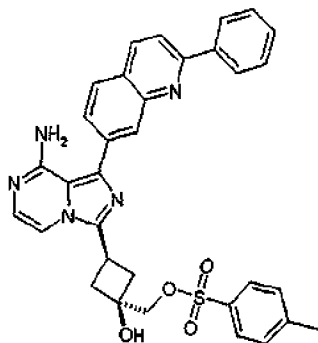
Приклад 69: цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметил-п-толуолсульфонат



Жовта тверда речовина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,32 (с, 3H), 2,60-2,69 (м, 4H), 3,85-3,93 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 7,05 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,11 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,20 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,47-7,57 (м, 3H), 7,73 (д, J=8,4Гц, 2H), 7,90-7,99 (м, 3H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,29 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,40 (с, 1H). МС (ES+): m/z 592 $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: t_R =2,42хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

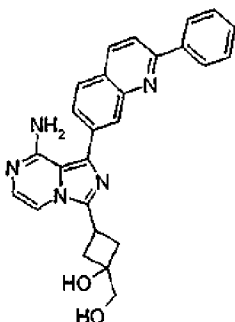
Приклад 70: транс-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметил-п-толуолсульфонат



Жовта тверда речовина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц: δ 2,46 (с, 3H), 2,56-2,61 (м, 2H), 2,82-2,87 (м, 2H), 3,44-3,49 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 5,24 (ушир., NH), 7,14-7,17 (м, 2H), 7,38 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,84-7,95 (м, 5H), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,39 (с, 1H). МС (ES $^+$): m/z 592 [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=2,53\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

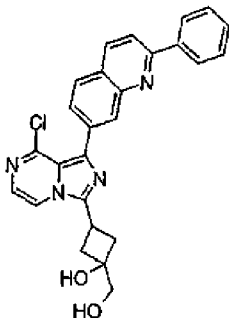
Приклад 71: 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксиметилциклобутанол



Газоподібний аміак барботували в IPA (5мл, що містить 2н NH_3) при -78°C до подвоєння об'єму (10мл) і отриманий розчин додавали до суспензії 3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксиметилциклобутанолу в IPA (2мл, що містить 2н NH_3) при -78°C . Реакційну суміш нагрівали в балоні високого тиску при 120°C протягом 36 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ES $^+$): m/z 438,02 [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=2,52\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

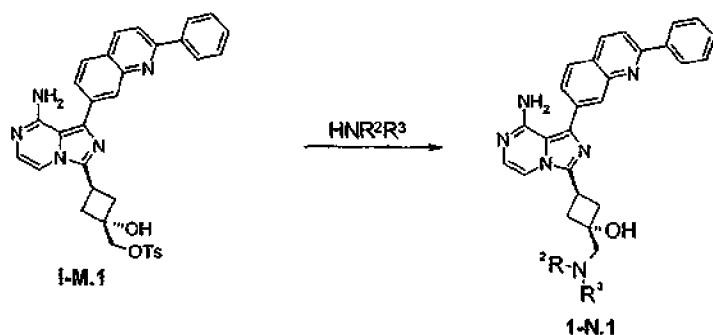
3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксиметилциклобутанол



7-[8-хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхінолін (0,26ммоль, 110мг) розчиняли в 8мл розчину (ТГФ: $\text{H}_2\text{O}=3:1$) і додавали NMO (0,52ммоль, 0,18мл, 50% водний розчин) і $\text{K}_2\text{Os}_4\text{H}_2\text{O}$ (0,26ммоль, 9,6мг). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасили Na_2SO_3 (1,30ммоль, 164мг), розбавляли EtOAc (40мл), промивали насиченим розчином солі (30мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ES $^+$): m/z 457/396 (10/1) [MH^+].

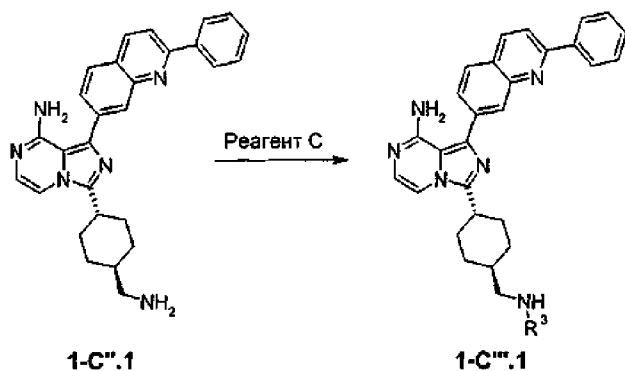
Сполуки формули I-N.1 (сполука формули I-N, де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл, і Z означає транс-1,3-циклобутил) одержували із сполук формули I-M.1 (сполука формули I-M, де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл, A^4 означає OTs і Z означає цис-1,3-циклобутил) відповідно до способу X7, за винятком того, що замість 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутилметилового ефіру транс-толуолу-4-сульфокислоти використовували цис-3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксициклобутилметил-п-толуолсульфонат.



Приклад	Структура	Найменування	HNR²R³	Аналітичні дані
72		транс-[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-(азетидин-1-ілметил)циклобутанол]		m/z 477 [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R =1,72 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.); ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 2,08-2,12 (м, 2H), 2,55-2,67 (м, 6H), 3,32 (т, J=6,8 Гц, 4H), 3,98-4,02 (м, 1H), 5,19 (ушир., 2H), 7,11-7,15 (м, 2H), 7,47-7,57 (м, 3H), 7,92-7,96 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H).
73		транс-[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-(диметиламіно-1-ілметил)циклобутанол]		m/z 465 [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R =1,72 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.);
74		транс-[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-(піролідин-1-ілметил)циклобутанол]		m/z 491 [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R =1,76 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.); ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 1,75-1,79 (м, 4H), 2,58-2,63 (м, 4H), 2,66-2,72 (м, 6H), 4,00-4,05 (м, 1H), 5,19 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,91-7,97 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H).
75		транс-[2-({3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-гідроксициклобутил}метил)аміно)етил]ацетамід		m/z 465 [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R =1,72 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.).

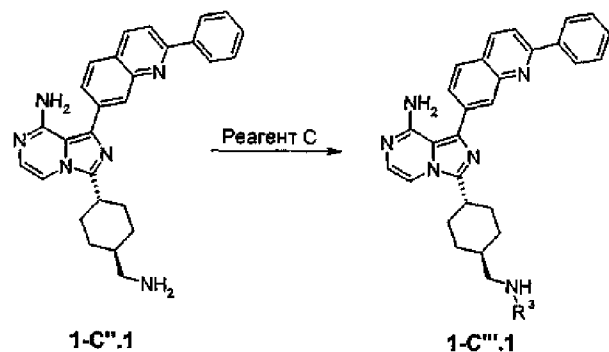
Приклад	Структура	Найменування	HNR²R³	Аналітичні дані
76		цис-[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-(азетидин-1-ілметил)циклобутанол]		m/z 477 [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R =1,77 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.); ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 2,12-2,19 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 4H), 2,73 (с, 2H), 3,35-3,43 (м, 5H), 5,23 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=0,8 Гц, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H).
77		цис-[3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-(піролідин-1-ілметил)циклобутанол]		m/z 491 [MH ⁺]. ВЕРХ: t _R =1,76 хв. (OpenLynx, полярний_5 хв.); ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 1,79-1,83 (м, 4H), 2,66-2,71 (м, 6H), 2,80-2,85 (м, 4H), 3,35-3,39 (м, 1H), 5,22 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,92 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,2 Гц, 2H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=0,4 Гц, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H).

Спосіб X5: Загальна методика синтезу сполук формули 1-C^{III}.1 (сполука формули 1-3^{III}, де Q^I означає 2-фенілхінолін-7-іл і R означає H) із сполук формули 1-C^I.1 (сполука формули 1-C^I, де Q^I означає 2-фенілхінолін-7-іл):



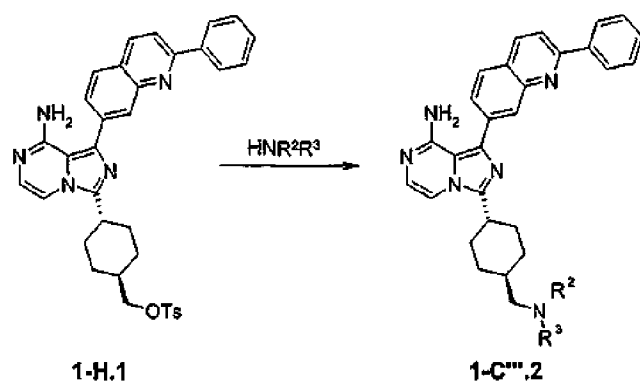
транс-3-(4-Амінометилциклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін (1,00г, 2,23ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (17мл) і додавали PS-DIEA (1,20г, завантаження 3,72ммоль/г, 4,46ммоль). Потім в атмосфері N_2 однією порцією додавали реагент С (1,11ммоль). Через 15хв. реакцію відслідковували за допомогою ТШХ і додавали додаткову кількість реагенту С (0,56ммоль). Протягом наступних 30хв. додавали додаткову кількість реагенту С двома окремими порціями (0,27ммоль і 0,11ммоль). Коли по даних РХ/МС реакція була вже майже закінчена, реакційну суміш фільтрували і смоли багаторазово промивали CH_2Cl_2 , хлороформом, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Фільтрат концентрували і тверду речовину яскраво-жовтого/жовтого кольору розчиняли в CH_2Cl_2 , потім наносили на гідроматрикс. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/75мл, від 100% CH_2Cl_2 до 2% 7н амонію в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$] з одержанням бажаного продукту із чистотою >90% по даних РХ/МС. Продукт додатково очищали перекристалізацією із суміші ТГФ/діетиловий ефір з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. Коли реагент С був карбоною кислотою, використовували наступну методику: транс-3-(4-амінометилциклогексил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін (100мг, 0,223ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 (1мл) і додавали реагент С (0,22ммоль), EDC (64мг, 0,33ммоль) і PS-DIEA (120мг, 0,45ммоль, завантаження 3,9ммоль/г). За даними контролю за ходом реакції за допомогою РХ/МС через 15хв. реакційна суміш складалася з вихідного аміну, моноацилованих і діацилованих продуктів (16%, 74% і 10%, відповідно). Реакційну суміш фільтрували і смоли багаторазово промивали CH_2Cl_2 , хлороформом, 10% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. Тверду речовину яскраво-оранжево-жовтого кольору розчиняли в метанолі і очищали, використовуючи MDP, з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтого порошку.

Сполуки формули 1-C'''.1 (сплука формули 1-C'', де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл, і R^2 означає Н) одержували із сполук формули 1-C''.1 (сплука формули 1-C'', де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл) відповідно до способу Х5:



Приклад	Структура	Найменування	Reagent C	Аналітичні дані
78		N-((транс-4-[8-аміно(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метил)ацетамід	Ac ₂ O	m/z 491,31 (15) [MH ⁺], 246,44 (100) [MH-244]; ¹ H ЯМР (CD ₃ OD, 400 МГц) δ 8,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=0,8, 0,8 Гц, 1H), 8,18 (м, 2H), 8,10 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,81 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,62 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,60-7,48 (м, 3H), 7,06 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,16 (м, 1H), 3,12 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,1 (м, 2H), 1,83 (ддд, J=25,2, 12,8, 2,4 Гц, 1H), 1,65 (м, 1H), 1,26 (ддд, J=25,2, 12,8, 2,4 Гц, 1H).
79		N-((транс-4-[8-аміно(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метил)-N'-етилсечовина	EtNCO	m/z 520,42 (100) [MH ⁺], 521,41 (55) [M ²⁺], 522,39 (15) [M ³⁺]
80		N-((транс-4-[8-аміно(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метил)-2-метоксинацетамід		m/z 522,13 (40) [MH ⁺], 523,14 (20) [M ²⁺], 524,16 (10) [M ³⁺], 261,8 (100) [M-259].
81		N-((транс-4-[8-аміно(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метил)тетрагідрофуран-3-карбоксамід		m/z 547,10 (40) [MH ⁺], 548,12 (70) [MH ²⁺], 549,13 (35) [MH ³⁺], 550,12 (10) [MH ⁴⁺], 450,13 (30) [M-97], 274,70 (100) [MH-272]; ¹ H ЯМР (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,41 (ддд, J=0,8, 0,8 Гц, 1H), 8,39 (...1H), 8,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,20 (м, 2H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,49 (м, 1H), 7,24 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,94 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,74 (т, J=2,8 Гц, 1H), 3,97 (ддд, J=8,8, 7,2, 7,2 Гц, 1H), 3,93 (квінт, J=7,2 Гц, 2H), 3,83 (ддд, J=8,4, 7,2, 7,2 Гц, 1H), 3,22 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,92 (м, 2H), 2,30-2,10 (м, 4H), 2,00-1,50 (м, 4H), 1,64 (м, 1H), 1,22 (м, 2H).
82		N-((транс-4-[8-аміно(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил)метил)тетрагідрофуран-2-карбоксамід		m/z 547,17 (65) [MH ⁺], 548,17 (60) [MH ²⁺], 549,13 (20) [MH ³⁺], 550,14 (5) [MH ⁴⁺], 449,13 (35) [M-98], 274,78 (100) [MH-272].

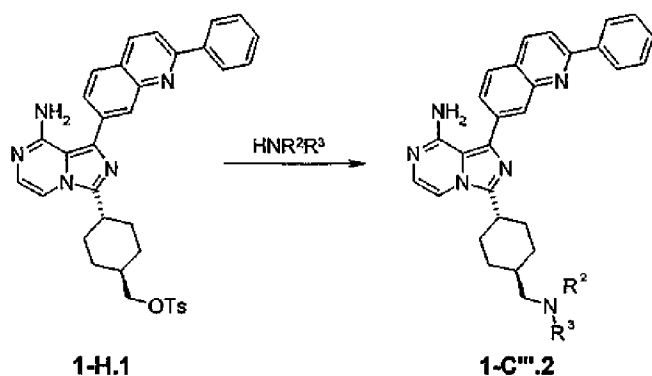
Спосіб Х6: Загальна методика синтезу сполук формули I-C^{'''}.2 (сполука формули I-C^{'''}, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл) із сполук формули I-H.1 (сполука формули I-H, де Q означає 2-фенілхінолін-7-іл):



До розчину 4-[8-аміно-1-(3-бензоїлоксифеніл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексилметилового ефіру транс-толуолу-4-сульфокислоти (100мг, 0,17ммоль) у безводному ТГФ (1,5мл) у закритій пробірці додавали HNRR (8,28ммоль) і перемішували при 60°C протягом 72 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розподіляли між EtOAc і насиченим. NaHCO₃. Органічний шар промивали насиченим NaHCO₃ (2×), водою, насиченим розчином солі, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі до жовтого масла. Неочищену речовину очищали, використовуючи MDPS, з одержанням бажаного продукту у вигляді світло-жовтого порошку.

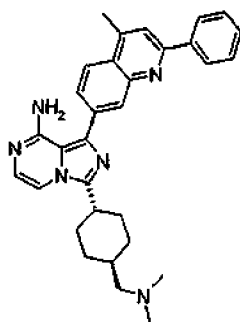
Сполуки формули I-C^{'''}.2 (сполука формули I-C^{'''}, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл) одержували із

сполук формули I-H.1 (сполука формули I-H, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл) відповідно до способу X6:



Приклад	Структура	Найменування	HNR ² R ³	Аналітичні дані
83		{транс-3-[4-(диметиламіно)метилциклогексил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін		m/z 477,19 (25) [MH ⁺], 478,20 (10) [MH ⁺²], 239,51 (100) [MH-237]; ¹ H NMR (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 8,41 (дд, J=0,8, 0,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,8, 0,4 Гц, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,97-7,85 (м, 3H), 7,54 (м, 2H), 7,48 (м, 1H), 7,29 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,19 (ушир. с, 2H), 2,97 (тт, J=12,2, 3,4 Гц, 1H), 2,40-2,10 (м, 9H), 2,15 (м, 2H), 1,95 (ддд, J=27,2, 12,4, 3,2 Гц, 2H), 1,16 (м, 2H).
84		{транс-3-[4-(етил(метил)аміно)метилциклогексил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін		m/z 491,16 (30) [MH ⁺], 492,17 (15) [MH ⁺²], 246,52 (100) [MH-244].
85		{транс-3-[4-(піролідиніламіно)метилциклогексил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін		m/z 503,18 (20) [MH ⁺], 504,19 (10) [MH ⁺²], 252,52 (100) [MH-250].
86		{транс-3-[4-(морфолініламіно)метилциклогексил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін		m/z 519,16 (20) [MH ⁺], 520,17 (10) [MH ⁺²], 260,47 (100) [MH-258].
87		{транс-3-[4-(азетидиніламіно)метилциклогексил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін		m/z 489,13 (30) [MH ⁺], 490,14 (10) [MH ⁺²], 245,50 (100) [MH-243].
88		{транс-3-[4-(4-метилпіперидиніламіно)метилциклогексил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін		m/z 532,19 (20) [MH ⁺], 533,20 (10) [MH ⁺²], 267,00 (100) [MH-245].
89		N-((транс-4-[8-аміно(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метил)піперидин-4-карбоксамід		m/z 560,20 (10) [MH ⁺], 561,21 (5) [MH ⁺²], 280,90 (100) [MH-279].

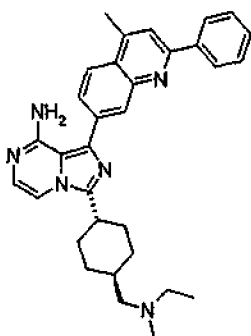
Приклад 90: (транс-3-[4-(Диметиламіно)метилциклогексил]-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Одержували відповідно до способу Х6, де HNR^2R^3 являє собою диметиламін.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц) δ 8,35-8,25 (м, 2H), 8,23 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=8,6$, 1,8Гц, 1H), 7,68 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,60-7,45 (м, 3H), 7,09 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,19 (ушир, с, 2H), 3,13 (тт, $J=11,8$, 3,2, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,13 (с, 6H), 2,07 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,90 (м, 2H), 1,71 (ддд, $J=25,4$, 12,6, 2,4Гц, 2H), 1,56 (м, 1H), 1,10 (м, 2H); m/z 491,02 (5) $[\text{MH}^+]$, 246,29 (100) $[\text{MH}-244]$; t_R (полярний-5хв./openlynx)=1,85хв.

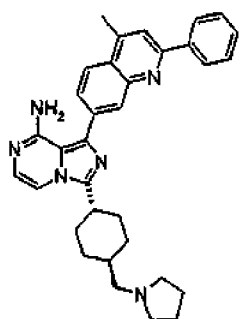
Приклад 91: (транс-3-[4-[Етил(метил)аміно]метилциклогексил]-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Одержували відповідно до способу Х6, де HNR^2R^3 являє собою метил етиламін.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц) δ 8,30 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,20 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=7,2$, 7,2Гц, 2H), 7,50 (дд, $J=7,0$ Гц, 1H), 7,09 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,18 (ушир, с, 2H), 3,12 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,34 (м, 2H), 2,20-2,05 (м, 5H), 2,01 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,91 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 1,70 (дд, $J=24,0$, 11,6Гц, 2H), 1,58 (м, 1H), 1,29 (м, 2H), 1,10 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); m/z 505,06 (10) $[\text{MH}^+]$, 253,36 (100) $[\text{MH}-251]$; t_R (полярний-5хв./openlynx)=1,88хв.

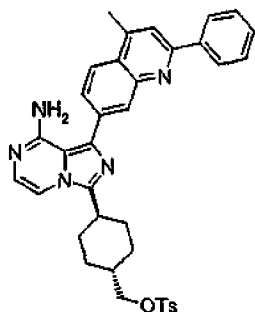
Приклад 92: (транс-3-[4-(Піролідиниламіно)метилциклогексил]-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Одержували відповідно до способу Х6, де HNR^2R^3 являє собою піролідін.

^1H ЯМР (d_6 -ДМСО, 400МГц) δ 8,35-8,26 (м, 2H), 8,23 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 9,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=8,6$, 1,8Гц, 1H), 7,68 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=7,2$, 7,2Гц, 2H), 7,51 (дд, $J=7,4$, 7,4Гц, 1H), 7,09 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,19 (ушир, с, 2H), 3,13 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,41 (м, 4H), 2,27 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,01 (м, 2H), 1,93 (м, 2H), 1,80-1,62 (м, 6H), 1,55 (м, 1H), 1,12 (м, 2H); m/z 517,01 (10) $[\text{MH}^+]$, 259,33 (100) $[\text{MH}-257]$; t_R (полярний-5хв./openlynx)=1,89хв.

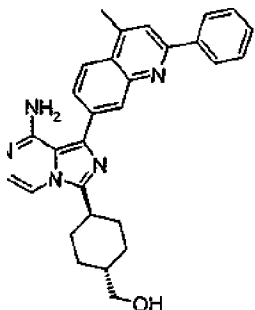
Приклад 93: (транс-3-[4-[8-аміно-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іл]циклогексил]метанолметил-4-метилбензолсульфонат



транс- {4-[8-Аміно-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил}метанол (200мг, 0,43ммоль) і ангідрид толуолу-4-сульфокислоти (150мг, 0,47ммоль) розчиняли в безводному піридині (8,7мл) в атмосфері азоту і залишали стояти при -10°C протягом 24 годин. До реакційної суміші додавали насичений водний розчин бікарбонату натрію (10мл), потім перемішували протягом 10хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і дихлорметаном. Органічний екстракт відділяли, промивали ще раз бікарбонатом натрію (водний) і насиченим розчином солі, сушили над безводним сульфатом натрію, потім концентрували у вакуумі. Неочищену суміш очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster; колонка 10г, нанесення висушеним із силікагелем; елюювання 100% DCM до 1:1 EtOAc/DCM до 10% (7н аміак/MeOH)/хлороформ] з одержанням бажаного монотозилованого продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (d₆-DMSO, 400МГц) δ 8,29 (дд, J=8,4, 1,2Гц, 2H), 8,22 (д, J=1,2Гц, 1H), 8,19 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,90 (дд, J=8,4, 1,2Гц, 1H), 7,82 (м, 2H), 7,69 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,563 (м, 2H), 7,50 (м, 3H), 7,08 (д, J=4,8Гц, 1H), 6,19 (ушир, с, 2H), 3,92 (д, J=5,6Гц, 2H), 3,10 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 2,00 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,20 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 618,32 (40) [M⁺], 426,21 (60) [M-191], 412,52 (100) [M-205]; t_R (полярний-5хв./MDPS) 3,03хв.

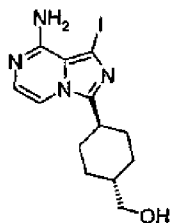
Приклад 94: транс-{4-[8-аміно-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклогексил}метанол



Суміш [4-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метанолу (500мг, 1,34ммоль), 4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (510,2мг, 1,48ммоль) і карбонату цезію (875мг, 2,69ммоль) розчиняли в суміші 1:1 1,2-диметоксиетану і води (10мл). Реакційну суміш дегазували азотом, потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (155мг, 0,13ммоль). Реакційну суміш знову дегазували, потім суміш нагрівали при 75°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли дихлорметаном і промивали насиченим розчином солі. Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Жовтий залишок очищали хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster; колонка 20м; елюювання 100% хлороформом до 4% MeOH/хлороформ до 4% (7н аміак/MeOH/хлороформ) з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини. Продукт був забруднений PPh₃ (0,053екв. по даних ¹H ЯМР) і пінаколом (0,549екв. по даних ¹H ЯМР). Продукт додатково очищали обробкою водними кислотою-основною. Тверду речовину жовтого кольору забирали в дихлорметан (30мл), потім бажаний продукт переводили у водний шар 1н водним HCl (30мл). Кислий водний шар промивали дихлорметаном, потім підлугували твердим бікарбонатом натрію до ~рН 9 до 10. Лужний водний шар екстрагували дихлорметаном, потім двічі хлороформом. Органічні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом натрію, фільтрували, концентрували у вакуумі і сушили в печі протягом 18 годин з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (d₆-DMSO, 400МГц) δ 8,30 (м, 2H), 8,23 (д, J=1,6Гц, 1H), 8,20 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,92 (дд, J=8,8, 2,0Гц, 1H), 7,70 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,51 (м, 1H), 7,09 (д, J=5,6Гц, 1H), 6,19 (ушир, с, 2H), 3,31 (с, 3H), 3,12 (м, 1H), 2,81 (с, 3H), 2,03 (м, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,67 (м, 2H), 1,49 (м, 1H), 1,16 (м, 2H); m/z 464,03 (30) [M⁺], 465,02 (10) [M⁺], 232,90 (100) [M-231]; t_R (полярний-5хв./openlynx) 2,20хв.

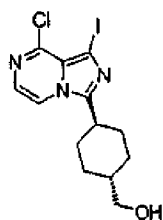
транс-{4-(8-Аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил}метанол



транс-[4-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метанол (26,50г, 67,66ммоль) поміщали в 400-мл сталевий балон і розчиняли в 2М NH₃ в ізопропанолі (300мл) і безводному ТГФ (10мл). Реакційну суміш охолоджували до -78°C. У розчин інтенсивно барботували газоподібний аміак протягом 8хв.; потім балон щільно закривали і нагрівали до 120°C протягом 20 годин. Неочищену реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім залишок реакційної суміші забирали в MeOH/CHCl₃, наносили на силікагель. Суміш очищали колонковою (скло) хроматографією на силікагелі [елювання сумішшю 1:1 CH₂Cl₂/EtOAc до 10% ~7н NH₃ в MeOH/CHCl₃] з одержанням бажаного продукту у вигляді блідо-кремово-білої твердої речовини.

МС (ES⁺): m/z 373,01 (100) [MH⁺], 373,98 (50) [MH²⁺]; t_R (полярний-5хв./openlynx) 1,57хв.

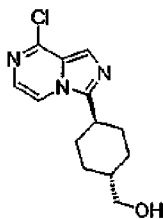
транс-[4-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метанол



транс-[4-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метанол (18,00г, 67,74ммоль) і N-йодсукцинімід (19,81г, 88,06ммоль) у безводному ДМФА (360мл) перемішували при 60°C в атмосфері N₂ протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM (~600мл), промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над безводним Na₂SO₄ і потім концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 1:2 EtOAc/DCM до 1:1 EtOAc/DCM) з одержанням бажаного продукту у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. По даних ¹H ЯМР аналізу, продукт був забруднений 0,35екв. NIS-забрудненням. Продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

МС (ES⁺): m/z 391,92 (100) [MH⁺], 393,88 (50) [MH²⁺], 394,89 (10) [MH³⁺]; t_R (полярний-5хв./openlynx) 2,79хв.

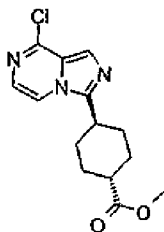
транс-[4-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексил]метанол



Розчин транс-метил-4-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексанкарбоксилату (29,70г, 101,1ммоль) у ТГФ (1,00л) охолоджували до -78°C і додавали ЛАН (1М у ТГФ, 25,3ммоль, 25,3мл) по краплях. Через 30хв., до реакційної суміші додавали додаткову кількість ЛАН (25,3ммоль) при -78°C, потім залишали перемішуватися при -78°C протягом 1,5 години. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом ще 30хв. До реакційної суміші додавали етилацетат, Na₂SO₄·10H₂O і силікагель і концентрували в вакуумі з отриманням твердої речовини оранжевого кольору. Неочищену суміш очищали колонковою (скло) хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 2:3 EtOAc/DCM до 100% EtOAc) з отриманням указанної в заголовку сполуки у вигляді злегка пофарбованого жовтим білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,14-1,30 (м, 2H), 1,61-1,75 (м, 1H), 1,84 (ддд, J=13,2, 13,2,13,2, 3,2Гц, 2H), 1,98-2,13 (м, 4H), 2,19 (ушир. с.-ОН), 2,94 (тт, J=11,6, 3,2Гц, 1H), 3,56 (д, J=6,0Гц, 2H), 7,31 (д, J=5,2Гц), 7,64 (дд, J=5,2, 1,2Гц, 1H), 7,79 (д, J=0,8Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 266,21/268,17 (100/89) [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=2,38хв. (OpenLynx, полярний_5хв.). МС (ES⁺): m/z 266,21 (100) [MH⁺], 268,17 (80) [MH²⁺], 289,18 (20) [MH³⁺]; t_R (полярний_5хв./openlynx) 2,36хв.

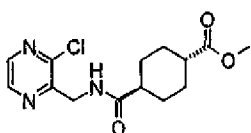
транс-Метил-4-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклогексан карбоксилат



транс-метил-4-(((3-хлорпіразин-2-іл)метил)аміно}карбоніл)циклогексанкарбоксилат (29,00г, 93,02ммоль) розчиняли в безводному ацетонітрилі (930мл) і безводному ДМФА (9мл) і нагрівали при 55°C в атмосфері азоту протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, потім твердий залишок забирали в DCM, потім підлугувували до pH 10 2М амонієм в ізопропанолі. Суміш концентрували у вакуумі, знову розчиняли в DCM, потім наносили на підлугувуваний TEA силікагель. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 2:3 EtOAc/DCM) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого порошку.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,63 (ддд, J=13,2, 13,2, 13,2, 3,2Гц, 2H), 1,85 (ддд, J=13,2, 13,2, 13,2, 2,8Гц, 2H), 2,10 (дд, J=14,4, 3,2Гц, 2H), 2,19 (дд, J=14,0, 3,2Гц, 2H), 2,46 (тт, J=12,4, 3,6Гц, 1H), 2,96 (тт, J=11,6, 3,2Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 7,33 (дд, J=5,2, 1,2Гц, 1H), 7,61 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,79 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 294,17/296,14 (100/86) [M⁺]. ВЕРХ: t_R=2,85хв. (OpenLynx, полярний~5хв.).

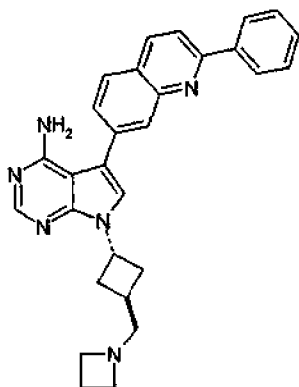
транс-Метил-4-(((3-хлорпіразин-2-іл)метил)аміно)карбоніл)циклогексанкарбоксилат



Розчин 4-(метоксикарбоніл)циклогексанкарбонової кислоти (15,14г, 81,30ммоль) і CDI (13,18г, 81,30ммоль) у ТГФ (370мл) поміщали в атмосферу азоту і перемішували при 60°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім додавали бис-гідрохлоридну сіль (3-хлорпіразин-2-іл)метиламіну (16,00г, 73,91ммоль) і DIPEA (31,52г, 244,00ммоль, 42,5мл). Після перемішування при 60°C протягом 20 годин реакційну суміш концентрували у вакуумі. Неочищену реакційну суміш очищали колонковою (скло) хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 3:2 DCM/EtOAc) з одержанням чистого бажаного продукту у вигляді злегка жовтуватого кремово-білого порошку.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,43-1,65 (м, 4H), 2,01-2,14 (м, 4H), 2,25 (тт, J=12,0, 3,6Гц, 1H), 2,34 (тт, J=11,6, 3,2Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 4,70 (д, J=4,4Гц, 2H), 6,81 (ушир. с, -NH), 8,32-8,36 (м, 1H), 8,46 (д, J=2,4Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 312,17/314,12 (84/32) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,44хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 95: 7-(транс-3-Азетидин-1-ілметилциклобутил)-5-(2-фенілхінолін-7-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін

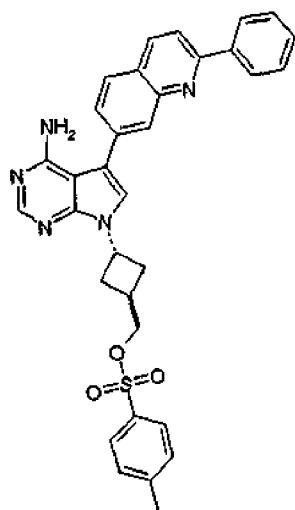


Розчин транс-3-[4-аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]циклобутилметилового ефіри толуолу-4-сульфокислоти і азетидину (0,30мл, 254мг, 4,5ммоль) у ТГФ (4мл) нагрівали в закритій пробірці до 50°C протягом ночі. Додавали додаткову кількість азетидину (0,30мл, 254мг, 4,5ммоль) і нагрівання продовжували протягом ночі. ТГФ випарювали, додавали воду і насичений розчин NaHCO₃, суміш екстрагували CH₂Cl₂ (5×20мл), об'єднані CH₂Cl₂ екстракти промивали водою і насиченим розчином солі і сушили над MgSO₄. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елювання CH₂Cl₂ (1-9)→5% MeOH в CH₂Cl₂ (10-31)→6,6% MeOH в CH₂Cl₂ (32-55)→6,6% MeOH в CH₂Cl₂+NH₃ (0,05M) (56-86)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді дуже в'язкого жовтого масла. Отримане масло розчиняли в CDCl₃ (0,7мл), додавали tBuOMe і не зовсім білий осад відфільтровували і сушили у вакуумі з одержанням бажаного продукту.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,15 (квінт., J=12Гц, 2H), 2,33-2,54 (м, 4H), 2,57-2,70 (м, 3H), 2,73 (д, J=7,4Гц, 2H), 3,33 (т, J=7,2Гц, 4H), 5,26 (ушир. с, 2H), 5,44 (квінт., J=8,1Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,70 (дд, J=1,7, 8,3Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,2Гц, 1H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,28-8,31 (м, 1H), 8,35 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100,6МГц, DEPT135) δ 17,73 (-), 27,06 (+), 33,60 (2C,-), 46,72 (+), 55,51 (2C,-), 63,99 (-), 101,05 (Cкварт), 116,12 (Cкварт), 118,85 (+), 120,57 (+), 125,86 (Cкварт), 127,29 (+), 127,45 (2C, +), 128,18 (+), 128,34 (+), 128,76 (2C, +), 129,41 (+), 136,31 (Cкварт), 136,46 (+), 139,30

(С_{кварт}), 148,38 (С_{кварт}), 150,73 (С_{кварт}), 151,83 (+), 157,07 (С_{кварт}), 157,95 (С_{кварт}). МС (ES⁺): m/z 461,2 (11) [МН⁺], 338,2 (14) [МН⁺-C₄H₅CH₂ азетидин]. ВЕРХ: t_R=2,0хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Приклад 96: транс-3-[4-Аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-а]піримідин-7-іл]циклобутилметанол ефір толуолу-4-сульфокислоти



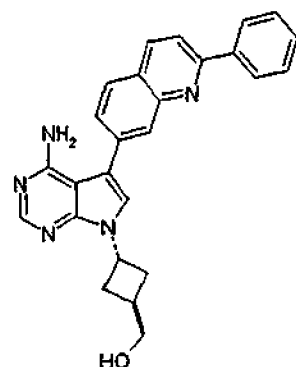
До суспензії транс-3-[4-аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]циклобутил}метаноли (105,7мг, 0,251ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) і піридині (1мл), охолодженої на бані сухий лід/ацетон, додавали розчин Ts₂O (92мг, 0,28ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл) протягом 5хв., потім реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 16 годин. Додавали додаткову кількість Ts₂O (70мг, 0,21ммоль) і перемішування при температурі навколишнього середовища продовжували протягом 4,5 години. Реакційний розчин розбавляли CH₂Cl₂ (25мл), додавали воду і насичений розчин NaHCO₃, шари розділяли, водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3×25мл), об'єднані CH₂Cl₂ екстракти промивали водою і насиченим розчином солі і сушили над MgSO₄. Фільтрування і концентрування після додавання толуолу (10мл; для видалення піридину, що залишився, у вигляді азеотропу) давали бажаний продукт. До наступної стадії очищення не робили.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,43-2,51 (м, 2H), 2,47 (с, 2H), 2,67-2,86 (м, 3H), 4,22 (д, J=6,6Гц, 2H), 5,19 (ушир., 2H), 5,36 (квінт., J=8,0Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,37-7,41 (м, 2H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,68 (дд, J=1,8, 8,4Гц, 1H), 7,83-7,87 (м, 2H), 7,92 (д, J=8,6Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,25-8,29 (м, 2H), 8,33 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 576,1 (54) [МН⁺], 338,2 (10) [МН⁺-циклобутен-CH₂OTs]. ВЕРХ: t_R=2,8хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.).

Загальна методика сполучення Сузукі з 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліном

Через суміш 5-йод-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іламіну (0,10ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (34мг, 0,10ммоль; 1екв.), Na₂CO₃ (26мг, 0,25ммоль; 2,5екв.) і Pd(PPh₃)₄ (7мг, 0,006ммоль; 6моль%) у ДМФА (2,5мл)/вода (0,5мл) протягом 2-5хв. при температурі навколишнього середовища барботували азот, потім суміш нагрівали до 80°C протягом ночі в атмосфері азоту, після чого реакція звичайно закінчується. Розчинники випарювали, і додавали воду і CH₂Cl₂. При необхідності суміш фільтрували через діатоміву землю для видалення осаду чорного паладію. Шари розділяли, водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (2×), і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Якщо це представляється необхідним, проводили попереднє очищення на колонці SCX, що забезпечує видалення неосновних забруднень. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі або ВЕРХ.

Приклад 97: транс-3-[4-Аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-д]піримідин-7-іл]циклобутил}метанол

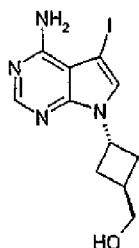


Відповідно до загальної методики сполучення Сузукі, транс-3-[4-аміно-5-йодпіроло[2,3-д]піримідин-7-іл]циклобутил}метанол (139,2мг, 0,4045ммоль) піддавали взаємодії з 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліном (141мг, 0,426ммоль), Na₂CO₃ (107мг, 1,01ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (30мг, 0,026ммоль) у суміші ДМФА (10мл)/вода (2мл). Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елюювання CH₂Cl₂ (1-7)→2% MeOH в

CH₂Cl₂ (8-22)→5% MeOH в CH₂Cl₂ (23-1)→7% MeOH в CH₂Cl₂ (42-51)] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,42-2,60 (м, 3H), 2,60-2,73 (м, 3H), 3,88 (д, J=6,4Гц, 2H), 5,19 (ушир., 2H), 5,44-5,53 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,71 (дд, J=1,7, 8,3Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,5Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,7Гц, 1H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,5Гц, 1H), 8,29-8,32 (м, 1H), 8,36 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100,6МГц, DEPT135) δ 30,62 (+), 32,16 (2С (-), 46,70 (+), 65,12 (-), 101,04 (Скварт), 116,13 (Скварт), 118,88 (+), 120,64 (+), 125,82 (Скварт), 127,27 (+), 127,45 (2С, +), 128,17 (+), 128,21 (+), 128,71 (2С, +), 129,40 (+), 136,23 (Скварт), 136,49 (+), 139,23 (Скварт), 148,28 (Скварт), 150,47 (Скварт), 151,57 (+), 157,09 (Скварт), 157,97 (Скварт). МС (ES+): m/z 422,1 (51) [МН⁺], 338,2 (39) [МН⁺-циклобутен-CH₂OH]. ВЕРХ: t_R=2,4хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

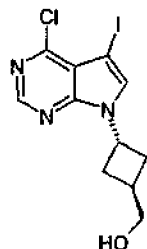
транс-[3-(4-Аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутил]метанол



Газоподібний аміак (з лабораторної посудини) конденсували в суспензію транс-[3-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутил]метанолу (172,6мг, 0,475ммоль) у діоксані (3мл) і iPrOH (3мл) у скляній пробірці, що закривається, охолодженою сумішшю сухий лід/ацетон, до збільшення об'єму на ~2мл, потім пробірку закривали і нагрівали до 90°C протягом ночі. Розчинники випарювали, до залишку додавали воду, блідо-жовту тверду речовину відфільтровували і сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Сполуку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,41-2,52 (м, 2H), 2,52-2,64 (м, 3H), 3,83 (д, J=6,3Гц, 2H), 5,30-5,40 (мс, 1H), 5,60 (ушир, с, 2H), 7,29 (с, 1H), 8,26 (с, 1H). МС (ES+): m/z 345,1 (100) [МН⁺]. ВЕРХ: t_R=1,9хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

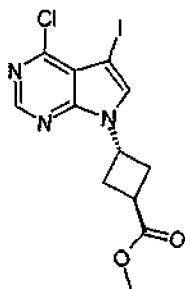
транс-[3-(4-Хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутил]метанол



До розчину метилового ефіру транс-3-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти (транс/цис=5:1) (116,5мг, 0,297ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл), охолодженому сумішшю сухий лід/ацетон, додавали DIBAL (1М у толуолі, 0,65мл, 0,65ммоль). Через 40хв., баню сухий лід/ацетон заміняли банею лід/вода. Реакцію гасили через 2 години додаванням розчину калій-натрійтартрату, суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3×20мл), об'єднані екстракти промивали розчином NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з одержанням цільової сполуки у вигляді суміші 5:1 транс/цис. Отриману речовину хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елювання CH₂Cl₂ (1-8)→CH₂Cl₂:EtOAc 9:1 (9-19)→CH₂Cl₂:EtOAc 5:1 (20-47)→CH₂Cl₂:EtOAc 3:1 (48-60)] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки при співвідношенні транс/цис=25:1. Виділяли також попередню фракцію збагачену цис-ізомером.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,42-2,57 (м, 2H), 2,58-2,72 (м, 3H), 3,85 (ушир, с, 2H), 5,36-5,48 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 8,60 (с, 1H). МС (ES+): m/z 363,9/365,9 (100/36) [МН⁺]. ВЕРХ: t_R=3,0хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

Метильовий ефір транс-3-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти

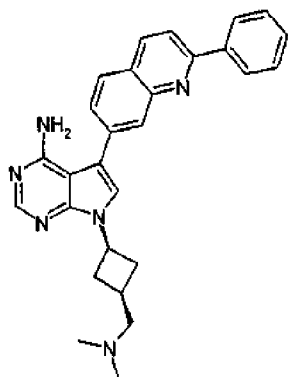


До суміші 4-хлор-5-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (отриманого згідно з: L.B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-92) (280мг, 1,00ммоль), метилового ефіру цис-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (транс/цис=1:5) (180мг, 1,38ммоль) і PS-PPh₃ (завантаження 2,02ммоль/г; 951мг, 2,02ммоль) у

безводному ТГФ (10мл), охолодженої сумішшю вода/лід, додавали DIAD (295мкл, 303мг, 1,50ммоль), потім охолоджували баню видалляли і суміш перемішували (220об./хв.) протягом 2 днів. Смола фільтрували і ретельно промивали ТГФ (≈80мл), фільтрат і змиви об'єднували, концентрували, і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елювання CH_2Cl_2 (1-14)→5% EtOAc в CH_2Cl_2 (15-30)], фракції, що містять продукт, об'єднували і знову хроматографували в тих же умовах. Отриману речовину суспендували в iPrOH (≈1,5мл), нагрівали до 75°C протягом 10хв. і охолоджували до -20°C протягом 2 годин. Тверду речовину відфільтровували, промивали холодним (-20°C) iPrOH і сушили у вакуумі, що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини, транс/цис=5:1.

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,83-2,97 (м, 4H), 3,23-3,32 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 5,50 (квінт., J=8,7Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 8,61 (с, 1H). МС (ES+): m/z 391,9/393,9 (100/35) [МН⁺]. ВЕРХ: t_R=3,5хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

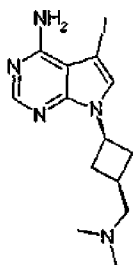
Приклад 98: цис-7-(3-Диметиламінометилциклобутил)-5-(2-фенілхінолін-7-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



У суміш 7-(3-диметиламінометилциклобутил)-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіну (891,5мг, 2,401ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (795мг, 2,40ммоль), Na_2CO_3 (634мг, 5,98ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (171мг, 0,148ммоль; 6моль%) у ДМФА (40мл)/воді (8мл) протягом 5хв. при температурі навколишнього середовища барботували азот, потім суміш нагрівали до 80°C (температура бані) протягом 4,5 години. Розчинники випарювали, додавали воду, суміш екстрагували CH_2Cl_2 (4×30мл), об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . Неочищену речовину (жовте масло) хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 50г/150мл, елювання CH_2Cl_2 (1-28)→5% MeOH в CH_2Cl_2 (29-56)→10% MeOH в CH_2Cl_2 (57-80)→10% MeOH в CH_2Cl_2 з 0,07M NH_3 (81-130)]. Змішані фракції знову хроматографували [картридж 5г/25мл, елювання CH_2Cl_2 (1-5)→5% MeOH в CH_2Cl_2 (6-24)→10% MeOH в CH_2Cl_2 з 0,07M NH_3 (25-40)]. Цільову сполуку одержували у вигляді бежевої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 2,10-2,23 (мс, 2H), 2,27 (с, 6H), 2,35-2,46 (мс, 1H), 2,49 (д, J=6,8Гц, 2H), 2,77-2,86 (мс, 2H), 5,17 (ушир, с, 2H), 5,20-5,30 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,70 (дд, J=1,6, 8,4Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,1Гц, 1H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,5Гц, 1H), 8,30 (ушир. с, 1H), 8,36 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl_3 , 100,6МГц, DEPT135): δ 27,13 (+), 36,50 (2C, -), 45,26 (+), 45,73 (2C, +), 66,10 (-), 101,20 (Cкварт), 116,07 (Cкварт), 119,00 (+), 120,74 (+), 125,98 (Cкварт), 127,38 (+), 127,55 (2C, +), 128,28 (+), 128,47 (+), 128,86 (2C, +), 129,52 (+), 136,45 (Cкварт), 136,55 (+), 139,41 (Cкварт), 148,51 (Cкварт), 150,92 (Cкварт), 152,04 (+), 156,99 (Cкварт), 158,13 (Cкварт). МС (ES+): m/z 449,2 (23) [МН⁺], 404,1 (4) [МН⁺-HN(CH₃)₂], 338,2 (4) [МН⁺-C₄H₅CH₂N(CH₃)₂]. ВЕРХ: t_R=2,0хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

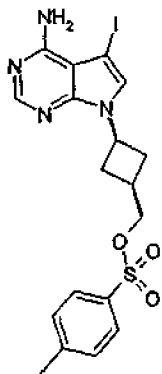
7-(3-Диметиламінометилциклобутил)-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



Суміш 3-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутилметилового ефіри цис-толуол-4-сульфокислоти (1,50г, 3,01ммоль) і 2М розчини диметиламіну в ТГФ (30мл, 60ммоль) нагрівали до 55°C протягом 23 годин в скляній напірній трубці. Розчинник випарювали, додавали воду, суміш екстрагували CH_2Cl_2 (4×40мл), екстракти промивали насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . Неочищену речовину хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елювання CH_2Cl_2 (1-8)→5% MeOH в CH_2Cl_2 (9-24)→10% MeOH в CH_2Cl_2 (25-35)→10% MeOH в CH_2Cl_2 з 0,07M NH_3 (36-48)], фракції, що містять продукт, об'єднували і сушили у вакуумі. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 2,01-2,11 (мс, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,30-2,43 (мс, 1H), 2,46 (д, J=6,8Гц, 2H), 2,69-2,77 (мс, 2H), 5,05-5,15 (мс, 1H), 5,59 (ушир, с, 2H), 7,20 (с, 1H), 8,26 (с, 1H). МС (ES+): m/z 372,1 (20) [МН⁺]. ВЕРХ: t_R=1,3хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

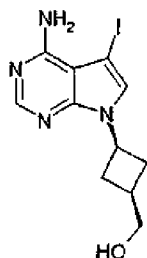
3-(4-Аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутилметиловий ефір цис-толуол-4-сульфокислоти



До суспензії цис-[3-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)циклобутил]метанолу (1322мг, 3,842ммоль) в CH_2Cl_2 (55мл) додавали по краплях піридин (6749мкл, 21,7екв.) при -78°C в атмосфері N_2 протягом 10хв., потім додавали розчин Ts_2O (1568мг, 1,25екв.) в CH_2Cl_2 (35мл) протягом 20хв. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 3 годин реакційну суміш обробляли насиченим NaHCO_3 і органічну фазу відділяли. Водну фазу екстрагували CH_2Cl_2 (50мл). Об'єднані органічні фази промивали H_2O ($2 \times 100\text{мл}$) і насиченим розчином солі (100мл) і сушили над MgSO_4 . Після видалення розчинника одержували коричневу пасту (2050мг). Коричневу пасту очищали хроматографією на силікагелі (50-г попередньо упакована колонка) і елюювали CH_2Cl_2 (600мл), 2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (600мл) і 4% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (600мл) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-коричневої піни.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 2,20-2,28 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,47-2,52 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 2H), 4,12-4,13 (д, 2H, $J=5,2\text{Гц}$), 5,07-5,11 (м, 1H), 5,63 (ушир, с, 2H), 7,14 (с, 1H), 7,37-7,39 (д, 2H, $J=7,6\text{Гц}$), 7,81-7,84 (м, 2H), 8,22 (с, 1H). МС (ES+): m/z 498,9 (100) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=3,0\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

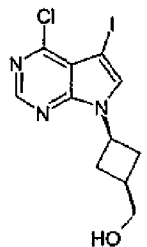
цис-[3-(4-Аміно-5-йодпіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)циклобутил]метанол



Газоподібний аміак (з лабораторної посудини) барботували в суспензію цис-[3-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)циклобутил]метанолу (406,8мг, 1,12ммоль) у діоксані (10мл) і $i\text{PrOH}$ (10мл) в апарату під тиском Парра, охолодженою сумішшю сухий лід/ацетон, протягом 5хв., потім посудину закривали і нагрівали до 90°C протягом ночі. РХ/МС через 17 годин показала неповне перетворення. У суміш барботували додаткову кількість аміаку і нагрівання до 90°C продовжували. Через 1 день перетворення було повним. Розчинники випарювали, до залишку додавали воду, блідо-жовту тверду речовину відфільтровували і сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Сполуки використовували в наступній стадії без додаткового очищення. Водний фільтрат екстрагували CH_2Cl_2 ($3 \times 20\text{мл}$), об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням жовтого масла, що повільно затвердівало. Очищення за допомогою ВЕРХ давало аналітично чисту речовину.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 2,40-2,57 (м, 4H), 2,57-2,66 (м, 2H), 3,73 (д, $J=4,4\text{Гц}$, 2H), 5,03 (квінт., $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 5,62 (ушир, с, 2H), 7,21 (с, 1H), 8,26 (с, 1H). ^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 100,6МГц, DEPT135): δ =29,96 (+), 32,70 (2C,-), 44,42 (+), 50,25 (Скварт), 64,16 (-), 102,98 (Скварт), 126,94 (+), 149,41 (Скварт), 151,72 (+), 157,13 (Скварт). МС (ES+): m/z 345,0 (100) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=1,7\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.). $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IN}_4\text{O} \cdot 2/3\text{H}_2\text{O}$: С: обчислено 37,10, знайдено 36,92; Н: обчислено 4,06, знайдено 3,88; N: обчислено 15,73, знайдено 16,07.

цис-[3-(4-Хлор-5-йодпіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)циклобутил]метанол

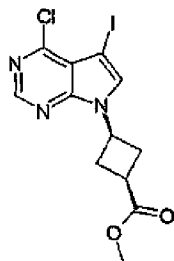


До розчину метилового ефіру цис-3-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-*d*]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти (2,15г, 5,49ммоль) в CH_2Cl_2 (85мл), охолодженому сумішшю сухий лід/ацетон, додавали DIBAL (1М у толуолі, 12,4мл, 12,4ммоль) протягом 5хв. Слід зазначити, що при низькій температурі ефір починав осаджуватися, але після додавання розчину DIBAL утворювався прозорий блідо-жовтий розчин. Через

50хв. баню сухий лід/ацетон заміняли банею лід/вода. Реакцію гасили через 2,5 години додаванням $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Відбувалося дуже повільне утворення газу, навіть при інтенсивному перемішуванні або обробці ультразвуком. При температурі навколишнього середовища додавали MeOH (2мл), і повільно утворювався осад, що відфільтровували і промивали 150мл 10% MeOH в CH_2Cl_2 . Об'єднані фільтрат і змиви концентрували, отриману тверду речовину суспендували в 80мл 10% MeOH/ CH_2Cl_2 , недовго нагрівали до 45°C і охолоджували до -20°C протягом ночі. Білу тверду речовину відфільтровували і сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Осад, який містить алюміній, суспендували в розчині калій-натрійтартрату і екстрагували CH_2Cl_2 (3×100мл), об'єднані екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і об'єднували з маточною рідиною білої твердої речовини. Отриману речовину адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елюювання CH_2Cl_2 (1-7)→ CH_2Cl_2 :EtOAc 5:1 (8-32)→ CH_2Cl_2 :EtOAc 4:1 (33-43)] з одержанням другої порції зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 1,79 (ушир, с, 1H), 2,40-2,53 (м, 3H), 2,59-2,71 (м, 2H), 3,74 (ушир, с, 2H), 5,13-5,23 (мс, 1H), 7,60 (с, 1H), 8,60 (с, 1H). МС (ES+): m/z 364,0/366,0 (100/40) [MH^+]. ВЕРХ: t_R =2,9хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

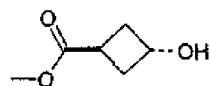
метиловий ефір цис-3-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти



До суміші 4-хлор-5-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (отриманого згідно з: L.B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-92) (2,10г, 7,51ммоль), метилового ефіру транс-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (транс/цис=5:1) (1,11г, 8,53ммоль) і PS- PPh_3 (завантаження 2,21ммоль/г; 6,80г, 15,0ммоль) у безводному ТГФ (80мл), охолодженої сумішшю вода/лід, додавали DIAD (2,20мл, 2,26г, 11,2ммоль), потім охолоджувальну баню видаляли і суміш перемішували (150об./хв.) протягом ночі. Смола фільтрували і ретельно промивали ТГФ ($\approx$ 400мл), фільтрат і змиви об'єднували, концентрували і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 50г/150мл, елюювання CH_2Cl_2 (1-16)→5% EtOAc в CH_2Cl_2 (17-40)]. Фракції 3-32 об'єднували, концентрували і суспендували в iPrOH (10мл). Суспензію нагрівали до 85°C протягом 20хв. і охолоджували до -20°C протягом 2 годин, тверду речовину відфільтровували, промивали холодним (-20°C) iPrOH і сушили у вакуумі. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини. Аналітично чиста речовина зі співвідношенням цис/транс=50:1 мало температуру плавлення 168-169°C.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 2,66-2,78 (м, 2H), 2,81-2,93 (м, 2H), 3,06 (квінт, J=8,7Гц, 1H), 3,76 (с, 3H), 5,32 (квінт, J=8,7Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 8,60 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100,6МГц, DEPT135): δ 30,93 (+), 34,09 (2C, -), 44,65 (+), 51,58 (Скварт), 52,19 (+), 117,07 (Скварт), 131,87 (+), 150,48 (Скварт), 150,72 (+), 152,69 (Скварт), 174,31 (Скзарт). МС (ES+): m/z 391,9/393,9 (100/38) [MH^+]. ВЕРХ: t_R =3,5хв. (OpenLynx, полярний_5хв.). $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{ClIN}_3\text{O}_2$ (391,60): С: обчислено 36,81, знайдено 36,88/36,78; Н: обчислено 2,83, знайдено 2,81/2,76; N: обчислено 10,73, знайдено 10,59/10,50.

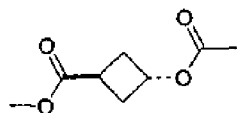
Метиловий ефір транс-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти



До розчину метилового ефіру транс-3-ацетоксициклобутанкарбонової кислоти (транс/цис=5:1) (4,70г, 27,3ммоль) у безводному метанолі (45мл) додавали метоксид натрію (25мас.% розчин в MeOH, 0,62мл, 2,7ммоль) і розчин перемішували при температурі навколишнього середовища. Через 1 годину і 2 години додавали додаткову кількість розчину NaOMe (0,31мл, 2,4ммоль) і перемішування продовжували протягом ночі. Основну частину метанолу випарювали, додавали воду (=100мл) і суміш екстрагували CH_2Cl_2 (6×60мл). Об'єднані органічні шари промивали розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували (вакуум нижче $\approx$ 40мбар) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла, транс/цис=5:1 по даних ^1H ЯМР. Отриману в такий спосіб речовину використовували без додаткового очищення.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,17-2,27 (м, 2H), 2,54-2,64 (м, 2H), 3,00-3,09 (мс, 1H), 3,70 (с, 3H), 4,53-4,62 (мс, 1H).

Метиловий ефір транс-3-ацетоксициклобутанкарбонової кислоти



Суміш ацетату калію (16,9г, 172ммоль) і метилового ефіру цис-3-(толуол-4-сульфонілокси)циклобутанкарбонової кислоти (9,8г, 34ммоль; транс/цис=1:5) у безводному ДМФА (50мл)

нагрівали до 120°C протягом 21 години. ДМФА частково відганяли (≈ 30 мл), додавали воду і суміш екстрагували EtOAc (6 $\times$ 50мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2 $\times$), насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла, транс/цис=5:1 по даних ¹H ЯМР. Отриману в такий спосіб речовину використовували без додаткового очищення.

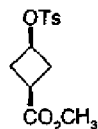
Метилловий ефір транс-3-ацетоксициклобутанкарбонової кислоти:

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,044 (с, 3H), 2,31-2,41 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 2H), 3,09-3,17 (мс, 1H), 3,71 (с, 3H), 5,15-5,23 (мс, 1H).

Метилловий ефір цис-3-ацетоксициклобутанкарбонової кислоти:

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,035 (с, 3H), 2,31-2,41 (м, 2H), 2,62-2,71 (м, 2H), 2,71-2,80 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 4,88-4,96 (мс, 1H).

цис-3-(Толуол-4-сульфоніокси)циклобутанкарбонової кислоти метилловий складний ефір



Охолоджений на крижаній бані розчин метилового ефіру цис-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти (4,00г, 31,0ммоль; переважно цис-) у метиленхлориді (80,0мл) додавали піридин (3,00мл, 37,0ммоль) і Ts₂O (11,1г, 34,0ммоль). Через 45хв. аналіз ТШХ (EtOAc) показав відсутність вихідної речовини (фарбування KMnO₄ на малу кількість спирту). Реакційну суміш концентрували у вакуумі, ресуспендували в ефірі (50,0мл) і промивали 0,5н HCl (2 $\times$ 25мл), насиченим бікарбонатом (2 $\times$ 25мл), водою (2 $\times$ 25мл), насиченим розчином солі (1 $\times$ 25мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла, переважно цис-.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 2,44-2,55 (м, 7H), 2,56-2,65 (м, 1H), 3,65 (с, 3H), 4,59-4,77 (м, 1H), 7,33 (д, 2H, J=8,0Гц), 7,77 (д, 2H, J=8,0Гц).

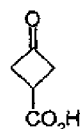
цис-3-гідроксициклобутанкарбонової кислоти метилловий складний ефір



До розчину 3-оксоциклобутанкарбонової кислоти в метанолі (210мл), охолодженому на крижаній бані, додавали порціями боргідрид натрію (4,66г, 123ммоль). Після перемішування протягом 2 годин реакцію по даних ТШХ (10% MeOH/CH₂Cl₂, фарбування KMnO₄) вважали завершеною. До реакційної суміші додавали 2н HCl в ефірі до кислої реакції pH розчину (pH=2). Реакційну суміш розбавляли 400мл метанолу і нагрівали до 75°C протягом 16 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, ресуспендували в CH₂Cl₂ (100мл), промивали водою (2 $\times$ 50мл), насиченим бікарбонатом (1 $\times$ 50мл), водою (1 $\times$ 50мл) і насиченим розчином солі (1 $\times$ 50мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням бажаного продукту у вигляді масла (переважно цис-). ІЧ (плівка) 3406, 2989, 2949, 1727, 1720см⁻¹.

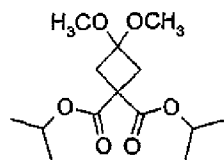
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,97 (д, 1H, J=7,2Гц), 2,13-2,21 (м, 2H), 2,56-2,64 (м, 3H), 3,67-3,70 (м, 3H), 4,17-4,20 (м, 1H).

3-Оксоциклобутанкарбонова кислота



Діізопропіловий ефір 3,3-диметоксициклобутан-1,1-дикарбонової кислоти (0,1ммоль, 30г) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником в 20% водному розчині HCl протягом 60 годин. Частину водного розчину HCl випарювали у високому вакуумі, і залишалося пофарбоване в світло-коричневий колір масло. Масло розчиняли EtOAc і промивали насиченим розчином солі. Органічний шар сушили над NaSO₄, фільтрували і упарювали у вакуумі. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді не зовсім білої твердої речовини після перекристалізації із хлороформу.

Діізопропіловий ефір 3,3-диметоксициклобутан-1,1-дикарбонової кислоти

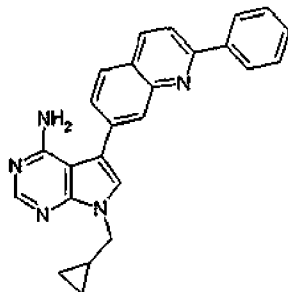


В 1-л двогорлу колбу, що містить 95% Na (5,04г, 210ммоль) додавали 75мл ДМФА, вакуумували, поміщали в атмосферу азоту і охолоджували на крижаній бані. Обережно по краплях через краплинну ліжку при позитивному потоці азоту (реакційну суміш продували через голку, вміщену в перегородку другого

горла колби) додавали діізопропілмалонат (34,0мл, 191ммоль). Після додавання малонату розчин ставав дуже густим і жовтим по кольору. Після перемішування протягом 1 години до реакційної суміші додавали 1,3-дибром-2,2-диметоксипропан (25,0г, 95,4ммоль) однією порцією і реакційною сумішшю нагрівали до 140°C протягом 24 годин, у результаті чого реакційна суміш ставала густою і жовтогарячою по кольору. Додавали насичений хлорид амонію (300мл), і суміш екстрагували гексанами (3х, 500мл). Органічні шари об'єднували, промивали водою (2х, 500мл), насиченим бікарбонатом (2х, 500мл), водою (2х, 500мл) і насиченим розчином солі (1х, 500мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували до масла. Швидкий відгін (4-5торр, температура масляної бані від 60°C до 143°C) давав зазначену в заголовку сполуку у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,24 (д, 12H, J=6,0Гц), 2,70 (с, 4H), 3,15 (с, 6H), 5,06 (м, 2H).

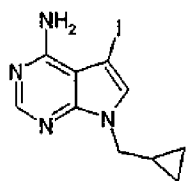
Приклад 99: 7-циклопропілметил-5-(2-фенілхінолін-7-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



Відповідно до загальної методики сполучення Сузукі, 7-циклопропілметил-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін (94,0мг, 0,299ммоль) піддавали взаємодії з 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліном (104мг, 0,314ммоль), Na₂CO₃ (79,0мг, 0,745ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (21мг, 0,018ммоль) у суміші ДМФА (7,5мл)/вода (1,5мл). Неочищену речовину очищали на колонці SCX (2г/6мл циліндр) і потім колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елювання CH₂Cl₂ (1-14)→1% MeOH в CH₂Cl₂ (15-34)→2% MeOH в CH₂Cl₂ (35-56)] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білувато-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 0,44-0,50 (м, 2H), 0,63-0,71 (м, 2H), 1,29-1,39 (м, 1H), 4,15 (д, J=7,2Гц, 2H), 5,20 (ушир, с, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,46-7,52 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,71 (дд, J=1,8, 8,2Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,29-8,32 (м, 1H), 8,36 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100,6МГц, DEPT135): δ 4,05 (2C, -), 11,31 (+), 48,99 (-), 100,98 (Cкварт), 115,67 (Cкварт), 118,96 (+), 123,30 (+), 125,94 (Cкварт), 127,46 (+), 127,55 (2C, +), 128,23 (+), 128,47 (+), 128,87 (2C, +), 129,50 (+), 136,50 (Cкварт), 136,55 (+), 139,45 (Cкварт), 148,52 (Cкварт), 150,97 (Cкварт), 152,04 (+), 156,99 (Cкварт), 158,12 (Cкварт). MS (ES+): m/z 392,1 (100) [M⁺], 338,2 (22) [M⁺-C₄H₆]. ВЕРХ: t_R=2,9хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

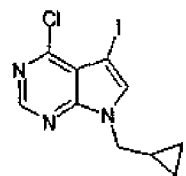
7-циклопропілметил-5-йод-7H-піроло [2,3-d] піримідин-4-іламін



Газоподібний аміак (з лабораторної посудини) конденсували в суспензію 4-хлор-7-циклопропілметил-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідину (394,8мг, 1,184ммоль) у діоксані (3мл) і iPrOH (2мл) у скляній пробірці, що закривається, охолодженою сумішшю сухий лід/ацетон, до збільшення об'єму на ≈1мл, потім пробірку закривали і нагрівали до 100°C протягом ночі. Розчинники випарювали, додавали воду, суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3х20мл), об'єднані CH₂Cl₂ екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 0,36-0,43 (м, 2H), 0,58-0,66 (м, 2H), 1,19-1,29 (м, 1H), 4,03 (д, J=6,8Гц, 2H), 5,63 (ушир, с, 2H), 7,19 (с, 1H), 8,27 (с, 1H). ¹³C ЯМР (CDCl₃, 100,6МГц, DEPT135): δ 4,02 (2C, -), 11,28 (+), 48,46 (Cкварт), 49,19 (-), 103,96 (Cкварт), 128,70 (+), 150,03 (Cкварт), 152,05 (+), 156,88 (Cкварт). MS (ES+): m/z 315,1 (100) [M⁺]. ВЕРХ: t_R=2,3хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

4-хлор-7-циклопропілметил-5-йод-7H-піроло [2,3-d] піримідин

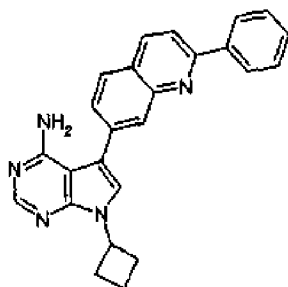


До суміші 4-хлор-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідину (отриманого згідно з: L.B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-92) (419мг, 1,50ммоль), циклопропілметанолу (165мкл, 147мг, 2,04ммоль) і PS-PPh₃ (2,12ммоль/г; 1,41г, 2,99ммоль) у безводному ТГФ (10мл), охолодженою сумішшю вода/лід, додавали DIAD (440мкл, 452мг, 2,23ммоль; 1,5екв.), потім охолоджувальну баню видаляли і суміш перемішували

протягом ночі. Смолу фільтрували, ретельно промивали ТГФ, фільтрат і змиви об'єднували і концентрували. Хроматографія на силікагелі отриманої в такий спосіб неочищеної речовини (Jones Flashmaster, 2 колонки, картридж 10г/70мл для кожної, елюювання CH_2Cl_2) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 0,41-0,47 (м, 2H), 0,63-0,69 (м, 2H), 1,20-1,31 (м, 1H), 4,12 (д, $J=7,2\text{Гц}$, 2H), 7,52 (с, 1H), 8,61 (с, 1H). МС (ES+): m/z 333,9/335,9 (100/38) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=3,7\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

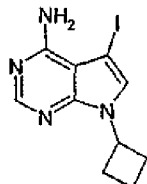
Приклад 100: 7-циклобутил-5-(2-фенілхінолін-7-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



Відповідно до загальної методики сполучення Сузукі, 7-циклобутил-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін (142,5мг, 0,4536ммоль) піддавали взаємодії з 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліном (150,2мг, 0,4533ммоль), Na_2CO_3 (120мг, 1,13ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32мг, 0,028ммоль) у суміші ДМФА (10мл)/вода (2мл). Неочищену речовину очищали колонковою хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елюювання CH_2Cl_2 (1-12) $\rightarrow$ 1% MeOH в CH_2Cl_2 (13-37) $\rightarrow$ 2% MeOH в CH_2Cl_2 (38-61)) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 1,88-2,00 (м, 2H), 2,44-2,56 (м, 2H), 2,56-2,65 (м, 2H), 5,27 (ушир, с, 2H), 5,35 (квінт., $J=8,6\text{Гц}$, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,52-7,58 (м, 2H), 7,70 (дд, $J=1,8$, 8,2Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,93 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 8,17-8,22 (м, 2H), 8,26 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,28-8,31 (м, 1H), 8,36 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100,6МГц, DEPT135): δ 15,03 (-), 31,11 (2С, +), 48,26 (+), 101,15 (Скварт), 115,99 (Скварт), 118,99 (+), 120,86 (+), 125,97 (Скварт), 127,42 (+), 127,55 (2С, +), 128,26 (+), 128,48 (+), 128,87 (2С, +), 129,52 (+), 136,49 (Скварт), 136,55 (+), 139,43 (Скварт), 148,52 (Скварт), 150,79 (Скварт), 151,97 (+), 156,97 (Скварт), 158,12 (Скварт). МС (ES+): m/z 392,1 (17) $[\text{MH}^+]$, 338,2 (22) $[\text{NH}^+\text{-циклобутен}]$. ВЕРХ: $t_R=3,0\text{хв}$. (Openlynx, полярний_5хв.).

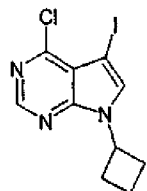
7-циклобутил-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



Газоподібний аміак (з лабораторної посудини) конденсували в суспензію 4-хлор-7-циклобутил-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідину (70,7мг, 0,8115ммоль) у діоксані (2мл) і $i\text{PrOH}$ (2мл) у скляній пробірці, що закривається, охолодженою сумішшю сухий лід/ацетон, до збільшення об'єму на $\approx 2\text{мл}$, потім пробірку закривали і нагрівали до 100°C протягом ночі. Розчинники випарювали, додавали воду, суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 $\times$ 30мл), об'єднані CH_2Cl_2 екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 1,83-1,95 (м, 2H), 2,34-2,47 (м, 2H), 2,48-2,58 (м, 2H), 5,22 (квінт., $J=8,7\text{Гц}$, 1H), 5,63 (ушир, с, 2H), 7,26 (с, 1H), 8,26 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100,6МГц, DEPT135): δ 14,92 (-), 31,05 (2С, -), 48,50 (+), 48,82 (Скварт), 104,11 (Скварт), 126,39 (+), 149,82 (Скварт), 152,00 (+), 156,94 (Скварт). МС (ES+): m/z 315,0 (100) $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=2,4\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

4-хлор-7-циклобутил-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідин

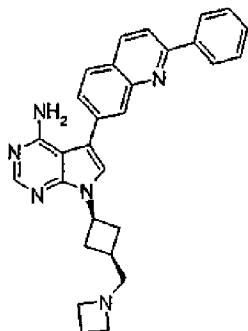


До суміші 4-хлор-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідину (отриманого згідно з: L.B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-92) (419мг, 1,50ммоль), цикlobутанолу (160мкл, 147мг, 2,04ммоль) і PS-PPh_3 (2,12ммоль/г; 1,41г, 2,99ммоль) у безводному ТГФ (10мл), охолодженої сумішшю вода/лід, додавали DIAD (440мкл, 452мг, 2,23ммоль; 1,5екв.), потім охолоджувальну баню видаляли і суміш перемішували протягом ночі. Смолу фільтрували, ретельно промивали ТГФ, фільтрат і змиви об'єднували і концентрували. Отриману в такий спосіб неочищену речовину хроматографували на силікагелі (Jones Flashmaster, 2 колонки, картридж 10г/70мл для кожної, елюювання CH_2Cl_2) з одержанням 10:1 суміші зазначеної в

заголовку сполуки і 4-хлор-7-циклопропілметил-5-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідину (роздільний синтез див. вище) у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 1,88-2,01 (м, 2H), 2,41-2,65 (м, 4H), 5,28 (квінт., J=8,6Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 8,60 (с, 1H). МС (ES+): m/z 333,9/335,9 (100/38) [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=3,8хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

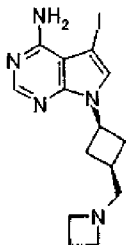
Приклад 101: цис-7-(3-азетидин-1-ілметилциклобутил)-5-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



До розчину препарату цис-7-(3-азетидин-1-ілметилциклобутил)-5-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіну в ДМФА додавали 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін (40мг, 0,12ммоль), Na₂CO₃ (27мг, 0,25ммоль), Pd(PPh₃)₄ (7мг, 0,006ммоль) і воду (0,6мл). Розчин продували азотом протягом 10хв. і нагрівали до 80°C протягом 16 годин. До охолодженого реакційного розчину додавали насичений розчин Na₂CO₃ (10мл), суміш екстрагували EtOAc (3×20мл), об'єднані органічні шари промивали водою (3×15мл) і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з одержанням коричневого масла. Очищення за допомогою ВЕРХ давали зазначену в заголовку сполуку у вигляді коричневого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 2,06-2,26 (м, 5H), 2,56-2,57 (д, 2H, J=6,2), 2,71-2,77 (м, 2H), 3,21-3,24 (м, 4H), 5,17 (ушир, з, 2H), 5,19-5,26 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,69-7,71 (дд, 1H, J=1,6 і 8,4Гц), 7,90-7,94 (м, 2H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,26-8,29 (м, 2H), 8,35 (с, 1H). МС (ES+): 461,2 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=2,0хв. (полярний_5хв.).

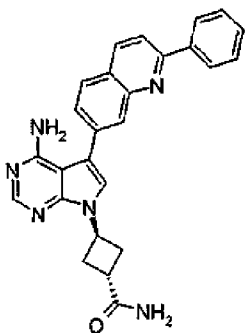
цис-7-(3-азетидин-1-ілметилциклобутил)-5-йод-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



Розчин 3-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутилметилового ефіри цис-толуол-4-сульфокислоти (його одержання див. вище) (63мг, 80% чистоти, 0,10ммоль) і азетидину (12мг, 2екв.) у ДМФА (3мл) перемішували при 50°C протягом ночі в закритій пробірці. Реакційну суміш безпосередньо використовували для наступної реакції. МС (ES+): 384,1 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=1,4хв. (полярний_5хв.). Для ¹H ЯМР аналізу відбирали невеликий зразок для очищення за допомогою ВЕРХ.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 1,99-2,06 (квінтет, 2H, J=6,9Гц), 2,08-2,22 (м, 3H), 2,49-2,53 (м, 2H), 2,54-2,56 (д, 2H, J=6,4Гц), 3,15-3,19 (д, 4H, J=7,2Гц), 5,01-5,10 (квінтет, 2H, J=8,7Гц), 6,69 (ушир.с, 2H), 7,80 (с, 1H), 8,16 (с, 1H).

Приклад 102: Амід транс-3-[4-аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]циклобутанкарбонової кислоти

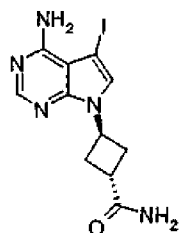


Суміш аміду транс-3-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти (119мг, 0,333ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (133мг, 0,402ммоль), Na₂CO₃ (88,3мг, 0,833ммоль), Pd(PPh₃)₄ (23,1мг, 0,0200ммоль), ДМФА (5мл) і води (1мл) продували азотом протягом 30хв. і нагрівали до 80°C протягом 22 годин. До охолодженого реакційного розчину додавали воду

(10мл), суміш екстрагували EtOAc (3×15мл), об'єднані органічні шари промивали водою (2×10мл) і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Хроматографія маточної рідини на силікагелі (8г, елюювання 2%→4%→6%→8%→10% MeOH в CH₂Cl₂) давала додаткову порцію. Обидві порції містили невелика кількість відповідного цис-ізомеру (див. нижче його окремий аналіз).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 2,70-2,78 (м, 2H), 2,97-3,08 (м, 2H), 3,21-3,26 (м, 1H), 5,66-5,72 (квінтет, 1H, J=8,4Гц), 6,54 (ушир, з, 2H), 7,08 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,68-7,78 (м, 3H), 7,94-7,98 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,26-8,28 (д, 1H, J=8,4Гц), 8,32-8,37 (м, 3H), 8,48-8,53 (м, 2H), 8,66-8,68 (д, 1H, J=8,8Гц). МС (ES⁺): 435,2 [M⁺]. ВЕРХ: t_R=2,3хв. (полярний_5хв.).

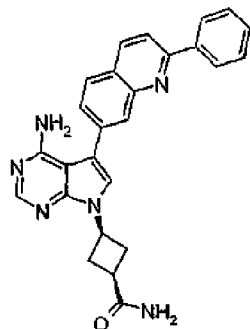
Амід транс-3-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти



Газоподібний аміак (з лабораторної посудини) конденсували в розчин метилового ефіру цис-3-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти (його одержання див. вище) (134,7мг, 0,344ммоль) в CH₂Cl₂ (2мл) і 2М NH₃ в iPrOH (4мл) в апараті під тиском Парра з нержавіючої сталі, охолоджений сумішшю сухий лід/ацетон, до приблизно подвоєння об'єму, потім реактор закривали, нагрівали до температури навколишнього середовища протягом ночі і нагрівали до 110°C протягом 8 годин. Після охолодження розчинники випарювали; залишок промивали водою і CH₂Cl₂ і сушили у вакуумі, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Водний фільтрат концентрували, розчиняли в EtOAc, промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували з одержанням другої порції зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Обидві порції об'єднували для наступної стадії.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400МГц): δ 2,50 (м, 2H), 2,66-2,74 (м, 2H), 2,97-3,02 (м, 1H), 5,33-5,39 (квінтет, 1H, J=8,4Гц), 6,60 (ушир, с, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,09 (с, 1H). МС (ES⁺): 357,9 [M⁺]. ВЕРХ: t_R=2,1хв. (полярний_5хв.).

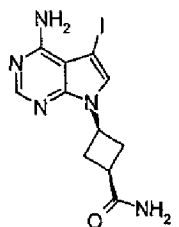
Приклад 103: Амід цис-3-[4-аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]циклобутанкарбонової кислоти



Суміш амідів цис-3-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти (131мг, 0,367ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)хіноліну (146мг, 0,441ммоль), Na₂CO₃ (97,2мг, 0,917ммоль), Pd(PPh₃)₄ (25,5мг, 0,0221ммоль), ДМФА (5мл) і води (1мл) продували азотом протягом 30хв. і нагрівали до 80°C протягом 18 годин. До охолодженого реакційного розчину додавали воду (15мл), суміш екстрагували EtOAc (3×20мл), об'єднані органічні шари промивали водою (2×15мл) і насиченим розчином солі, сушили над MgSO₄, фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 2,60-2,70 (м, 4H), 2,84-2,90 (м, 1H), 5,14-5,23 (квінтет, 1H, J=8,7Гц), 6,31 (ушир, с, 2H), 6,92 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,50-7,62 (м, 3H), 7,78-7,82 (м, 2H), 8,08-8,10 (д, 1H, J=8,4Гц), 8,15-8,23 (м, 3H), 8,30-8,37 (м, 2H), 8,49-8,51 (д, 1H, J=8,4Гц). МС (ES⁺): 435,0 [M⁺]. ВЕРХ: t_R=2,4хв. (полярний_5хв.).

Амід цис-3-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти

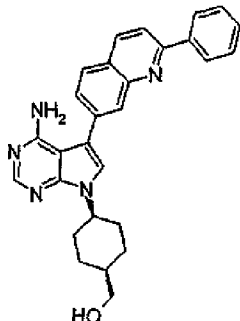


Газоподібний аміак (з лабораторної посудини) конденсували в розчин метилового ефіру цис-3-(4-хлор-

5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклобутанкарбонової кислоти (його одержання див. вище) (200мг, 0,511ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) і 2М NH_3 в iPrOH (3мл) в апарату під тиском Парра з нержавіючої сталі, охолоджений сумішшю сухий лід/ацетон, до приблизно подвоєння об'єму, потім реактор закривали, нагрівали до температури навколишнього середовища протягом ночі і нагрівали до 115°C протягом 8 годин. Після охолодження розчинники випарювали; залишок промивали водою і CH_2Cl_2 і сушили у вакуумі, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини. Водний фільтрат екстрагували EtOAc (2×60мл), об'єднані EtOAc екстракти сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням другої порції зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бежевої твердої речовини. Обидві порції об'єднували для наступної стадії.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400МГц): δ 2,64-2,70 (м, 4H), 2,88-2,96 (квінтет, 1H, $J=8,5\text{Гц}$), 5,10-5,19 (квінтет, 1H, $J=8,6\text{Гц}$), 6,64 (ушир, с, 2H), 7,00 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,19 (с, 1H). МС (ES+): 358,1 $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=1,7\text{хв.}$ (полярний_5хв.).

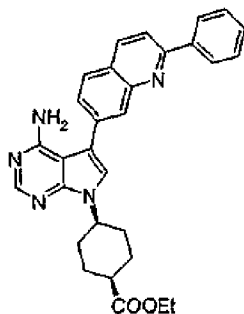
Приклад 104: цис-4-[4-аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]циклогексил}метанол



До розчину етилового ефіру цис-4-[4-аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]циклогексанкарбонової кислоти (13,3мг, 0,0271ммоль) у ТГФ (1мл) додавали по краплях LiAlH_4 (1М у ТГФ, 203мкл, 0,75екв.) при 0°C в атмосфері N_2 . Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин реакційну суміш обробляли насиченим розчином калій-натрійтартрату (5мл) і екстрагували EtOAc (2×10мл). Екстракти промивали H_2O (10мл) і насиченим розчином солі (10мл) і сушили над MgSO_4 , осушувальний агент відфільтровували і фільтрат концентрували у вакуумі. Отриману в такий спосіб неочищену речовину очищали препаративною ТШХ (силікагель, елюювання 7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді бежевого порошку.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 1,77-2,02 (м, 9H), 3,77-3,78 (д, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,77-4,82 (м, 1H), 5,30 (ушир, с, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,67-7,70 (дд, 1H, $J=1,6$ і $8,4\text{Гц}$), 7,89-7,93 (м, 2H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,25-8,28 (м, 2H), 8,36 (с, 1H). МС (ES+): 450,2 $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=2,5\text{хв.}$ (полярний_5хв.).

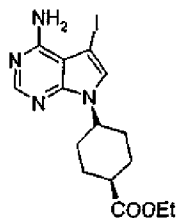
Приклад 105: Етиловий ефір цис-4-[4-аміно-5-(2-фенілхінолін-7-іл)піроло[2,3-d]піримідин-7-іл]циклогексанкарбонової кислоти



Розчин етилового ефіру цис-4-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклогексанкарбонової кислоти (16,2мг, 0,0391ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (15,6мг, 1,2екв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,7мг, 0,06екв.) і Na_2CO_3 (10,4мг, 2,5екв.) у суміші ДМФА (2,5мл)/ H_2O (0,5мл) продували N_2 протягом 30хв. при кімнатній температурі і нагрівали при 80°C протягом 16 годин в атмосфері азоту. Потім реакційну суміш обробляли H_2O і екстрагували EtOAc (3×10мл). Об'єднані екстракти промивали H_2O (2×5мл) і насиченим розчином солі (5мл) і сушили над MgSO_4 . Осушувальний агент відфільтровували, фільтрат концентрували у вакуумі і неочищене жовте масло очищали ВЕРХ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 1,29-1,36 (т, 3H, $J=7,2\text{Гц}$), 1,74-2,09 (м, 6H), 2,34-2,41 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 4,19-4,25 (кв, 2H, $J=7,2\text{Гц}$), 4,77-4,85 (м, 1H), 5,22 (ушир, с, 2H), 7,22 (с, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,68-7,70 (дд, 1H, $J=1,6$ і $8,0\text{Гц}$), 7,89-7,93 (м, 2H), 8,18-8,20 (дд, 2H, $J=0,8$ і $8,0\text{Гц}$), 8,25-8,27 (м, 2H), 8,37 (с, 1H). МС (ES+): 492,1 $[\text{MH}^+]$. ВЕРХ: $t_R=3,1\text{хв.}$ (полярний_5хв.).

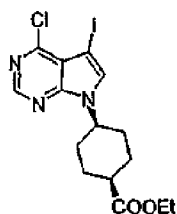
Етиловий ефір цис-4-(4-аміно-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклогексанкарбонової кислоти



Газоподібний аміак барботували в розчин етиловий ефір цис-4-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклогексанкарбонової кислоти (30мг, 70% чистота по даних ВЕРХ в області піка, 0,048ммоль) в iPrOH (1мл) у скляній напірній трубці, охолоджений до -78°C на бані із сумішшю сухий лід/ацетон, протягом 15хв. До трубки приєднували тefлоновий омивач, закривали і нагрівали до 110°C протягом 7 годин. Потім надлишок NH₃ і розчинник випарювали. Залишок використовували для наступної реакції без очищення. Частину зазначеного вище неочищеної речовини очищали ВЕРХ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 1,31 (т, 3H, J=7,6Гц), 1,63-1,98 (м, 6H), 2,29-2,35 (м, 2H), 2,73 (м, 1H), 4,22 (кв, 2H, J=7,6Гц), 4,64-4,71 (м, 1H), 5,58 (ушир, с, 2H), 7,11 (с, 1H), 8,26 (с, 1H). МС (ES⁺): 415,0 [M⁺]. t_R=2,7хв. (полярний 5хв.).

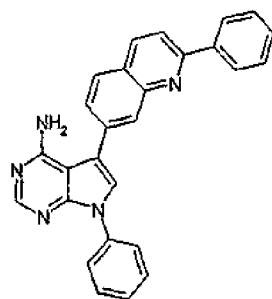
Етиловий ефір цис-4-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклогексанкарбонової кислоти



До розчину 4-хлор-5-йод-7H-піроло[2,3-d]піримідину (отриманого згідно з: L.B. Townsend et al, J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-92) (140мг, 0,500ммоль), етилового ефіру 4-гідроксициклогексанкарбонової кислоти (104мг, 0,600ммоль; Aldrich, цис/транс суміш) і PPh₃ (263мг, 1,00ммоль) у ТГФ (5мл) додавали DIAD (203мг, 1,00ммоль) по краплях при 0°C в атмосфері N₂ протягом 5хв. Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Потім розчинник випарювали і залишок очищали хроматографією на силікагелі, елювання 200мл 5%, 10%, 20% і 30% EtOAc/гексан з одержанням етилового ефіру цис-4-(4-хлор-5-йодпіроло[2,3-d]піримідин-7-іл)циклогексан карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини, що потім очищали ВЕРХ.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 1,32 (т, 3H, J=7,2Гц), 1,74-1,78 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 4H), 2,33-2,36 (м, 2H), 2,75-2,77 (м, 1H), 4,23 (кв, 2H, J=7,2Гц), 4,73-4,81 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 8,60 (с, 1H). МС (ES⁺): 433,9/435,9 [M⁺]. ВЕРХ: t_R=4,0хв. (полярний_5хв.).

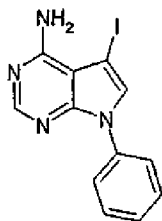
Приклад 106: 7-феніл-5-(2-фенілхінолін-7-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



Відповідно до загальної методики сполучення Сузукі, 5-йод-7-феніл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін (27мг, 0,080ммоль) піддавали взаємодії з 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліном (26,5мг, 0,080ммоль), Na₂CO₃ (22мг, 0,21ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (6мг, 0,005ммоль) у суміші ДМФА (2,5мл)/вода (0,5мл). Неочищену речовину очищали хроматографією на колонці SCX (1г/6мл циліндр) з наступною колонковою хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елювання CH₂Cl₂ (1-12)→1% MeOH в CH₂Cl₂ (13-33)→2% MeOH в CH₂Cl₂ (34-40)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 5,31 (ушир, с, 2H), 7,38-7,42 (м, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,53-7,59 (м, 4H), 7,75 (дд, J=2,0, 8,4Гц, 1H), 7,75-7,79 (м, 2H), 7,94 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,0Гц, 1H), 8,18-8,22 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,35-8,37 (м, 1H), 8,44 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 414,0 (25) [M⁺]. ВЕРХ: t_R=3,4хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

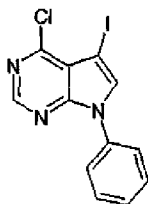
5-йод-7-феніл-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламін



Газоподібний аміак (з лабораторної посудини) конденсували в суспензію 4-хлор-5-йод-7-феніл-7Н-піроло[2,3-д]піримідину (30мг, 0,084ммоль) у діоксані (2мл) і iPrOH (2мл) у скляній пробірці, що закривається, охолодженою сумішшю сухий лід/ацетон, до збільшення об'єму на $\approx$ 2мл, потім пробірку закривали і нагрівали до 100°C протягом ночі. Розчинники випарювали, додавали воду, суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 $\times$ 30мл), об'єднані CH_2Cl_2 екстракти промивали насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 5,69 (ушир, с, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,36-7,41 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 2H), 7,60-7,64 (м, 2H), 8,33 (с, 1H). МС (ES+): m/z 337,0 (100) [MH^+]. ВЕРХ: t_R =2,8хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

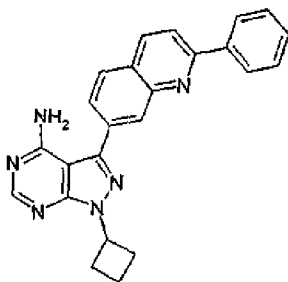
4-хлор-5-йод-7-феніл-7Н-піроло[2,3-д]піримідин



Суміш 4-хлор-5-йод-7Н-піроло[2,3-д]піримідину (отриманого згідно з: L.B. Townsend et al., J. Med. Chem. 1990, 33 (7), 1984-92) (280мг, 1,00ммоль), фенілборонової кислоти (244мг, 2,00ммоль), піридину (165мкл, 1,61ммоль) і $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (272мг, 1,50ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) перемішували в атмосфері повітря при температурі навколишнього середовища протягом 12 днів. Додавали водний аміак (1М) і CH_2Cl_2 , тверді речовини відфільтровували, шари фільтрату розділяли, водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2 $\times$ 30мл), об'єднані CH_2Cl_2 шари промивали 1М водним аміаком (2 $\times$), 2М NaOH (2 $\times$) і насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . Неочищену речовину адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елювання CH_2Cl_2], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 7,43-7,48 (м, 1H), 7,54-7,60 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 2H), 7,69 (с, 1H), 8,68 (с, 1H). МС (ES+): m/z 355,9/357,9 (100/35) [MH^+]. ВЕРХ: t_R =3,8хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

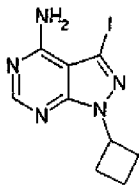
Приклад 107: 1-циклобутил-3-(2-фенілхінолін-7-іл)-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іламін



У суміш 1-циклобутил-3-йод-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іламіну (60,0мг, 0,190ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (64,4мг, 0,194ммоль), Na_2CO_3 (50,5мг, 0,476ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13,7мг, 0,0119ммоль) у суміші ДМФА (4мл)/вода (1мл) протягом 5хв. барботували азот, потім суміш нагрівали в атмосфері азоту до 80°C (температура бані) протягом 17 годин. Розчинники випарювали, додавали воду, суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 $\times$ 20мл), об'єднані екстракти промивали насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . MgSO_4 відфільтровували, фільтрат концентрували і хроматографували на колонці SCX (1г/6мл циліндр). Фракцію, що містить амін, адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 5г/25мл, елювання CH_2Cl_2 (1-11) $\rightarrow$ 1% MeOH в CH_2Cl_2 (12-28) $\rightarrow$ 2% MeOH в CH_2Cl_2 (29-46)], з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 1,87-2,04 (м, 2H), 2,48-2,58 (м, 2H), 2,86-2,98 (мс, 2H), 5,50 (квінт., J =8,0Гц, 1H), 5,57 (ушир, с, 2H), 7,47-7,52 (м, 1H), 7,53-7,58 (м, 2H), 7,96 (дд, J =1,6, 8,3Гц, 1H), 7,97 (д, J =8,6Гц, 1H), 8,02 (д, J =8,0Гц, 1H), 8,19-8,23 (м, 2H), 8,31 (д, J =8,6Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,49-8,52 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , 100,6МГц, DEPT135): δ 14,99 (-), 29,91 (2С, -), 50,61 (+), 98,68 (Скварт), 119,59 (+), 126,53 (+), 126,97 (Скварт), 127,56 (2С, +), 128,66 (+), 128,79 (2С, +), 129,00 (+), 129,53 (+), 134,83 (Скварт), 136,53 (+), 139,14 (Скварт), 143,40 (Скварт), 148,22 (Скварт), 154,00 (Скварт), 155,53 (+), 157,92 (Скварт), 158,18 (Скварт). МС (ES+): m/z 393,1 (53) [MH^+]. ВЕРХ: t_R =3,1хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.), 3,6хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

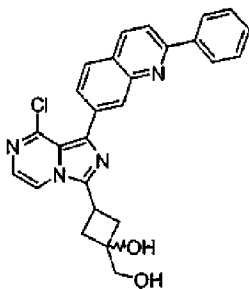
1-циклобутил-3-йод-1Н-піразоло[3,4-д]піримідин-4-іламін



DIAD (440мкл, 452мг, 2,23ммоль) додавали до охолодженої (лід/вода) суміші 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іаміну (472мг, 1,81ммоль, отриманого від CNH Technologies, Inc.), PS-PPh₃ (Argonaut, завантаження 2,21ммоль/г; 1,37г, 3,03ммоль) і циклобутанолу (160мкл, 147мг, 2,04ммоль) у безводному ТГФ (15мл), потім охолоджувальну баню видаляли і суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 днів. Додавали додаткову кількість PS-PPh₃ (330мг, 0,729ммоль), DIAD (110мкл, 113мг, 0,56ммоль), циклобутанолу (40мкл, 37мг, 0,51ммоль) і ТГФ (5мл) і перемішування продовжували протягом 4 днів. Смола фільтрували, ретельно промивали ТГФ і об'єднані фільтрат і змиви концентрували. Неочищену речовину адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елювання CH₂Cl₂ (1-10)→2% MeOH в CH₂Cl₂ (11-24)→2,5% MeOH (25-30)→3% MeOH (31-44)]. Фракції 15-27 об'єднували і сушили протягом ночі у вакуумі. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини. Отримана речовина використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

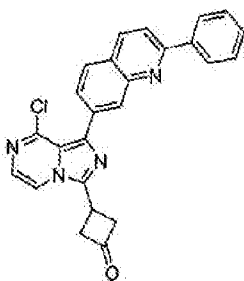
¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц): δ 1,81-2,00 (м, 2H), 2,40-2,50 (мс, 2H), 2,72-2,84 (мс, 2H), 5,28-5,38 (мс, 1H), 5,89 (ушир, с, 2H), 8,32 (с, 1H). МС (ES+): m/z 316,0 (100) [МН⁺]. ВЕРХ: t_R=1,9хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.), 2,7хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-(гідроксиметил)циклобутанол



До розчину 7-[8-хлор-3-(3-метиленициклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхіноліну (3,2г, 7,6ммоль) у суміші ТГФ-вода (100мл, 3:1) додавали NMO (1,94г, 8,3ммоль) і дигідрат осмату калію (0,14г, 0,4ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 20 годину, реакцію гасили Na₂SO₃ (4,8г, 38ммоль). Реакційну суміш розбавляли EtOAc (250мл) і промивали насиченим розчином солі (2×100мл). Частину розчинника видаляли, органічну фазу пропускали через целіт, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Речовину використовували для наступного окислювання без додаткового очищення.

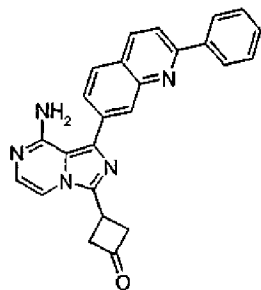
3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанол



До розчину 3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-(гідроксиметил)циклобутанолу (7,6ммоль) у суміші ТГФ-вода (200мл, 3:1) додавали NaIO₄ (1,95г, 9,2ммоль) при 0°C. Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (200мл) і промивали насиченим розчином солі (2×75мл). Органічну фазу сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі (Jones Flashmaster, картридж 70г/150мл), елювання сумішшю 1:9 EtOAc/гексан→1:1 EtOAc/гексан, з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 3,70-3,62 (м, 2H), 3,94-3,85 (м, 3H), 7,56-7,45 (м, 4H), 7,64 (д, J=5,2, 1H), 7,94-7,89 (м, 3H), 8,20-8,18 (м, 2H), 8,28 (дд, J=0,4Гц, 8,4Гц, 1H), 8,52 (т, J=0,8Гц, 1H). МС (ES+): m/z 425/427 (3/1) [МН⁺]. ВЕРХ: t_R=3,7хв. (система МС-керованого очищення полярний 5хв.).

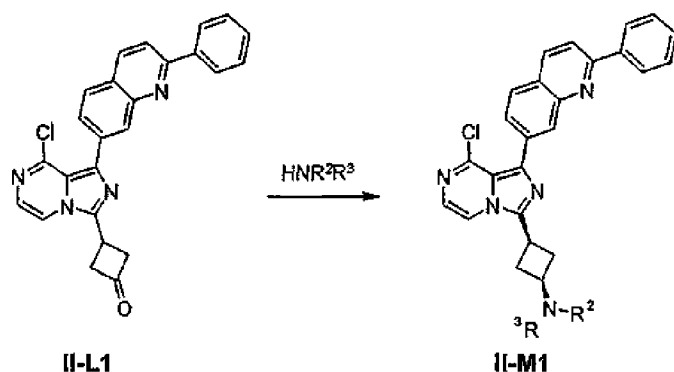
Приклад 108: 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанол



До розчину 3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]-1-гідроксиметилциклобутанолу (7,282г, 17,69ммоль) у суміші ТГФ-вода (200мл, 3:1) додавали NaIO_4 (4,542г, 21,23ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли DCM (500мл), DCM шар відділяли, промивали насиченим розчином солі, сушили над безводним Na_2SO_4 і упарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі з використанням як елюенту суміші DCM:MeOH (0% (2%) з одержанням бажаної сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МС (ES+): m/z 406,15 $[\text{M}^+]$. ВЕРХ: $t_R=2,23\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.). ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 3,60-3,36 (м, 2H), 3,82-3,92 (м, 3H), 5,31 (ушир., 2H), 7,21 (дд, $J=12,8, 4,8\text{Гц}$, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,98 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,28 (д, $J=8,0\text{Гц}$, 1H), 8,42 (с, 1H).

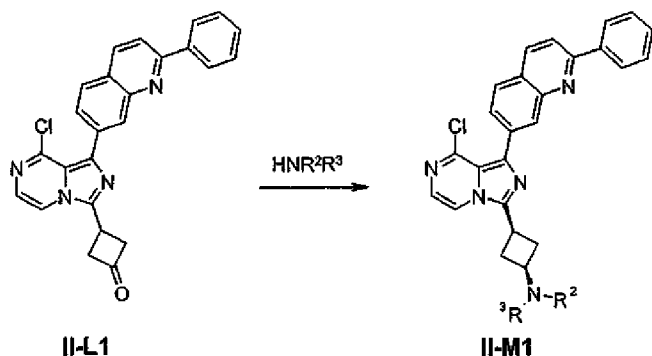
Спосіб XI: Загальна методика синтезу сполук формули II-M1 (сполука формули II-M, де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл) із сполук формули II-L1 (сполука формули II-L, де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл):

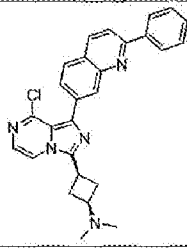
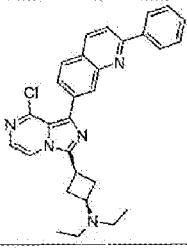
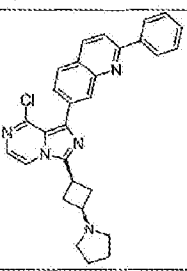
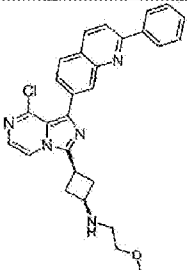
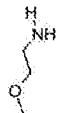
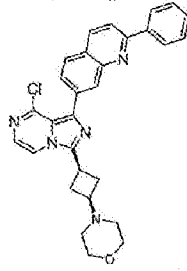
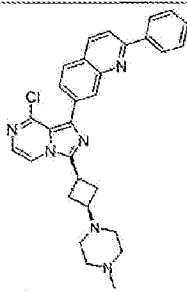
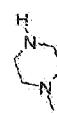


До розчину 3-((8-хлорімідазо)-2-фенілхінолін[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанону (2,2ммоль, 953мг) в DCE (0,2М), додавали HNR^2R^3 (3,4ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (4,4ммоль, 930мг). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли DCM (50мл) і промивали насиченим NaHCO_3 (2×45мл) і насиченим розчином солі (45мл). Розчинник сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, елювання 0%→1% 2М NH_3 у суміші MeOH/DCM з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

До розчину 3-((8-хлорімідазо)-2-фенілхінолін[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанону (60мг, 0,1ммоль) в DCE (0,2М) додавали HNR^2R^3 (0,2ммоль) і каталітична кількість AcOH (10мкл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв., потім додавали зв'язаний зі смолою триацетоксиборгідрид (0,2ммоль, 100мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 16 годину розчин фільтрували через бюхнерівську ліжку для видалення смоли. Фільтрат концентрували і залишок розчиняли в DCM (15мл), промивали насиченим NaHCO_3 (2×15мл) і насиченим розчином солі (15мл). Розчинник сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, елювання 0%→1% 2М NH_3 у суміші MeOH/DCM з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

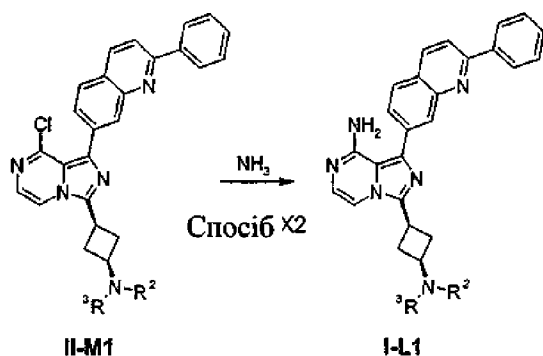
Сполуки формули II-M1 (сполука формули II-M, де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл) синтезували відповідно до способу XI:



Сполука	Структура	Найменування	$^1\text{H NMR}$	Аналітичні дані
II-M1.1		{3-(8-хлор-2-фенілхінолінімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил}диметиламін		MC (ES+): m/z 454/456 (3/1) $[\text{MH}^+]$; (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 2,20 (с, 6H), 2,53 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 5,27 (ушир., 2H), 7,35 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,61 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,9 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,19 (м, 2H), 8,25 (д, J=9,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H).
II-M1.2		{3-(8-хлор-2-фенілхінолінімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил}діетиламін		MC (ES+): m/z 482/484 (3/1) $[\text{MH}^+]$.
II-M1.3		7-{8-хлор-3-(3-піролідин-1-їл)циклобутил}імідазо[1,5-а]піразин-1-їл]-2-фенілхінолін		MC (ES+): m/z 482/484 (3/1) $[\text{MH}^+]$.
II-M1.4		{3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-їл)імідазо[1,5-а]піразин-3-їл]циклобутил}-2-метоксигетил)амін		MC (ES+): m/z 484/486 (3/1) $[\text{MH}^+]$.
II-M1.5		7-{8-хлор-3-(3-морфолін-4-їл)циклобутил}імідазо[1,5-а]піразин-1-їл]-2-фенілхінолін		MC (ES+): m/z 496/498 (3/1) $[\text{MH}^+]$.
II-M1.6		7-{8-хлор-3-(4-метилпіперазин-1-їл)циклобутил}імідазо[1,5-а]піразин-1-їл]-2-фенілхінолін		MC (ES+): m/z 509/511 (3/1) $[\text{MH}^+]$; (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 2,30 (с, 3H), 2,38-2,73 (м, 12H), 2,96-3,00 (м, 1H), 3,48-3,54 (м, 1H), 7,35 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47-7,48 (м, 1H), 7,52-7,55 (м, 2H), 7,60 (д, J=5,2, 1H), 7,88-7,92 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H).

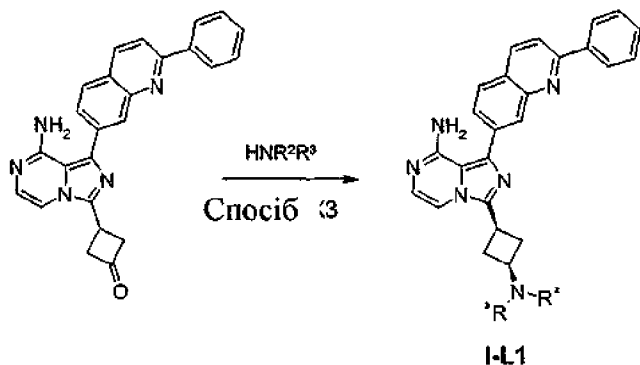
II-M1.7		бензильовий ефір 4-(3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил)піперазин-1-карбонової кислоти		MC (ES+); m/z 629/631 (3/1) [MH ⁺].
II-M1.8		7-[8-хлор-3-(4-етилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-1-іл]-2-фенілхінолін		MC (ES+); m/z 523/525 (3/1) [MH ⁺].
II-M1.9		трет-бутиловий ефір 4-(3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил)піперазин-1-карбонової кислоти		MC (ES+); m/z 595/597 (3/1) [MH ⁺].
II-M1.10		1-(4-(3-[8-хлор-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил)піперазин-1-іл)етанон		MC (ES+); m/z 536/538 (3/1) [MH ⁺]; (CDCl ₃ , 400 МГц) δ 2,09 (с, 3H), 2,35-2,41 (м, 4H), 2,52-2,59 (м, 2H), 2,67-2,74 (м, 2H), 2,92-2,99 (м, 1H), 3,46-3,64 (м, 5H), 7,37 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 7,59 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,89-7,92 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H).

Спосіб X2: Загальна методика синтезу сполук формули I-L1 (сполука формули I-L, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл) із сполук формули II-M1 (сполука формули II-M, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл):



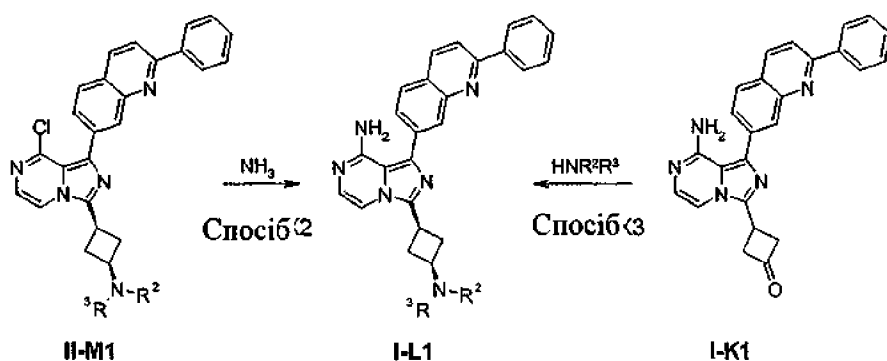
У реакторі під тиском Парра суспензію сполуки формули II-M1 (0,105г, 0,22ммоль) у суміші i-PrOH і тетрагідрофурану (10:1, 30мл) охолоджували до -78°C і додавали рідкий NH₃ протягом 3-6хв. Отриманий розчин нагрівали при 110°C протягом 18-48 годин. Апарат Парра охолоджували до -78°C, реакційну суспензію переносили в круглодонну колбу і розчинник видаляли у вакуумі. Отриману суміш ресуспендували в DCM і фільтрували через ліжку зі скляною фриттою для видалення NH₄Cl. Реакційну суміш хроматографували на Si₂ при елююванні 1%→2%→3% 2M NH₃ у суміші MeOH/DCM з одержанням бажаної у вигляді жовтої твердої речовини.

Спосіб X3: Загальна методика синтезу сполук формули I-L1 (сполука формули I-L, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл) із сполук формули I-K1 (сполука формули I-K, де Q¹ означає 2-фенілхінолін-7-іл):

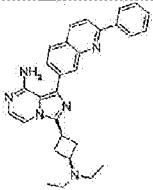
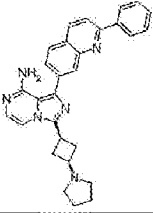
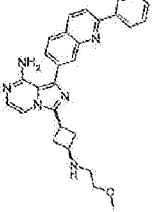
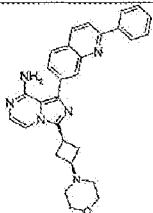
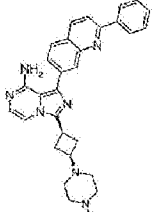
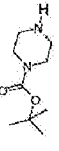
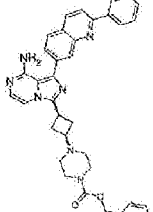
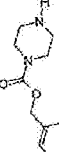


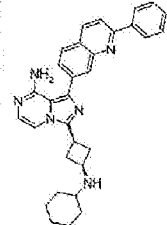
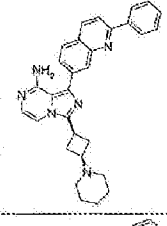
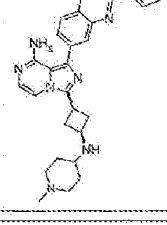
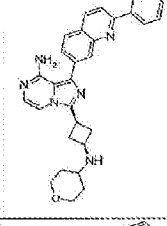
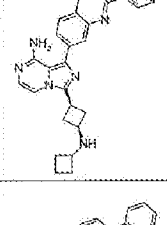
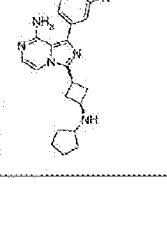
До розчину 3-((8-аміноімідазо)-2-фенілхіноліну [1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанону (2,2ммоль, 953мг) в DCE (0,2М) додавали HNR^2R^3 (3,4ммоль) і триацетоксиборгідрид натрію (4,4ммоль, 930мг). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли DCM (50мл) і промивали насиченим NaHCO_3 (2×45мл) і насиченим розчином солі (45мл). Розчинник сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, елювання 1%→2%→3% 2М NH_3 у суміші MeOH/DCM, з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини, що при необхідності додатково очищали перекристалізацією.

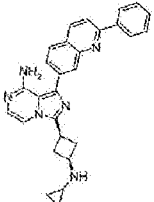
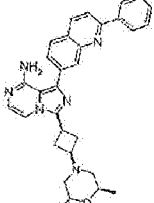
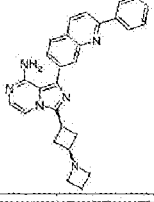
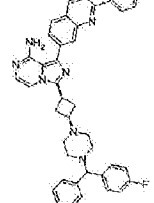
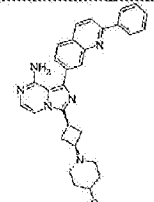
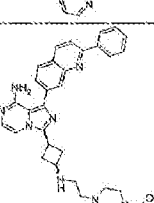
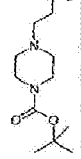
Наступні сполуки формули I-L1 (сполуки формули I-L, де Q^1 означає 2-фенілхінолін-7-іл) синтезували відповідно до способу X2 або X3:

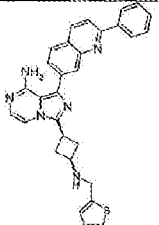
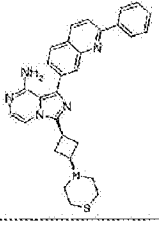
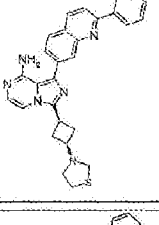
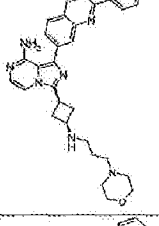
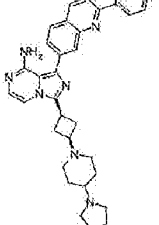
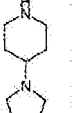
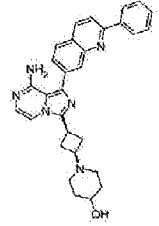


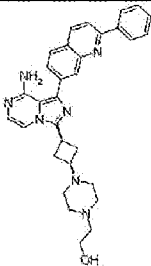
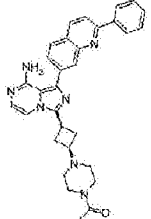
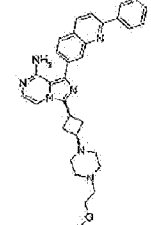
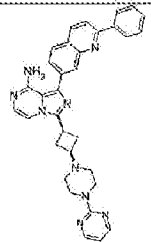
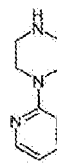
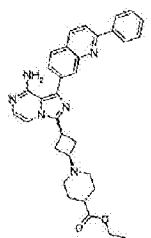
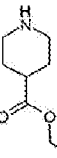
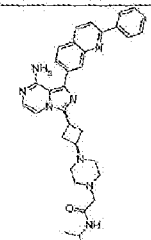
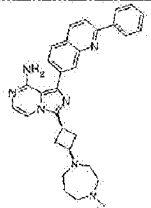
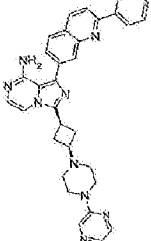
Приклад	Структура	Найменування	HNR^2R^3	Аналітичні дані	Спосіб
109		3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 490 [MH ⁺]; (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ δ 0,96 (т, J=3,2 Гц, 3H), 2,16-2,44 (м, 10H), 2,52-2,59 (м, 2H), 2,74-2,80 (м, 1H), 3,29 (м, 2H), 3,59-3,64 (м, 1H), 6,19 (ушир., 2H), 7,08 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,48-7,58 (м, 4H), 7,92 (д, J=6,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,29-8,31 (м, 2H), 8,50 (д, J=8,8 Гц, 1H).	X2
110		3-[3-(4-етилпіперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 504 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl_3) δ 1,10 (т, J=6,8 Гц, 3H) 1,63 (м, 4H), 2,48-2,58 (м, 6H), 2,96 (м, 1H), 3,49 (м, 3H), 5,19 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X2
111		3-[3-(диметиламіно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 435 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl_3) δ 2,23 (с, 6H), 2,54 (м, 2H), 2,69 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 5,27 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X2

112		3-[3-(діетиламіно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 463 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,02 (т, J=7,2 Гц, 6H), 2,52-2,69 (м, 8H), 3,29 (м, 1H), 3,43 (м, 1H), 5,29 (ушир., 2H), 7,09 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=4,8, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,89-7,93 (м, 3H), 8,18 (м, 2H), 8,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X2
113		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-(3-піролідин-1-ілциклобутил)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 461 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,80 (м, 4H), 2,54-2,69 (м, 8H), 3,15 (м, 1H), 3,5 (м, 1H), 5,23 (ушир., 2H), 7,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=4,8, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,90-7,94 (м, 3H), 8,19 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X2
114		3-[3-(2-метоксетиламіно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 465 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,39-2,46 (м, 2H), 2,84-2,95 (м, 5H), 3,28 (с, 3H), 3,47-3,54 (м, 3H), 7,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,17 (д, J=4,8, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,90-7,96 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X2
115		3-(3-морфолін-4-ілциклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 477 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,43 (м, 4H), 2,51-2,54 (м, 2H), 2,66-2,70 (м, 2H), 2,96 (м, 1H), 3,51 (м, 1H), 3,72-3,74 (м, 4H), 5,23 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=4,8, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X2
116		3-[(3-(4-трет-бутилкарбоксилат)піперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 576 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,46 (с, 9H), 2,34-2,37 (м, 4H), 2,51-2,54 (м, 2H), 2,68-2,70 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 3,44-3,49 (м, 5H), 5,29 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,92-7,95 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X2
117		3-[(3-(4-бензилкарбоксилат)піперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 610 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,35-2,38 (м, 4H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,66-2,72 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 3,47-3,55 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 5,34 (ушир., 2H), 7,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,33-7,37 (м, 5H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,93 (м, 3H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X2

118		3-[(3-циклогексиламіно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 489 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,11-1,25 (м, 6H), 1,71 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 2,33-2,36 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 2,88-2,91 (м, 2H), 3,43 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 5,29 (ушир., 2H), 7,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,90-7,96 (м, 3H), 8,17-8,19 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3
119		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-(3-піперидин-1-ілциклобутил)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 475 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,45-1,46 (м, 2H), 1,57-1,62 (м, 4H), 2,31-2,39 (м, 4H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 5,22 (ушир., 2H), 7,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H).	X3
120		3-[3-(1-метилпіперидин-4-іаміно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 504 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,25-1,28 (м, 3H), 1,84 (м, 2H), 2,00 (м, 2H), 2,28-2,37 (м, 5H), 2,56 (ушир., 1H), 2,85-2,92 (м, 4H), 3,40-3,52 (м, 1H), 5,18 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
121		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-(3-(тетрагідропіран-4-іаміно)циклобутил)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 491 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,26 (м, 2H), 1,40-1,49 (м, 2H), 1,78-1,82 (м, 2H), 2,30-2,38 (м, 2H), 2,77-2,79 (м, 1H), 2,86-2,92 (м, 2H), 3,38-3,54 (м, 3H), 3,96-3,99 (м, 2H), 5,25 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,96 (м, 3H), 8,19 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
122		3-(3-циклобутиламіно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 461 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,65-1,78 (м, 4H), 2,17-2,21 (м, 2H), 2,34-2,37 (м, 2H), 2,83-2,86 (м, 2H), 3,33-3,42 (м, 3H), 5,29 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,90-7,96 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
123		3-(3-циклопентиламіно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 475 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,41-1,45 (м, 2H), 1,52-1,56 (м, 2H), 1,70-1,75 (м, 2H), 1,84-1,90 (м, 2H), 2,36-2,45 (м, 3H), 2,90-2,97 (м, 2H), 3,17-3,21 (м, 1H), 3,46-3,54 (м, 1H), 5,57 (ушир., 2H), 7,08 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,90-7,97 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3

124		3-(3-(циклопропіламіно)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 447 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 0,38-0,41 (м, 2H), 0,44-0,47 (м, 2H), 2,17-2,20 (м, 1H), 2,36-2,41 (м, 2H), 2,88-2,94 (м, 2H), 3,43-3,55 (м, 2H), 5,30 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,92-7,95 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H).	X3
125		3-(3-((2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 505 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,17 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 2,50-2,55 (м, 2H), 2,66-2,68 (м, 2H), 2,74-2,77 (мм, 2H), 2,91 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 3,65-3,70 (м, 2H), 5,24 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,45-7,57 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3
126		3-(3-(ацетидин-1-іл)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 447 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,05-2,09 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 4H), 3,25-3,29 (м, 6H), 5,20 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
127		3-(3-(4-[біс-(4-фторфеніл)метил]піперазин-1-іл)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 678 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,29-2,54 (м, 10H), 2,64-2,70 (м, 2H), 2,96-2,30 (м, 1H), 3,45-3,50 (м, 1H), 4,22 (с, 1H), 5,20 (ушир., 2H), 6,94-6,98 (м, 4H), 7,10 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,32-7,35 (м, 4H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,91-7,93 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H).	X3
128		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-(3-(4-(піримідин-2-ілокси)піперидин-1-іл)циклобутил)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 569 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,91-1,96 (м, 2H), 2,01-2,10 (м, 2H), 2,29-2,32 (м, 2H), 2,53-2,58 (м, 2H), 2,68-2,75 (м, 4H), 2,96-2,98 (м, 1H), 3,46-3,50 (м, 1H), 5,08-5,10 (м, 1H), 5,22 (ушир., 2H), 6,89-6,91 (м, 1H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X3
129		трет-бутиловий ефір 4-(2-(3-(8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутиламіно)етил)піперазин-1-карбонової кислоти		(ES ⁺): m/z 619 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,44 (с, 9H), 2,32-2,41 (м, 2H), 2,48-2,51 (м, 2H), 2,72-2,75 (м, 2H), 2,88-2,91 (м, 2H), 3,40-3,49 (м, 6H), 5,20 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,92-7,97 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,28 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3

130		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-[(тіофен-2-ілметил)аміно]циклобутил імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES+): m/z 503 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,35-2,38 (м, 2H), 2,86-2,89 (м, 2H), 3,42-3,51 (м, 2H), 4,01 (с, 2H), 5,23 (ушир., 2H), 6,94-6,95 (м, 2H), 7,12 (м, 1H), 7,18-7,22 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 4H), 7,92-7,95 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
131		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-(3-тіоморфолін-4-ілциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES+): m/z 493 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,43-2,51 (м, 2H), 2,64-2,73 (м, 10H), 2,94-2,98 (м, 1H), 3,45-3,50 (м, 1H), 5,24 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,91-7,97 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3
132		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-(3-тиазолоидин-3-ілциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES+): m/z 479 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,55-2,62 (м, 2H), 2,69-2,73 (м, 2H), 2,89-2,92 (м, 2H), 3,09-3,12 (м, 2H), 3,27-3,31 (м, 1H), 3,45-3,50 (м, 1H), 4,08 (с, 2H), 5,24 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=4,8, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,92-7,96 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
133		3-[3-(3-морфолін-4-ілпропіламіно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES+): m/z 534 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,31-2,43 (м, 10H), 2,65-2,69 (м, 2H), 2,86-2,91 (м, 2H), 3,42-3,49 (м, 2H), 3,69-3,71 (м, 4H), 5,19 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2, 1H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,91-7,97 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
134		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-[3-(4-піролідин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES+): m/z 544 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,64-1,70 (м, 6H), 1,80-1,94 (м, 6H), 2,50-2,55 (м, 3H), 2,64-2,70 (м, 4H), 2,92-2,96 (м, 3H), 3,46-3,49 (м, 1H), 5,19 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=5,2, 1H), 7,48-7,54 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X3
135		1-[3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил]піперидин-4-ол		(ES+): m/z 491 [MH ⁺]; (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,55-1,64 (м, 2H), 1,90-1,94 (м, 2H), 2,01-2,09 (м, 2H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,66-2,77 (м, 4H), 2,91-2,93 (м, 1H), 3,45-3,49 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 5,22 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X3

136		2-(4-{3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)етанол		(ES ⁺): m/z 519 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,47-2,57 (м, 1H), 2,66-2,72 (м, 3H), 2,92-2,98 (м, 1H), 3,46-3,51 (м, 1H), 3,60-3,63 (м, 2H), 5,23 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X3
137		3-{3-[4-(3H-імідазол-4-илметил)піперазин-1-іл]циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 518 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,09 (с, 3H), 2,36-2,42 (м, 4H), 2,49-2,57 (м, 2H), 2,66-2,73 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 3,46-3,52 (м, 3H), 3,26-3,65 (м, 2H), 5,23 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,92-7,95 (м, 3H), 8,19 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
138		3-{3-[4-(2-метоксиетил)піперазин-1-іл]циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 534 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,38-2,70 (м, 14H), 2,93-2,99 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,43-3,53 (м, 3H), 5,21 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H).	X3
139		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-[3-(4-піримідин-2-илпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 554 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,47-2,50 (м, 4H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,70-2,76 (м, 2H), 2,96-3,00 (м, 1H), 3,49-3,54 (м, 1H), 3,84-3,87 (м, 4H), 5,26 (ушир., 2H), 6,49 (т, J=4,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,22 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,48-7,57 (м, 3H), 7,92-7,95 (м, 3H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,28 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=4,8 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H).	X3
140		етиловий ефір 1-[3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил]піперидин-4-карбонової кислоти		(ES ⁺): m/z 547 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,25 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,74-1,80 (м, 2H), 1,91-1,93 (м, 4H), 2,26-2,29 (м, 1H), 2,47-2,55 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 2H), 2,87-2,93 (м, 3H), 3,44-3,49 (м, 1H), 4,13 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 5,23 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,45-7,56 (м, 3H), 7,91-7,96 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X3
141		2-(4-{3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)-N-ізопропілацетамід		(ES ⁺): m/z 575 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 0,88 (т, J=6,8 Гц, 1H), 1,16 (д, J=6,4 Гц, 6H), 2,46-2,56 (м, 9H), 2,65-2,72 (м, 2H), 2,97-3,01 (м, 3H), 3,47-3,52 (м, 1H), 4,07 (м, 1H), 5,24 (ушир., 2H), 6,93 (ушир., 1H), 7,11 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X3
142		3-[3-(4-метил[1,4]діазепан-1-ил)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 504 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,86 (м, 2H), 2,40-2,51 (м, 5H), 2,64-2,72 (м, 10H), 3,12-3,18 (м, 1H), 3,38-3,44 (м, 1H), 5,21 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3
143		1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-[3-(2,3,5,6-тетрагідро[1,2']біпіразиніл-4-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 554 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,52-2,61 (м, 6H), 2,70-2,76 (м, 2H), 2,97-3,02 (м, 1H), 3,49-3,54 (м, 1H), 3,61-3,63 (м, 4H), 5,28 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,84 (м, 1H), 7,92-7,95 (м, 3H), 8,06 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3

144		(S)-1-([3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил]піролідин-3-ол		(ES ⁺): m/z 477 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,78 (м, 1H), 2,15-2,23 (м, 2H), 2,37-2,38 (м, 2H), 2,55-2,75 (м, 6H), 2,89-2,93 (м, 1H), 3,18-3,22 (м, 1H), 3,48-3,52 (м, 1H), 4,35-4,38 (м, 1H), 5,24 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,90-7,94 (м, 3H), 8,17-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3
145		(R)-1-([3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил]піролідин-3-ол		(ES ⁺): m/z 477 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,75-1,78 (м, 1H), 2,14-2,38 (м, 4H), 2,54-2,73 (м, 6H), 2,87-2,93 (м, 1H), 3,16-3,21 (м, 1H), 3,47-3,52 (м, 1H), 4,35-4,38 (м, 1H), 5,25 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3
146		диметиламід 4-([3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил]піперазин-1-карбонової кислоти		(ES ⁺): m/z 547 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,40-2,43 (м, 4H), 2,50-2,57 (м, 2H), 2,66-2,72 (м, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,94-2,99 (м, 1H), 3,27-3,29 (м, 4H), 3,47-3,52 (м, 1H), 5,29 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,46-7,57 (м, 3H), 7,92-7,97 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H).	X3
147		етиловий ефір 4-([3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил]піперазин-1-іл)оцтової кислоти		(ES ⁺): m/z 562 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,23-1,33 (м, 5H), 1,81-1,84 (м, 2H), 2,29-2,37 (м, 2H), 2,70-2,93 (м, 6H), 3,41-3,54 (м, 2H), 4,07-4,15 (м, 4H), 5,22 (ушир., 2H), 7,12 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,92-7,97 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).	X3
148		3-([3-[4-(4-фторфеніл)піперазин-1-іл]циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 570 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 2,53-2,61 (м, 6H), 2,70-2,76 (м, 2H), 3,00-3,05 (м, 1H), 3,13-3,15 (м, 4H), 3,49-3,54 (м, 1H), 5,36 (ушир., 2H), 6,87-6,90 (м, 2H), 6,94-6,98 (м, 2H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,40 (з, 1H).	X3
149		3-([3-[метил-(1-метилпіперидин-4-іаміно)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		(ES ⁺): m/z 518 [MH ⁺], (400 МГц, CDCl ₃) δ 1,70-1,75 (м, 4H), 1,96-1,02 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 2,31 (м, 3H), 2,50-2,57 (м, 3H), 2,63-2,70 (м, 2H), 2,96-2,98 (м, 2H), 3,33-3,49 (м, 2H), 5,21 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).	X3

Крім того, 3-([3-(4-бензилкарбоксилатпіперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін може бути отриманий у такий спосіб: Одержання відповідно до способу XI, де HNR²R³ відповідає Cbz-піперазину за способом X2. Неочищену речовину перекристалізовували (суміш DCM/Hex) з одержанням у вигляді жовтої твердої речовини.

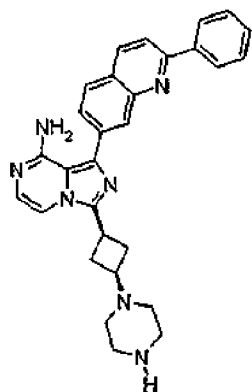
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,35-2,38 (м, 4H), 2,51-2,56 (м, 2H), 2,66-2,72 (м, 2H), 2,93 (м, 1H), 3,47-3,55 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 5,34 (ушир., 2H), 7,10 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,2, 1H), 7,33-7,37 (м, 5H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,93 (м, 3H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,40 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 610 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=2,13хв. (Орен-Лунх полярий 5хв.).

Крім того, 3-([3-(4-трет-бутилкарбоксилатпіперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іамін може бути отриманий у такий спосіб: Одержання відповідно до способу XI, де HNR²R³ відповідає Cbz-піперазину за способом X2. Неочищену речовину очищали з використанням колонки Jones (5г, 25мл), елюювання 1%→3%→5% MeOH/EtOAc з одержанням бажаної у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 1,46 (с, 9H), 2,34-2,37 (м, 4H), 2,51-2,54 (м, 2H), 2,68-2,70 (м, 2H), 2,94 (м, 1H), 3,44-3,49 (м, 5H), 5,29 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 3H), 7,92-7,95 (м,

3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8Гц, 1H), 8,40 (с, 1H). МС (ES+): m/z 576 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=2,05хв. (Open-Lynx полярний 5хв.).

Приклад 150: 3-[(3-(піперазин-1-іл)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіні



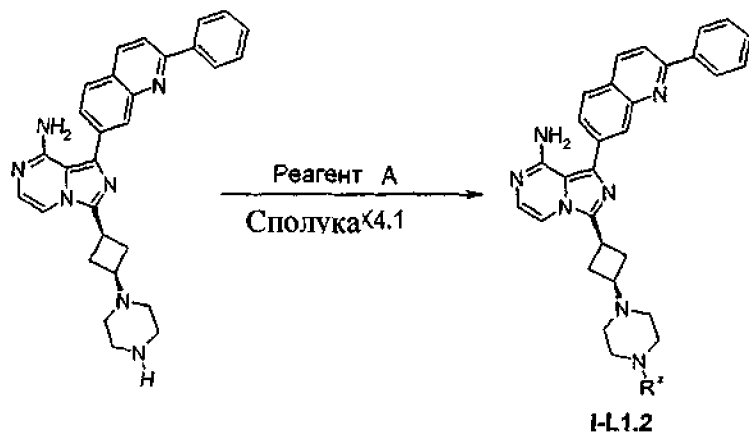
До розчину 3-[(3-(4-бензилкарбоксилатпіперазин-1-іл)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіні (90мг, 0,1ммоль) в DCM додавали 5мл 37% HCl, і отриманий розчин нагрівали протягом 30хв. при 60°C. Реакційну суміш розбавляли водою (5мл), промивали ефіром (2×10мл), DCM (10мл), водний шар підлогували 3М NaOH і тверду речовину збирали фільтруванням. Тверду речовину розчиняли DCM (10мл) і промивали насиченим розчином солі (10мл), органічний шар сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 2,39-2,53 (м, 7H), 2,68 (м, 2H), 2,90-2,94 (м, 5H), 3,49 (м, 1H), 5,19 (ушир., 2H), 7,11 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,47-7,54 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=7,6Гц, 1H), 8,39 (с, 1H). МС (ES+): m/z 476 [MH⁺]. ВЕРХ: t_R=1,69хв. (Open-Lynx полярний 5хв.).

Спосіб X4.1: Загальна методика синтезу сполук формули I-L1.2 (сполука формули I-L, де Q1 означає 2-

фенілхінолін-7-іл і NR²R³ означає ) взаємодією реагенту А із сполуками формули I-L1.1 (Сполука

формули I-L, де Q1 означає 2-фенілхінолін-7-іл і NR²R³ означає )

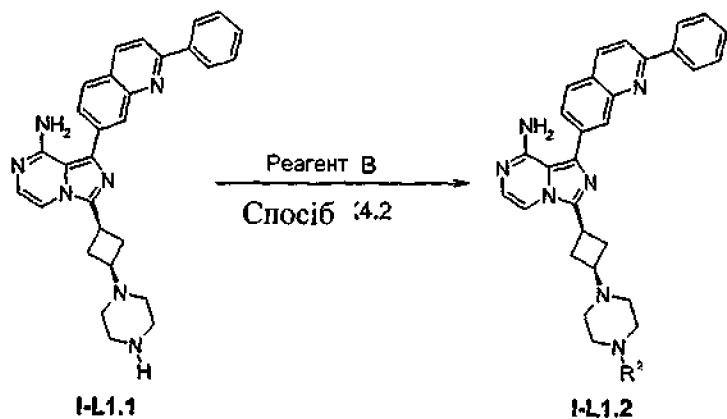


До розчину 1-(2-фенілхінолін-7-іл)-3-(3-піперазин-1-ілциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіні (0,2ммоль, 100мг) в DCE (0,1М) додавали альдегід (0,3ммоль) і триацетоксиборгідрід натрію (0,42ммоль, 89мг). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли DCM (30мл) і промивали насиченим NaHCO₃ (2×25мл) і насиченим розчином солі (25мл). Розчинник сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюювання 0%→3% 2М NH₃ у суміші MeOH/DCM з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

Спосіб X4.2: Загальна методика синтезу сполук формули I-L1.2 (сполука формули I-L, де Q1 означає 2-

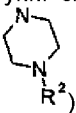
фенілхінолін-7-іл і NR²R³ означає ) взаємодією реагенту В із сполуками формули I-L1.1 (Сполука

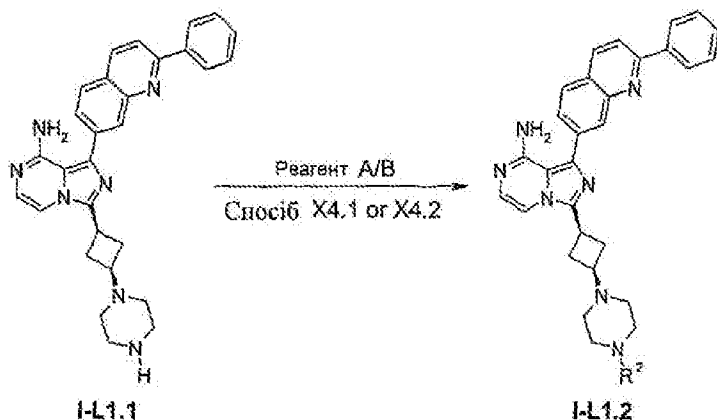
формули I-L, де Q1 означає 2-фенілхінолін-7-іл і NR²R³ означає )

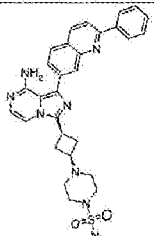
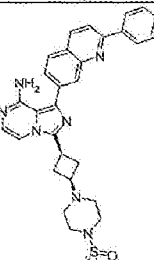


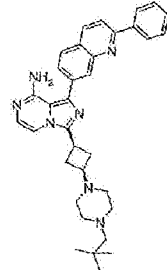
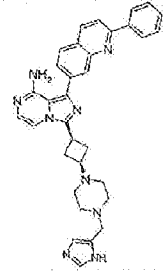
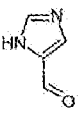
До розчину 3-[(3-(піперазин-1-іл)циклобутил)-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (50мг, 0,11ммоль) в DCM (5мл) додавали DIPEA (0,81мл, 0,6ммоль) і реагент В (0,12ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш розбавляли DCM (10мл), потім промивали насиченим NaHCO_3 (10мл) і насиченим розчином солі (10мл). Органічний шар сушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі. Отриманий залишок очищали хроматографією на силікагелі, елювання 0%→3% 2М NH_3 у суміші MeOH/DCM з одержанням бажаного продукту у вигляді жовтої твердої речовини.

Наступні сполуки формули I-L1.2 (сполука формули I-L, де Q1 означає 2-фенілхінолін-7-іл і NR^2R^3

означає ) синтезували відповідно до способу X4.1 або X4.2:



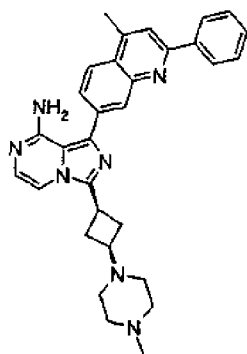
Приклад	Структура	Найменування	Реагент/ Спосіб	МС	$^1\text{H-NMR}$
151		3-[(N,N-диметилпіперазин-1-іл)сульфонамід-4-илциклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іламін	 Спосіб X4.2	МС (ES+): m/z 583 [MH ⁺].	(400 МГц, CDCl_3) δ 2,45-2,43 (м, 6H), 2,68-2,70 (м, 2H), 2,83 (с, 6H), 2,98 (м, 1H), 3,29-3,31 (м, 4H), 3,49 (м, 1H), 5,26 (ушир., 2H), 7,1 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,95 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).
152		3-[3-(4-метансульфонілпіперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазол[1,5-а]піразин-8-іламін	 Спосіб X4.2	МС (ES+): m/z 554 [MH ⁺].	(400 МГц, CDCl_3) δ 2,47-2,55 (м, 6H), 2,68-2,74 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,99 (м, 1H), 3,25-3,27 (м, 4H), 3,51 (м, 1H), 5,37 (ушир., 2H), 7,1 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=4,8, 1H), 7,48 7,56 (м, 3H), 7,92-7,97 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H).

153		3-{3-[4-(2,2-диметилпропіл)піперазин-1-іл]циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін	 Суосіб X4.1	МС (ES+): m/z 546 [MH ⁺].	(400 МГц, CDCl ₃) δ 0,86 (с, 9H), 2,01 (с, 2H), 2,42-2,56 (м, 10H), 2,66-2,69 (м, 2H), 2,95 (м, 1H), 3,48 (м, 1H), 5,23 (ушир., 2H), 7,10 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,19 (д, J=4,8, 1H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,91-7,94 (м, 3H), 8,18-8,20 (м, 2H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H).
154		3-{3-[4-(3H-імідазол-4-илметил)піперазин-1-іл]циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін		МС (ES+): m/z 556 [MH ⁺].	(400 МГц, CDCl ₃) δ 2,44-2,69 (м, 12H), 2,94-2,98 (м, 1H), 3,46-3,49 (м, 1H), 3,58 (с, 2H), 5,22 (ушир., 2H), 6,96 (с, 1H), 7,11 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,18 (д, J=5,2, 1H), 7,48-7,59 (м, 4H), 7,91-7,93 (м, 3H), 8,19 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).

Крім того, 3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін може бути отриманий у такий спосіб: Суміш 1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іаміну (206мг, 0,5ммоль), 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну (182мг, 0,55ммоль) і карбонату цезію (326мг, 1,0ммоль) в 1,2-диметоксіетані (10мл) і воді (2мл) вакуумували і знову заповнювали азотом (3×), потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (58мг, 0,05ммоль), колбу знову вакуумували і заповнювали азотом (3×). Суміш нагрівали при 75°C протягом ночі. РХ-МС (5127-03-1) показала завершення реакції. Суміш концентрували при зниженому тиску, залишок розчиняли в суміші MeOH-DMCO і очищали, використовуючи MDPS, з одержанням у вигляді жовтої твердої речовини.

РХ-МС (ES, Pos.): 490 [MH⁺]; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,30 (с, 3H), 2,32-2,73 (м, 12H), 2,96 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 5,19 (ушир, с, 2H), 7,12 (д, J=5,0Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,0Гц, 1H), 7,46-7,56 (м, 3H), 7,91-7,97 (м, 3H), 8,19-8,21 (м, 2H), 8,27 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,39 (с, 1H).

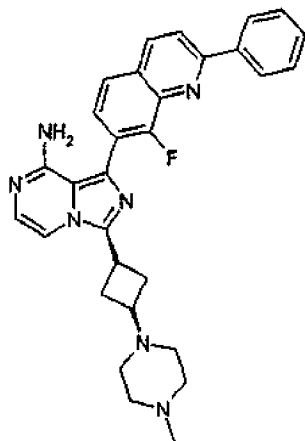
Приклад 155: 1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін



Суміш 1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іаміну (206мг, 0,500ммоль), 4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2] діоксаборолан-2-іл)хіноліну (190мг, 0,550ммоль) і карбонату цезію (326мг, 1,00ммоль) в 1,2-диметоксіетані (10,0мл) і воді (2,0мл) вакуумували і знову заповнювали азотом (3×), потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (58мг, 0,05ммоль), колбу знову вакуумували і заповнювали азотом (3×). Суміш нагрівали при 75°C протягом ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і розбавляли етилацетатом (30мл), потім промивали насиченим розчином солі (15мл); органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням у вигляді жовтої твердої речовини, що очищали хроматографією на силікагелі [CH₂Cl₂→5% MeOH/CH₂Cl₂→5% (2н NH₃-MeOH)/CH₂Cl₂, потім 10%(2н NH₃-MeOH)/CH₂Cl₂ з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

РХ-МС (ES, Pos.): 504 [MH⁺]; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,30 (с, 3H), 2,32-2,71 (м, 12H), 2,81 (д, J=0,9Гц, 3H), 2,95 (м, 1H), 3,49 (м, 1H), 5,19 (ушир.с, 2H), 7,11 (д, J=5,0Гц, 1H), 7,19 (д, J=5,0Гц, 1H), 7,45-7,55 (м, 3H), 7,75 (д, J=0,8Гц, 1H), 7,94 (дд, J=8,6Гц, 1,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,16-8,19 (м, 2H), 8,39 (д, J=1,4Гц, 1H).

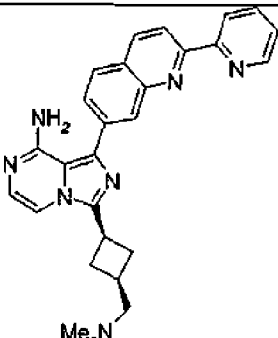
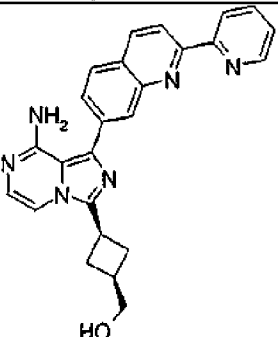
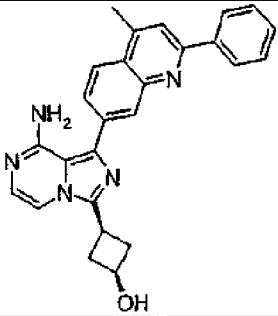
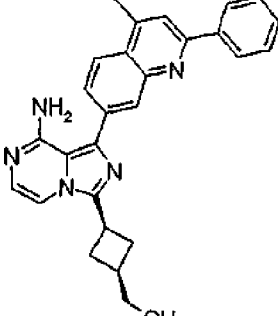
Приклад 156: 1-(8-фтор-2-фенілхінолін-7-іл)-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін

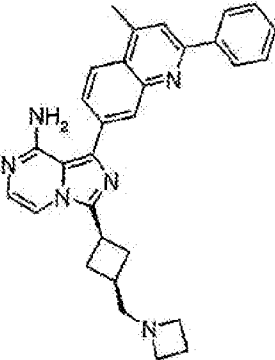
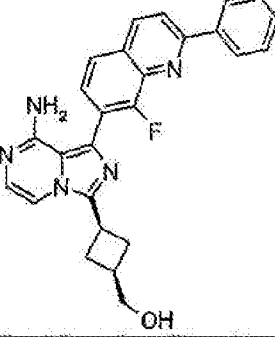
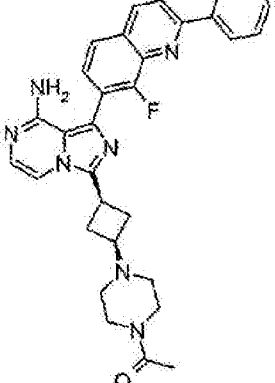
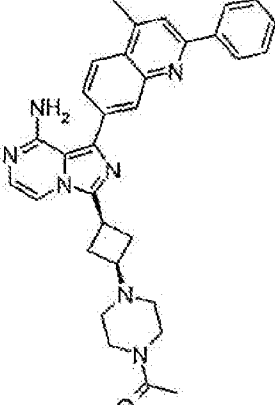


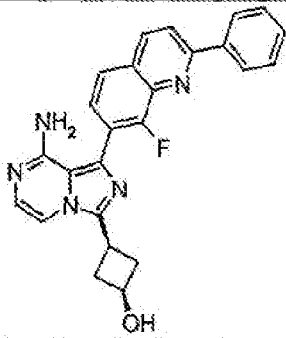
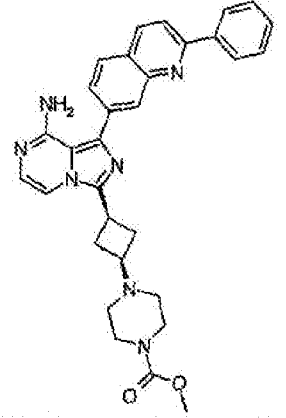
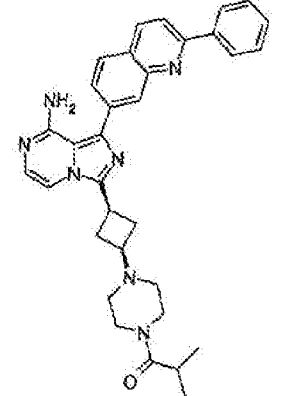
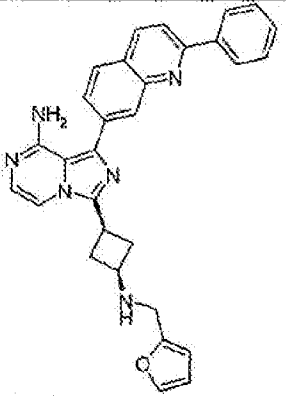
Розчин 1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іламіну (93мг, 0,22ммоль), 8-фтор-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)хіноліну (87мг, 0,25ммоль) і карбонату цезію (88мг, 0,27ммоль) в DME (3,33мл) і H₂O (0,67мл) дегазували за допомогою N₂ протягом 10 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (13мг, 0,011ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 75°C протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, виливали в насичений розчин NaHCO₃ (50мл) і екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі (3×50мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Флеш-хроматографія (ступінчасте збільшення від DCM до 5% MeOH в DCM) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

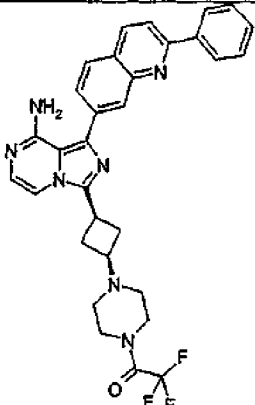
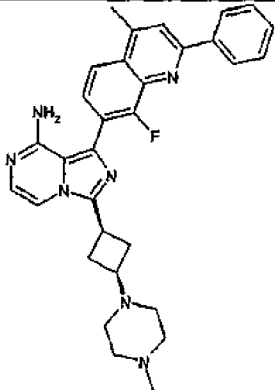
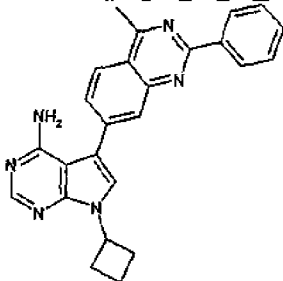
¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,27 (1H, д, J=8,6Гц), 8,23 (2H, д, J=7,1Гц), 7,99 (1H, д, J=8,8Гц), 7,73-7,67 (2H, м), 7,55-7,48 (3H, м), 7,16 (1H, д, 5,1Гц), 7,06 (1H, д, J=5,1Гц), 3,46 (1H, м), 2,94 (1H, м), 2,71-2,32 (15H, м). MS (ES⁺): m/z 508,03 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=1,71хв. (MicromassZQ, полярний_5хв.).

Наступні сполуки в таблиці ZA.1 одержували відповідно до методик, описаних вище:

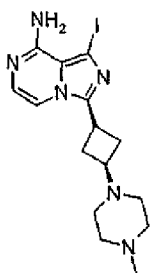
Приклад	Структура	Найменування	МС (M+H)
157		3-(3- диметиламінометилциклобутил)-1- (2-піридин-2-ілхінолін-7- іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін	450,07
158		{3-[8-аміно-1-(2-піридин-2- ілхінолін-7-іл)імідазо[1,5- а]піразин-3- іл]циклобутил} метанол	423,07
159		3-[8-аміно-1-(4-метил-2- фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5- а]піразин-3-іл]циклобутанол	422,01
160		{3-[8-аміно-1-(4-метил-2- фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5- а]піразин-3- іл]циклобутил} метанол	436,03

161		3-(3-азетидин-1-ілметилциклобутил)-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іамін	474,98
162		{3-[8-аміно-1-(8-фтор-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}метанол	439,97
163		1-(4-{3-[8-аміно-1-(8-фтор-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)етанон	535,98
164		1-(4-{3-[8-аміно-1-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)етанон	532,03

165		3-[8-аміно-1-(8-фтор-2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутанол	425,94
166		метилловий ефір 4-{3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}піперазин-1-карбонової кислоти	534,00
167		1-(4-{3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)-2-метилпропан-1-он	546,02
168		3-{3-[(фуран-2-илметил)аміно]циклобутил}-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін	487,96

169		1-(4-{3-[8-аміно-1-(2-фенілхінолін-7-іл)імідазо[1,5-а]піразин-3-іл]циклобутил}піперазин-1-іл)-2,2,2-трифторетанон	571,97
170		1-(8-фтор-4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)-3-{3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил}імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін	522,06
171		7-циклобутил-5-(4-метил-2-фенілхінолін-7-іл)-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-4-іамін	407,19

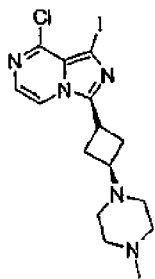
(1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин-8-іамін)



Розчин 2н аміаку в ізопропіловому спирті (350мл) і ТГФ (30мл, 0,4моль) додавали до 8-хлор-1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразину (19,91г, 0,04612моль) в апараті під тиском Парра і охолоджували до -78°C. У розчин барботували аміак протягом 8-10хв. Балон закривали, перемішували і нагрівали до 110°C протягом 3 днів. Розчинник потім випарювали у вакуумі і очищали флеш-хроматографією на силікагелі (зволожували CHCl_3 , наносили після висушування з діоксидом кремнію і елюювали 8% (7Н NH_3) MeOH в CHCl_3), що давало зазначену в заголовку сполуку.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,31 (1H, д, $J=5,01$), 7,16 (1H, д, $J=6,25$), 5,83 (2H, с), 3,49 (1H, м), 3,06 (1H, м), 2,76 (4H, м), 2,64 (8H, м), 2,46 (3H, с). МС (ES $^+$): m/z 412,89/413,91 (50/10) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=0,31$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

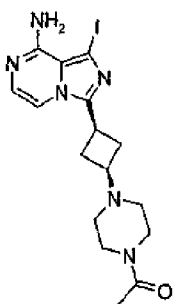
(8-хлор-1-йод-3-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)циклобутил]імідазо[1,5-а]піразин)



1-Метилпіперазин (5,75мл, 0,0514моль) в 1,2-дихлоретані (1096,7мл, 13,892моль) додавали до 3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанону (17,00г, 0,04892моль) і триацетоксиборгідриду натрію (21,8г, 0,0978моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували, розчиняли в CH_2Cl_2 і потім промивали насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Продукт сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт швидко пропускali через шар силікагелю (зволоженний 100% CHCl_3 , елюювання 8% (7н NH_3) MeOH в CHCl_3) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) CH_2Cl_2 7,63 (1H, d), 7,30 (1H, d), 3,42 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,65 (4H, m), 2,44 (8H, m), 2,32 (3H, c). МС (ES+): m/z 431,85/433,87 (100/45) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=1,82\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

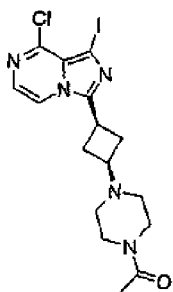
1-{4-[3-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]піперазин-1-іл}етанон



1-{4-[3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]піперазин-1-іл}етанон (13,2г, 0,029моль) розчиняли в ізопропіловому спирті (100мл) у реакторі під тиском Парра. Реактор охолоджували до -78°C , насичували аміаком і закривали. Реакційну суміш нагрівали протягом 19 годин при 110°C , потім реакційну суміш охолоджували і розчинник концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі, елюювання 5-10% MeOH (7М NH_3); CH_2Cl_2 з одержанням зазначених у заголовку сполук у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

МС (ES+): m/z 440,89 (100) $[\text{MH}^+]$, 441,89 (20) $[\text{MH}^+]$; ВЕРХ: $t_R=0,46\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,09 (с, 3H), 2,28-2,48 (м, 6H), 2,54-2,71 (м, 2H), 2,80-2,99 (м, 1H), 3,27-3,43 (м, 1H), 3,43-3,54 (м, 2H), 3,56-3,70 (м, 2H), 7,02 (д, $J=5,05\text{Гц}$, 1H), 7,16 (д, $J=5,05\text{Гц}$, 2H).

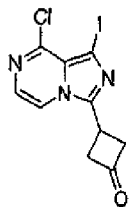
1-{4-[3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]піперазин-1-іл}етанон



В RBF 3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанон (1,00г, 0,0029моль) і триацетоксиборгідрид натрію (1,30г, 0,006моль) розчиняли в 1,2-дихлоретані (65,0мл) і до реакційної суміші додавали розчин 1-ацетилпіперазину (0,39г, 0,003моль) в 1,2-дихлоретані. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Неочищений продукт концентрували у вакуумі, розчиняли в CH_2Cl_2 (25,0мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (1×40мл). Продукт сушили сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

МС (ES+): m/z 459,84 (100) $[\text{MH}^+]$, 461,80 (40) $[\text{MH}^{++}]$; ВЕРХ: $t_R=1,81\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.); ^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,04-2,15 (м, 3H), 2,26-2,50 (м, 6H), 2,55-2,72 (м, 2H), 2,83-2,99 (м, 1H), 3,29-3,52 (м, 3H), 3,56-3,67 (м, 2H), 7,29 (д, 1H), 7,58 (д, 1H).

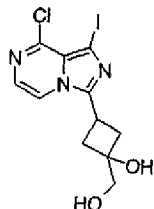
(3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанон)



До розчину 3-(8-хлор-1-йод-імідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-гідроксиметилциклобутанолу (4,08г, 0,011моль) у ТГФ (120мл) і воді (40мл) додавали періодат натрію (2,8г, 0,013моль) при 0°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і потім промивали насиченим розчином солі. Органічну фазу сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,56 (1H, д, J=4,94), 7,32 (1H, д, J=4,98), 3,64 (5H, м). МС (ES⁺): m/z 347,82/349,85 (100/30) [MН⁺]; ВЕРХ: t_R=2,89хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

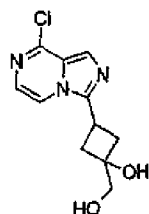
3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-гідроксиметилциклобутанол



В інертній атмосфері N-йодсукцинімід (3,6г, 0,016моль) і 3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-гідроксиметилциклобутанол (3,16г, 0,012моль) розчиняли в N,N-диметилформаміді (30мл) і нагрівали при 60°C протягом 3,0 годин. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі до темного масла і очищали, використовуючи колонку силікагелю HPFC Jones 20г, елюювання 5% MeOH:CH₂Cl₂ з одержанням пухнатої світло-коричневої твердої речовини, що розтирали з діетиловим ефіром і гексанами з одержанням зазначеної в заголовку сполуки.

МС (ES⁺): m/z 379,85 (100) [MН⁺], 381,80 (30) [MН⁺⁺⁺]; ВЕРХ: t_R=2,30хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

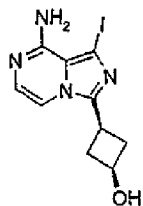
3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)-1-гідроксиметилциклобутанол



До розчину 8-хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразину (3,1г, 14ммоль) у ТГФ (170мл) додавали воду (18мл), 50% N-метилморфолін-N-оксид у воді (3,2мл) і дегідрат осмату калію (200мг, 0,70ммоль) і реакцію залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 4 годин. До реакційної суміші додавали сульфат натрію (8,0г, 70,0ммоль) і перемішували протягом 30хв., потім реакційну суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт екстрагували з водного шару EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином солі і об'єднані водні змиви знову екстрагували EtOAc (5×50мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням зазначених у заголовку сполук у вигляді липкої жовто-коричневої/не зовсім білої твердої речовини.

МС (ES⁺): m/z 254,17 (100) [MН⁺], 256,19 (50) [MН⁺⁺⁺]; ВЕРХ: t_R=1,95хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

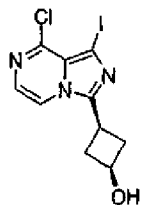
3-(8-аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанол



У реакторі під тиском Парра 3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанол (4,159г, 0,0119моль) розчиняли в присутності 2,0М аміаку в ізопропіловому спирті (40мл). Суміш охолоджували до -20°C і насичували аміаком. Реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 63 годин, потім охолоджували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали, використовуючи колонку силікагелю HPFC Jones 25 грам, елюювання 5-8% MeOH:CH₂Cl₂ з одержанням зазначених у заголовку сполук.

МС (ES⁺): m/z 330,88 (100) [MН⁺], 331,89 (10) [MН⁺⁺⁺]; ВЕРХ: t_R=0,48хв. (OpenLynx, полярний_5хв.); ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,55-2,76 (м, 2H), 3,06-3,22 (м, 2H), 3,32-3,50 (м, 1H), 4,51-4,69 (м, 1H), 6,15 (ушир., с, 2H), 7,24 (д, J=5,05Гц, 1H), 7,39 (д, J=5,05Гц, 1H).

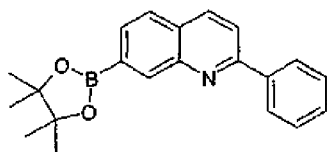
3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанол



3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутанон (5,0г, 14ммоль) розчиняли в суміші 1:1 метанолу (35,0мл) і CH_2Cl_2 (35,0мл). До розчиненої суміші повільно додавали тетрагідроборат натрію (560мг, 14,0ммоль), при цьому спостерігали виділення газу. Через 4,5 години при кімнатній температурі в атмосфері азоту реакційну суміш концентрували у вакуумі. Неочищену суміш розчиняли в EtOAc і промивали водою. Органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали, використовуючи колонку силікагелю HPFC Jones 50 грам, елювання від 50% EtOAc:Hex до 100% EtOAc, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

МС (ES+): m/z 349,81 (100) $[\text{M}^+]$, 351,50 (30) $[\text{M}^{++}]$; ВЕРХ: $t_R=2,49\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.); ^1H ЯМР CDCl_3 , 400МГц) δ 2,41-2,54 (м, 2H), 2,78-3,05 (м, 1H), 3,12-3,32 (м, 1H), 4,08-4,75 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 7,31 (д, $J=5,05\text{Гц}$, 1H), 7,57 (д, $J=4,80\text{Гц}$, 1H). МС (ES+): m/z 349,81 (100) $[\text{M}^+]$, 351,50 (30) $[\text{M}^{++}]$; ВЕРХ: $t_R=2,49\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

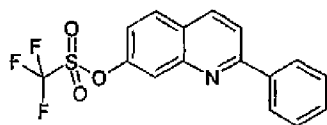
2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)хінолін



Суміш $\text{PdCl}_2\text{dppf} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (28мг, 0,038ммоль), dppf (21мг, 0,038ммоль), ацетату калію (370мг, 3,77ммоль), біс(пінаcolato)диборону (384мг, 1,51ммоль) і 2-фенілхінолін-7-ілового ефіру трифторметансульфокислоти (444,3мг, 1,258ммоль) в безводному 1,4-діоксані (10мл) нагрівали в атмосфері азоту до 80°C протягом 27 годин. Після охолодження до кімнатної температури добавляли воду, суміш екстрагували EtOAc (3×35мл), об'єднані екстракти промивали водою і насиченим розчином солі, сушили над MgSO_4 , фільтрували і адсорбували на гідроматрикс. Хроматографія на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 10г/70мл, елювання сумішшю гексани:EtOAc 19:1→9:1→5:1] давала вказану у заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 1,40 (с, 12H), 7,43-7,49 (м, 1H), 7,50-7,56 (м, 2H), 7,81 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,88 (дд, $J=8,0$, 0,8Гц, 1H), 7,92 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,17-8,23 (м, 2H), 8,70 (с, 1H). МС (ES+): m/z 332,1 (100) $[\text{M}^+]$; ВЕРХ: $t_R=4,4\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

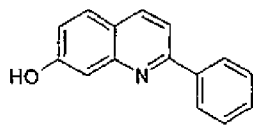
2-фенілхінолін-7-іловий ефір трифторметансульфокислоти



До суспензії 2-фенілхінолін-7-олу (295,7мг, 1,336ммоль) у безводному піридині (285мкл, 279мг, 3,5ммоль) і безводному CH_2Cl_2 (12мл), охолодженої сумішшю вода/лід, додавали трифторметансульфоновий ангідрид (295мкл, 495мг, 1,75ммоль) по краплях протягом 10хв. Всю речовину розчинялася повільно; розчин, що ставав темно-червоним, повільно нагрівали до температури навколишнього середовища. Через 3 години ТШХ (елюент CH_2Cl_2) показала повне перетворення вихідної речовини. Додавали воду (15мл), шари розділяли, водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3×15мл), об'єднані CH_2Cl_2 шари промивали водою (2×) і насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . Фільтрування і концентрування давали червоне масло, що повільно затвердівало при стоянні. Отриману в такий спосіб речовину використовували без додаткового очищення на наступній стадії.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,46 (дд, $J=2,4$, 8,8Гц, 1H), 7,48-7,59 (м, 3H), 7,93 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 7,98 (д, $J=8,4\text{Гц}$, 1H), 8,10 (д, $J=2,4\text{Гц}$, 1H), 8,16-8,20 (м, 2H), 8,28 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 1H). МС (ES+): m/z 354,0 (100) $[\text{M}^+]$; ВЕРХ: $t_R=4,2\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

2-фенілхінолін-7-ол



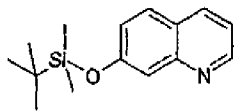
До розчину 7-(трет-бутилдиметилсилілокси)хіноліну (3,992г, 15,39ммоль) у безводному ТГФ (35мл), охолодженому сумішшю вода/лід, додавали феніллітій (1,8М у суміші циклогексан:ефір 70:30, 10мл, 18ммоль). Розчин повільно нагрівали до температури навколишнього середовища і перемішували протягом ночі. Додавали додаткову кількість феніллітію (1,0мл, 1,8ммоль) і перемішування продовжували протягом 4

годин. Реакцію гасили додаванням насиченого розчину NH_4Cl і води. Основну частину ТГФ випарювали, залишок екстрагували EtOAc ($4 \times 30\text{мл}$), об'єднані EtOAc шари промивали водою ($2 \times$) і насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . РХ/МС показала, що значна кількість простого ефіру TBDMS розщеплювалося під час обробки, відношення хінолінів до дигідрохінолінів становило приблизно 1:1. У розчин протягом ночі барботували повітря, MgSO_4 відфільтровували, фільтрат концентрували, розчиняли в MeOH , додавали водний HCl (2М, 2мл, 4ммоль) і розчин перемішували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали насичений розчин NaHCO_3 , більшу частину MeOH випарювали, додавали воду ($\approx 100\text{мл}$) і темно-коричневий осад відфільтровували і промивали додатковою кількістю води. Об'єднані фільтрат і змиви екстрагували EtOAc ($4 \times 60\text{мл}$), об'єднані EtOAc екстракти промивали водою і насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . Темно-коричневий осад розчиняли в MeOH ($\approx 100\text{мл}$), розчин фільтрували, і фільтрат адсорбували на гідроматрикс і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 50г/150мл, елюювання $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 5\% \text{EtOAc}$ в $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 10\% \text{EtOAc} \rightarrow 15\% \text{EtOAc}$]. Змішані фракції об'єднували з неочищеною речовиною з EtOAc екстрактів і хроматографували на силікагелі [Jones Flashmaster, речовина адсорбували на гідроматрикс, картридж 10г/70мл, елюювання $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 5\% \text{EtOAc}$ в $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow 7,5\% \text{EtOAc}$]. Об'єднання чистих фракцій обох стовпчиків давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-бежевої твердої речовини.

^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400МГц) δ 7,15 (дд, $J=8,8$, 2,4Гц, 1H), 7,29 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,45-7,51 (м, 1H), 7,51-7,57 (м, 2H), 7,83 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,20-8,25 (м, 2H), 8,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 10,19 (с, 1H). МС (ES^+): m/z 222,1 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=2,2\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

Крім того, 2-фенілхінолін-7-ол може бути отриманий у такий спосіб: У суспензію 7-гідроксихіноліну (290,3мг, 2,0ммоль) у ТГФ (5мл), охолоджену на бані лід/ H_2O , додавали PhLi (1,8М у $n\text{-Bu}_2\text{O}$, 2,05екв., 2278мкл) по краплях в атмосфері N_2 протягом 5хв. Після перемішування при 0°C протягом 1 години баню лід/ H_2O видаляли, суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішування продовжували ще протягом 1-3 годин. Потім додавали метанол (10мл) і потім H_2O (20мл). Суміш потім екстрагували EtOAc ($4 \times 20\text{мл}$). Екстракти промивали насиченим розчином солі ($4 \times 20\text{мл}$). Через отримані екстракти барботували повітря при кімнатній температурі при перемішуванні протягом 3-4 днів. Потім розчинник видаляли у вакуумі і тверду речовину розтирали з 50% EtOAc /гексан (20мл) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневого порошку.

7-(трет-бутилдиметилсилокси)хінолін



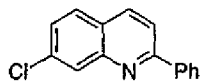
До суспензії 7-гідроксихіноліну (2,240г, 15,43ммоль) у безводному CH_2Cl_2 (30мл) додавали (у зазначеному порядку) DMAP (94мг, 0,77ммоль), триетиламін (4,3мл, 3,1г, 31ммоль) і TBDMSCl (2,558г, 16,97ммоль) і суміш перемішували протягом ночі при температурі навколишнього середовища. Додавали воду і насичений розчин NH_4Cl (10мл кожного), шари розділяли і водний шар екстрагували CH_2Cl_2 ($2 \times 30\text{мл}$). Об'єднані органічні шари промивали 0,25М лимонною кислотою ($2 \times$), водою, насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим розчином солі і сушили над MgSO_4 . До розчину додавали EtOAc (10мл), потім фільтрували через шар силікагелю (60-мл скляна фрита, заповнена приблизно на $\frac{1}{2}$ силікагелем) і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла. Отриману в такий спосіб речовину використовували без додаткового очищення.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 0,29 (с, 6H), 1,03 (с, 9H), 7,15 (дд, $J=2,8$, 8,8Гц, 1H), 7,26 (дд, $J=4,0$, 8,0Гц, 1H), 7,46 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 8,08 (дд, $J=0,8$, 8,0Гц, 1H), 8,83 (дд, $J=1,6$, 4,0Гц, 1H). МС (ES^+): m/z 260,2 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=3,8\text{хв.}$ (OpenLynx, полярний_5хв.).

Крім того, 2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін може бути отриманий у такий спосіб: Суміш 7-хлор-2-фенілхіноліну (14,40г, 60ммоль), біс(пінаколато)диборону (17,1г, 69,6ммоль), KOAc (14,7г, 150ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (400мг, 1,8ммоль) і 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазолійхлориду (1,53г, 3,6ммоль) у ТГФ (300мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі (14 годин). РХ-МС показала завершення реакції. Суміш розбавляли EtOAc (300мл) і насиченим розчином солі (100мл), потім фільтрували через целіт для видалення основної частини чорної речовини. Інші дві реакції з використанням 60ммоль і 40ммоль 7-хлор-2-фенілхіноліну об'єднували з описаним вище. Всі фільтрати об'єднували, промивали насиченим розчином солі (300мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Фільтрування через шар силікагелю видаляло слідову кількість чорних речовин. Фільтрат концентрували при зниженому тиску приблизно до 500мл, білий осад збирали фільтруванням з одержанням першої порції продукту. Фільтрат додатково концентрували до 200мл, що давало другу порцію у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Фільтрат потім концентрували до 100мл, що давало третю порцію зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

РХ-МС (ES , Pos.): 332 (MH^+) і 250 (для відповідної боронової кислоти, гідролізованої у кислих умовах РХ-МС); ^1H ЯМР (CD_3COCD_3 , 400МГц) δ 1,41 (с, 12H), 7,48-7,58 (м, 3H), 7,85 (дд, $J=8,0$, 1,0Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,16 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,34-8,36 (м, 2H), 8,42 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H).

7-хлор-2-фенілхінолін

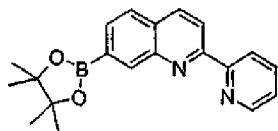


До розчину 4-хлор-2-нітробензальдегіду (55,7г, 300ммоль) в етанолі (600мл) і воді (60мл) додавали порошок заліза (167г, 3000ммоль) і концентровану HCl (5мл, 60ммоль), отриману суміш перемішували механічною мішалкою в умовах нагрівання при кипінні зі зворотним холодильником. Через 1 годину РХ-МС

показала приблизно 50% перетворення, більших змін не було через ще одну годину. Додавали концентровану HCl (2мл), PX-МС показала повноту відновлення після нагрівання суміші при кипінні зі зворотним холодильником ще протягом 30хв. Потім додавали ацетофенон (35мл, 300ммоль) і КОН (50,5г, 900ммоль), отриману суміш додатково нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 1 години, PX-МС показала завершення реакції і утворення бажаного продукту. Суміш охолоджували до 40°C, розбавляли метиленхлоридом (1л), потім фільтрували через целіт і фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в метиленхлориді (1л), промивали насиченим розчином солі (2×300мл) і сушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник концентрували приблизно до 200мл і розбавляли гексанами (500мл), тверду речовину світло-жовтого кольору збирали фільтруванням як першу порцію бажаного продукту. Маточну рідину концентрували і потім перекристалізовували з ацетонітрилу з одержанням другої порції зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

PX-МС (ES, Pos.): 240/242 (3/1) [M⁺]; ¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,46-7,56 (м, 4H), 7,77 (д, J=8,7Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,6Гц, 1H), 8,14-8,18 (м, 3H), 8,20 (д, J=8,6Гц, 1H).

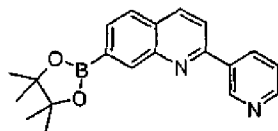
2-піридин-2-іл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін



N₂ барботували в перемішувану суміш 7-хлор-2-піридин-2-ілхіноліну (38,225г, 158,8ммоль), диборону (46,765г, 184,15ммоль), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (32,413г, 39,69ммоль) і KOAc (38,96г, 396,9ммоль) у ТГФ (700мл) протягом 10хв. Отриману суміш потім перемішували при нагріванні при кипінні зі зворотним холодильником протягом 72 годин. Після охолодження до кімнатної температури додавали EtOAc (300мл) і воду (200мл). Збирали органічний шар і водну фазу екстрагували EtOAc (300мл). Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували через шар целіту, концентрували у вакуумі до об'єму ~200мл. Отриманий пофарбований у чорні кольори розчин пропускали через коротку колонку діоксиду кремнію, що промивали EtOAc (~1800мл). Отриману органічну фазу концентрували (~200мл) і пропускали через іншу коротку колонку діоксиду кремнію. Описаний вище процес повторювали, поки кольори отриманого EtOAc розчину не змінювався від світло-коричневого до жовтогогарячого. До цього часу майже весь каталізатор віддалявся. EtOAc розчин концентрували при зниженому тиску до ~100мл. Продукти, які випали, збирали фільтруванням. Зазначений вище процес повторювали декілька разів до витягу більшої частини продуктів. Об'єднання всіх порцій давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білого твердого продукту.

¹H ЯМР (Ацетон-d₆, 400МГц) δ 1,41 (с, 12H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,88 (дд, J=1,2, 8,0Гц, 1H), 7,99-8,03 (м, 2H), 8,47 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,71 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,74-8,77 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 333,2 (M⁺); ВЕРХ: t_R=4,30хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

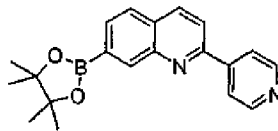
2-Піридин-3-іл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін



Одержували відповідно до методик для 2-піридин-2-іл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хіноліну.

МС (ES⁺): 333,4 (M+1), t_R (полярний_5хв.)=3,7хв.

2-піридин-4-іл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін

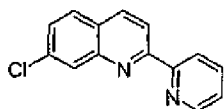


N₂ барботували в перемішувану суміш 7-хлор-2-піридин-4-ілхіноліну (240,7мг, 1,0ммоль), диборону (294,6мг, 1,16ммоль), Pd(OAc)₂ (6,7мг, 0,03ммоль), імідазолієвого ліганду (25,5мг, 0,06ммоль) і KOAc (245мг, 2,5ммоль) у ТГФ (20мл) протягом 10хв. Отриману суміш потім нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником в атмосфері N₂ протягом ночі. Розчинники видаляли і залишок очищали хроматографією на силікагелі (10% EtOAc у гексані) з одержанням суміші бажаної зазначеної в заголовку сполуки і 2-піридин-4-ілхіноліну. Отриману суміш використовували безпосередньо на наступній стадії.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,41 (с, 12H), 7,58-7,62 (м, 1H), 7,84 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,07-8,10 (м, 2H), 8,28 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,77-8,80 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 333 (M⁺).

Загальна методика одержання хінолінів, які містять піридиніл:

7-хлор-2-піридин-2-ілхінолін

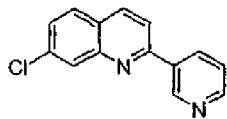


Порошок заліза (167г, 2990ммоль), воду (60мл) і концентровану хлористоводневу кислоту (3мл,

~36ммоль) додавали послідовно до розчину 4-хлор-2-нітробензальдегіду (55,7г, 300ммоль) в EtOH (600мл). Після перемішування (механічного) при 95°C протягом 10хв. додавали додаткову аліквоту концентрованої хлористоводневої кислоти (2мл, ~24ммоль). Перемішування продовжували при 95°C протягом ще 80хв. Потім порціями обережно додавали 1-піридин-2-ілетанон (33мл, 294,1ммоль) і твердий КОН (50,5г, 900ммоль). Отриману суміш перемішували при 95°C протягом 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (500мл) і фільтрували через шар целіту. Фільтрат концентрували до приблизно 100мл. Бажаний продукт, що випав в осад, збирали фільтруванням.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,37-7,40 (м, 1H), 7,51 (дд, J=2,0, 8,8Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,89 (дг, J=1,6, 8,0Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,57 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,64 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,74-8,75 (м, 1H). МС (ES+): m/z 241 (MH⁺, ³⁵Cl), 243 (MH⁺, ³⁷Cl); ВЕРХ: t_R=3,95хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

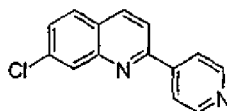
7-хлор-2-піридин-3-іл хінолін



Одержували відповідно до загальної методики для утримуючих піридиніл хінолінів.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,47 (дкв, J=0,8, 4,8Гц, 1H), 7,52 (дд, J=2,0, 8,8Гц, 1H), 7,80 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,90 (д, J=8,8Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,50-8,53 (м, 1H), 8,72 (дд, J=1,6, 4,8Гц, 1H), 9,35 (дд, J=0,8, 2,4Гц, 1H). МС (ES+): m/z 241 (MH⁺, ³⁵Cl), 243 (MH⁺, ³⁷Cl); ВЕРХ: t_R=3,35хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

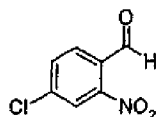
7-хлор-2-піридин-4-ілхінолін



Одержували відповідно до загальної методики для хінолінів, які містять піридиніл.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,55 (дд, J=2,4, 8,8Гц, 1H), 7,81 (д, J=8,8Гц, 1H), 7,92 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,05-8,06 (м, 2H), 8,21 (д, J=2,0Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,4Гц, 1H), 8,79-8,81 (м, 2H). МС (ES+): m/z 241 (MH⁺, ³⁵Cl), 243 (MH⁺, ³⁷Cl); ВЕРХ: t_R=3,22хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

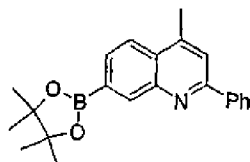
4-хлор-2-нітробензальдегід



Розчин 4-хлору-2-нітротолуолу (514,8мг, 3,000ммоль) і диметилацеталу диметилформаміду (1,200мл, 1074мг, 9,000ммоль) у ДМФА (1,2мл) нагрівали при 135°C у закритій пробірці протягом 15 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали по краплях розчину NaIO₄ (1926мг, 9,000ммоль) у воді (6,18мл) і ДМФА (3,09мл) при 20°C. Через 3 години суміш обробляли водою (20мл) і екстрагували EtOAc (3×15мл). Екстракти промивали водою (3×15мл) і насиченим розчином солі (15мл) і сушили над MgSO₄. Після відфільтрування твердої речовини і видалення розчинника у вакуумі одержували коричневу тверду речовину 4-хлор-2-нітробензальдегіду (J. Org. Chem. 2003, 68, 4104-4107).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,74-7,78 (м, 1H), 7,94-7,96 (м, 1H), 8,11-8,12 (м, 1H), 10,39 (с, 1H).

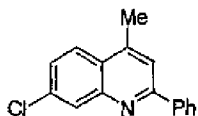
4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хінолін



Суміш 7-хлор-4-метил-2-фенілхіноліну (335мг, 1,3ммоль), біс(пінаколато)диборону (389мг, 1,5ммоль), Pd(OAc)₂ (18мг, 0,08ммоль), 1,3-біс(2,6-ді-і-пропілфеніл)імідазоліхлориду (67мг, 0,16ммоль) і KOAc (130мг, 1,3ммоль) у безводному ТГФ (18мл) в атмосфері Ar нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 21 години. Потім до реакційної суміші знову додавали Pd(OAc)₂ (18мг, 0,08ммоль), 1,3-біс(2,6-ді-і-пропілфеніл)імідазоліхлорид (67мг, 0,16ммоль), вакуумували і знову заповнювали Ar (4×) при охолодженні на бані сухий лід-ацетон. Реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 27 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли EtOAc (100мл), промивали (насичений розчин солі, 2×20мл), сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням світло-коричневої смоли. Речовину збирали в гексани з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, що використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС (ES+): m/z 346,2 (100) [MH⁺]; ВЕРХ: t_R=3,99хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.).

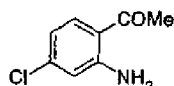
7-хлор-4-метил-2-фенілхінолін



Ацетофенон (0,66мл, 5,69ммоль) додавали до 1-(2-аміно-4-хлорфеніл)етанону (0,868г, 5,69ммоль) і [Hbm]BF₄ (1,50г, 7,08ммоль) в атмосфері Ar. Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 57 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між EtOAc і H₂O. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Очищення флеш-хроматографією на SiO₂ (70г, EtOAc у гексанах 0:100→1:40→1:30) давало світло-забарвлене масло. Речовину розчиняли в DCM (100мл) і перемішували з PS-Ts-NHNH₂ (2,07г, 2,87ммоль/г, 5,94ммоль) протягом 2,5 днів при кімнатній температурі і потім з MP-карбонатом (~0,25г, 2,74ммоль/г, 0,68ммоль) протягом 4 годин. Смоли видаляли фільтруванням через целіт. Залишок і целіт багаторазово промивали DCM. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,18-8,12 (м, 3H), 7,92 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,71 (д, J=0,8Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 4H), 2,75 (с, 3H). MS (ES+): m/z 254,24 (35) [M⁺]; BEPX: t_R=3,82хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.).

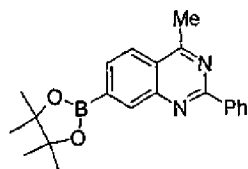
1-(2-аміно-4-хлорфеніл)етанон



До інтенсивно перемішаного розчину 2-аміно-4-хлорбензонітрилу (1,00г, 6,55ммоль) в Et₂O (100мл), охолоджену на бані лід-Н₂O, додавали MeMgCl (3,0М у ТГФ, 6,5мл, 19,7ммоль) по краплях протягом 5хв. За цей час реакційна суміш ставала густою суспензією жовтого кольору. Перемішування продовжували при тій же температурі протягом 1 години до видалення охолоджувальної бані і реакційну суміш перемішували протягом 21 години при кімнатній температурі. Отриману світло-жовту суспензію охолоджували до -60°C і обробляли водною HCl (5М, 8мл, 40ммоль) по краплях протягом ~3хв. Суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури на охолоджувальній бані. Потім додавали додаткову кількість водної HCl (5М, 6,5мл, 33ммоль). Шар Et₂O відділяли, водну фазу підлогували (рН 4-5) додаванням твердого KOH і потім екстрагували EtOAc (3×). Шари Et₂O і EtOAc об'єднували, сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку речовини, що використовували без додаткового очищення.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,63 (д, J=8,4Гц, 1H), 6,65 (д, J=2,0Гц, 1H), 6,60 (дд, J=2,0Гц, 8,0Гц, 1H), 6,40 (ушир., 2H), 2,55 (с, 3H). MS (ES+): m/z 170,07 (100) [M⁺]; BEPX: t_R=3,12хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

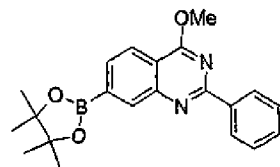
4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіназолін



У колбу, що містить сухий 7-хлор-4-метил-2-фенілхіназолін, в атмосфері Ar додавали KOAc (80мг, 0,81ммоль), біс(пінаcolato)диборон (151мг, 0,60ммоль) і Pd[P(C₆H₁₁)₃]₂ (Strem, 22мг, 0,03ммоль) (каталізатор додавали швидко для відомості до мінімуму зіткнення з повітрям). Приєднували зворотний холодильник, систему швидко вакуумували і знову заповнювали Ar (3×). За допомогою шприца додавали безводний 1,4-діоксан (2мл), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. (розчин коричневого кольору) і потім нагрівали при 80°C протягом 3 днів. Реакційну суміш випарювали досуха в глибокому вакуумі при 35°C, очищали флеш-хроматографією (силікагель, суміш 100:0,5-10:1 гексани:EtOAc), що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 8,70-8,56 (м, 2H), 8,02 (д, J=8,4Гц, 1H), 7,99 (дд, J=1,2Гц, 8,0Гц, 1H), 7,58-7,43 (м, 4H), 2,99 (с, 3H), 1,38 (с, 12H).

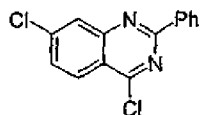
4-Метокси-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіназолін



Синтезували з 7-хлор-4-метокси-2-фенілхіназоліну (189мг, 0,7ммоль) як 4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіназолін; тверда не зовсім біла речовина.

MS (ES+): m/z 347,2 (20) MS (ES+): m/z 281,2 (100) [M⁺-82]; BEPX: t_R=3,19хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

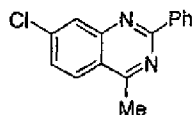
4,7-Дихлор-2-фенілхіназолін



7-Хлор-2-фенілхіназолін-4(3H)-он (3,11г, 12,1ммоль) в POCl_3 (40мл) нагрівали при перемішуванні при 90°C в атмосфері N_2 протягом 2 днів. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і упарювали досуха в глибокому вакуумі. Залишок перемішували протягом 30хв. при 0°C в атмосфері Ar у вигляді суспензії в $\text{NH}_3/\text{i-PrOH}$ (2М, 45мл). Потім додавали DCM (~100мл), і перемішування продовжували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали водний NH_4OH (концентрований, 50мл), і шари розділяли. Водний шар екстрагували DCM (2х). Органічну фазу промивали (насиченим NaHCO_3 , H_2O , насиченим розчином солі), сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CD_2Cl_2) δ 8,56-8,46 (м, 2H), 8,14 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=2,4$ Гц, 9,2Гц, 1H), 7,52-7,45 (м, 3H).

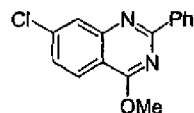
7-хлор-4-метил-2-фенілхіназолін



MeMgCl (3,0М у ТГФ, 0,36мл, 1,1ммоль) додавали по краплях до червоного розчину 4,7-дихлорхіназоліну (297мг, 1,1ммоль) і $\text{Fe}(\text{acac})_3$ (38мг, 0,11ммоль) у ТГФ (10мл) при кімнатній температурі в атмосфері Ar . Після додавання реакційна суміш ставала чорною. Перемішування продовжували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Додавали насичений водний NH_4Cl (5мл) і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі. Водний шар екстрагували DCM (3х). Об'єднані органічні шари промивали (0,13М водною лимонною кислотою (2х), насиченим розчином солі), сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (Si_2 , 50г, 0-3% EtOAc у гексанах), що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,65-8,56 (м, 2H), 8,08 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,58-7,46 (м, 4H), 2,98 (с, 3H).

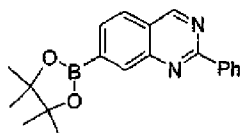
7-Хлор-4-метокси-2-фенілхіназолін



Колбу, що містить 4,7-дихлорхіназолін (250мг, 0,91ммоль), оснащену зворотним холодильником, декілька разів вакуумували і заповнювали Ar . Додавали MeONa (2мл, 25%мас. в MeOH , 8,7ммоль) і безводний MeOH (20мл) і реакційну суміш нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником в атмосфері Ar протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і залишали при кімнатній температурі протягом ночі, потім розподіляли між DCM (80мл) і H_2O (10мл). Водний шар екстрагували DCM (1х). Об'єднані органічні шари промивали (насиченим розчином солі), сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 8,55-8,62 (м, 2H), 8,08 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 3H), 7,45 (дд, $J=2,0$ Гц, 8,8 Гц, 1H), 4,28 (с, 3H).

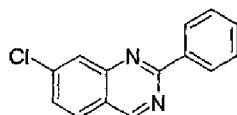
2-Феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)хіназолін



У колбу, що містить 7-хлор-2-фенілхіназолін (76мг, 0,32ммоль), в атмосфері Ar при відомості до мінімуму зіткнення з повітрям додавали KOAc (47мг, 0,47ммоль), біс(пінаcolato)диборон (88мг, 0,35ммоль) і $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2$ (13мг, 0,019ммоль). Приєднували зворотний холодильник, систему швидко вакуумували і заповнювали Ar (3х). За допомогою шприца додавали безводний 1,4-діоксан (5мл), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. і потім нагрівали при 80°C (температура бані) протягом 92 годин. Реакційну суміш потім упарювали досуха і очищали флеш-хроматографією (силікагель, суміш від 10:1 до 10:3 гексани: EtOAc , потім 2:1 гексани: EtOAc) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CD_2Cl_2) δ 9,49 (с, 1H), 8,70-8,60 (м, 2H), 8,51 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,60-7,46 (м, 3H), 1,40 (с, 12H).

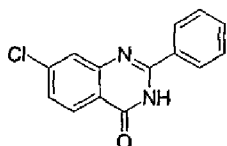
7-Хлор-2-фенілхіназолін



7-Хлор-2-фенілхіназолін-4(3H)-он (40мг, 0,16ммоль) суспендували в POCl_3 (2мл) і нагрівали до 50°C при перемішуванні протягом 24 годин. Потім реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом 16 годин. При мінімальному зіткненні з вологою неочищену суміш упарювали досуха при зниженому тиску і обробляли 2М $\text{NH}_3/\text{i-PrOH}$ (8мл) при охолодженні на бані лід- H_2O в атмосфері Ar . Суміш розподіляли між DCM і H_2O , органічний шар промивали (H_2O , насичений NaHCO_3 і насичений розчин солі), сушили (Na_2SO_4) з одержанням неочищеної речовини, що безпосередньо використовували на наступній стадії дехлорування. Неочищена речовина (31мг, 0,113ммоль) і тозилгідразид (63мг, 0,34ммоль) розчиняли в безводному CHCl_3 (10мл) і нагрівали при 60°C (протягом ночі, температура бані) і потім нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, і твердий залишок нагрівали в атмосфері Ar у безводному PhMe (10мл) і безводному $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ (5мл) при 80°C (температура бані) протягом 63 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і блідо-жовтий осад збирали фільтруванням і промивали PhMe і DCM (2 $\times$). Зібрану тверду речовину у водному Na_2CO_3 (10%, 10мл) поміщали на попередньо нагріту баню при 90°C . Після перемішування при цій температурі протягом 45хв. реакційну суміш охолоджували і залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі. Неочищену реакційну суміш екстрагували DCM (3 $\times$), промивали (H_2O , насичений розчин солі), сушили (Na_2SO_4), концентрували при зниженому тиску і очищали флеш-хроматографією (силікагель, суміш 100:0 $\rightarrow$ 10:1 EtOAc :гексани) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтогогарячої твердої речовини

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 9,43 (с, 1H), 8,63-8,56 (м, 2H), 8,09 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 4H).

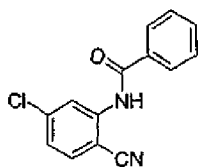
7-Хлор-2-фенілхіназолін-4(3R)-он



До суспензії N-(5-хлор-2-ціанофеніл)бензаміду (150мг, 0,58ммоль) в H_2O (5мл) додавали послідовно NaOH (100мг, 2,5ммоль) і H_2O_2 (30% в H_2O , 0,25мл, 2,2ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 24 годин, потім охолоджували до кімнатної температури і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 дня. Додавання водної HCl (2М, 6мл) викликало утворення густого осаду, що збирали фільтруванням. Осад на фільтрі декілька разів промивали H_2O , що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді кремово-білої твердої речовини.

МС (ES $^+$): m/z 257,1 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=3,34$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

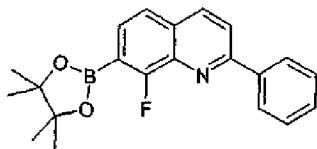
N-(5-Хлор-2-ціанофеніл)бензамід



До розчину 2-аміно-4-хлорбензонітрилу (7,25г, 47,5ммоль) у безводному піридині (38мл, 475ммоль) і DCM (300мл), охолоджену на бані лід- H_2O в атмосфері Ar додавали PhCOCl (5,8мл, 50ммоль) по краплях. Реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури на охолоджувальній бані і потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш промивали (H_2O , 2М водний HCl (2 $\times$), H_2O , насичений розчин солі), сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES $^+$): m/z 257,1 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=3,27$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

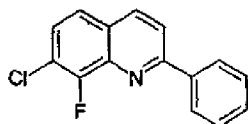
8-Фтор-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін



Перемішуваний розчин 7-хлор-8-фтор-2-фенілхіноліну (923мг, 3, 58ммоль), 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолану (1060мг, 4,15ммоль), гідрохлориду 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл) імідазол-2-ілідену (90мг, 0,2ммоль), ацетату паладію (20мг, 0,1ммоль) і ацетату калію (880мг, 9,0ммоль) у безводному тетрагідрофурані (20мл) нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути до кімнатної температури, і розбавляли етилацетатом (50мл). Суміш фільтрували через целіт, промивали етилацетатом (100мл). Отриманий органічний шар промивали насиченим розчином солі (2 $\times$ 50мл), сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Розтирання в дихлорметані і гексанах давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (Ацетон- d_6 , 400МГц) δ 8,34 (1H, дд, $J=12,1$ Гц, 2,6Гц), 8,23 (2H, д, $J=8,9$ Гц), 8,12 (1H, д, 8,6Гц), 7,63 (2H, д, 2,5Гц), 7,47-7,37 (3H, м), 1,27 (12H, с).

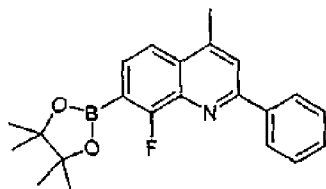
7-Хлор-8-фтор-2-фенілхінолін



До перемішаного розчину 3-хлор-2-фтораніліну (2,9г, 20ммоль) і транс-цинамальдегіду (2,64г, 20ммоль) у толуолі (25мл) додавали 6н НСl (100мл). Отриману суспензію нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 40 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали в 5н розчин NaOH (200мл) і екстрагували EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином солі (2×100мл), сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Неочищений продукт розчиняли в MeOH, наносили на картридж SCX-2 (50г/150мл) і продукт елюювали MeOH, що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої твердої речовини. Крім того, зазначена в заголовку сполука може бути отримана в такий спосіб: 4-Бром-7-хлор-8-фтор-2-фенілхінолін (6,0г, 0,018моль) і ТГФ (240мл) об'єднували в 3-горлій 1-л кругло донній колбі з магнітною мішалкою в атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували і охолоджували на бані ТГФ/рідкий азот до -100°C. Потім по краплях протягом 3 хвилин додавали 2,5М н-бутиллітій у гексані (7,34мл) для того, щоб температура не перевищила -90°C. Розчин ставав світло-зеленим і темнів протягом декількох хвилин. Через 3 хвилини після додавання н-бутиллітію додавали оцтову кислоту (1,22мл, 0,0214моль). Охолоджувальну баню видаляли і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 20 хвилин. Для обробки додавали насичений розчин бікарбонату натрію (100мл) і суміш переносили в 1-л ділильну лійку з 250мл етилацетату. Шари розділяли і органічний шар промивали 2×60мл насиченим розчином солі. Органічний розчин фільтрували відсмоктуванням через невеликий шар силікагелю із промиванням етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок вміщували в глибокий вакуум протягом ночі з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт попередньо адсорбували на 55мл силікагелю з метиленхлориду. Додавали 100мл толуолу і завис концентрували на роторному випарнику з одержанням тонкоподрібненого порошку. Порошок наносили на колонку діоксиду кремнію і хроматографували (суміш 4:3 гексани/метиленхлорид), що давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. Тверду речовину повторно хроматографували і потім вміщували у вакуумну піч при 45°C на ніч із одержанням дуже чистого продукту у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 8,24-8,21 (3H, м), 7,96 (1H, д, J=8,6Гц), 7,58-7,48 (5H, м). МС (ES⁺): m/z 258,13 [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,64хв. (MicromassZQ, неполярний_5хв.).

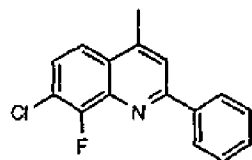
8-Фтор-4-метил-2-феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)хінолін



7-Хлор-8-фтор-4-метил-2-фенілхінолін (390мг, 1,4ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборолан (423мг, 1,66ммоль), ацетат калію (352мг, 3,59 моль), ацетат паладію (9,7мг, 0,043моль), гідрохлорид 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-ілідену (37мг, 0,086 моль) і ТГФ (2,9мл) об'єднували в 25-мл круглодонній колбі, оснащентій зворотним холодильником. Реакційну суміш перемішували, піддавали 3 циклам вакуум-аргон і потім нагрівали при кипінні зі зворотним холодильником протягом 2 днів. Реакційній суміші давали охолонути і потім фільтрували через шар силікагелю, елюючи промиванням ТГФ. Розчинник випарювали у вакуумі і залишок перемішували в 15мл гексанів. Тверду речовину збирали, промивали гексанами і вміщували у вакуум протягом ночі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,37 (с, 12H), 2,77 (с, 3H), 7,52-7,60 (м, 3H), 7,70-7,73 (дд, 1H, J=8,3 і 5,6Гц), 7,87-7,89 (дд, 1H, J=8,3Гц), 8,18 (д, 1H, J=0,8Гц), 8,27-8,30 (м, 2H). МС (ES⁺): 349,93 (100) [M⁺]; ВЕРХ t_R=3,94хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.).

7-Хлор-8-фтор-4-метил-2-фенілхінолін

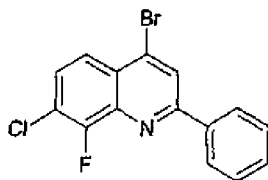


4-Бром-7-хлор-8-фтор-2-фенілхінолін (1,1г, 0,33ммоль), метанборонову кислоту (196мг, 3,27ммоль), карбонат калію (1,4г, 9,8ммоль) і 1,4-діоксан (4мл) об'єднували і перемішували в 10-мл круглодонній колбі. Посудину піддавали 3 циклам вакуум-аргон. Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (380мг, 0,33ммоль), і реакційну суміш знову піддавали 3 циклам вакуум-аргон. Реакційну суміш нагрівали при 108°C (зовнішня температура) протягом 27 годин, потім реакційній суміші давали охолонути і розбавляли етилацетатом (30мл) і водою (30мл). Шари розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (30мл). Органічні шари об'єднували, сушили над карбонатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок хроматографували на силікагелі, елювання сумішшю гексани:метиленхлорид 2:1. Це давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,75 (с, 3H), 7,47-7,55 (м, 4H), 7,69-7,72 (дд, 1H, J=8,9 і 1,6Гц), 7,77 (с, 1H), 8,18-8,21 (м, 2H). МС (APCI⁺): 272,07 (100) [M⁺], 274,03 (30) [(M+2)H⁺]; ВЕРХ t_R=3,80хв. (OpenLynx,

неполярний_5хв.).

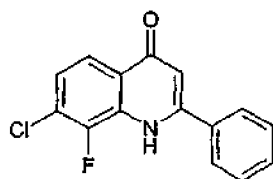
4-Бром-7-хлор-8-фтор-2-фенілхінолін



Оксибромід фосфору (19г, 0,066 моль), 7-хлор-8-фтор-2-феніл-1Н-хінолін-4-він (6,2г, 0,022 моль) і ацетонітрил (40мл) об'єднували в 150-мл колбі під тиском з магнітною мішалкою. Колбу нагрівали при 100°C і струшували протягом ночі. Нагрівання припиняли і установлювали на баню лід-вода. Через 10 хвилин колбу відкривали і до охолодженої переміщуваної реакційної суміші додавали воду (60мл). Гасіння було екзотермічним до приблизно 50°C. Після перемішування протягом 10 хвилин утворювалася, однак, тонка, фільтрована тверда речовина, реакційну суміш екстрагували 100мл, потім 3×50мл метиленхлориду. Екстракти об'єднували, промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (100мл) і фільтрували при розрядженні через невеликий шар силікагелю із промиванням метиленхлоридом. Фільтрат концентрували у вакуумі і вмішували в глибокий вакуум при 45°C протягом 1 години з одержанням неочищеного продукту, що перекристалізовували з 100мл етанолу, фільтрували при розрядженні для збору і промивали етанолом. Очищений продукт сушили у вакуумній печі протягом 1 години при 45°C з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини. Одержували другу порцію. Маточну рідину концентрували і потім хроматографували на силікагелі сумішшю гексани/метиленхлорид 1:1 і об'єднували із другою порцією з одержанням додаткової кількості речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 7,49-7,55 (м, 4H), 7,87-7,90 (дд, 1H, J=1,7Гц і J=8,9Гц), 8,15-8,18 (дд, 2H, J=1,5Гц і J=7,9Гц), 8,21 (с, 1H). ВЕРХ t=4,15хв. (OpenLynx, неполярний_5хв.).

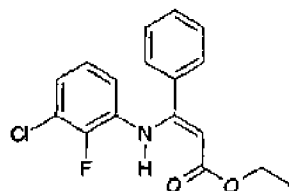
7-Хлор-8-фтор-2-феніл-1Н-хінолін-4-он



Етиловий ефір 3-(3-хлор-2-фтор-феніламіно)-3-фенілакрилової кислоти (9,2г, 0,029моль) і поліфосфорну кислоту (160мл, 3,0моль) об'єднували і механічно перемішували в атмосфері азоту при зовнішній температурі 175°C протягом 40 хвилин. Гарячу реакційну суміш виливали на 800мл переміщуваної суміші, лід-вода із промиванням водою. Суміш являла собою дрібну суспензію, і її залишали перемішуватися протягом ночі. Після перемішування протягом ночі суміш фільтрували для збору твердої речовини. Тверду речовину промивали 4×150мл водою і потім 4×150мл сумішшю 4:1 ефір/метанол. Тверду речовину вмішували у вакуумну піч при 45°C на 4 години з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді продукту не зовсім білого кольору.

¹H ЯМР (DMCO-d₆, 400МГц) δ 6,58 (ушир, с, 1H), 7,50-7,54 (дд, 1H, J=6,6Гц і J=8,9Гц), 7,60-7,64 (м, 3H), 7,82-7,84 (м, 2H), 8,07-8,09 (дд, 1H, J=1,5Гц і J=8,7Гц). МС (ES⁺): 274,03 (100) [M⁺], 275,99 (30) [(M+2)⁺]. РХ-МС t=2,97хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

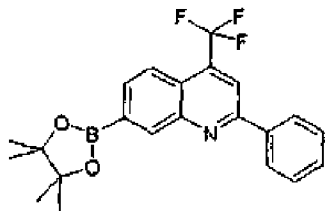
Етиловий ефір 3-(3-хлор-2-фторфеніламіно)-3-фенілакрилової кислоти



2-Фтор-3-хлоранілін (7,55мл, 0,0687 моль), етилбензоїлацетат (13,2г, 0,0687моль) і п-толуолсульфокислоту (1,18г, 0,007 моль) об'єднували в 250-мл круглодонній колбі з толуолом (60мл) і магнітною мішалкою. Реакційну суміш перемішували при нагріванні при кипінні зі зворотним холодильником з пасткою Діна-Старка для води. Через 3 години нагрівання зі зворотним холодильником припиняли. Суміші продуктів давали охолонути, пропускали через короткий шар силікагелю з метиленхлоридом і концентрували у вакуумі. Стояння в глибокому вакуумі протягом 1 години давала масло. Масло перемішували в 100мл гексанів протягом ночі, потім фільтрували при розрядженні для видалення твердого забруднення. Фільтрат концентрували і вмішували в глибокий вакуум з одержанням масла. Масло хроматографували з використанням суміші гексанів і етилацетату (8:1) і вмішували в глибокий вакуум на 1 годину з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 1,30-1,34 (т, 3H, J=7,1Гц), 4,20-4,25 (кв, 2H, J=7,1Гц), 5,13 (с, 1H), 6,19-6,23 (т, 1H), 6,60-6,65 (тд, 1H, J=1,7 і J=8,2), 6,88-6,92 (тд, 1H, J=1,5 і J=6,6), 7,29-7,37 (м, 5H), 10,21 (ушир.с, 1H). МС (ES⁺): 319,99 (100) [M⁺], 322,02 (30) [(M+2)⁺].

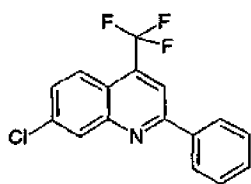
2-Феніл-7-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-4-трифторметилхінолін



7-Хлор-2-феніл-4-трифторметилхінолін (1,0г, 0,0033 моль), 4,4,4',4'',5,5',5''-октаметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксaborолан (0,96г, 0,0038 моль), ацетат калію (0,78г, 0,0081 моль), ацетат паладію (0,022г, 0,0001 моль) і гідрохлорид 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-ілідену (0,083г, 0,0002 моль) об'єднували в ТГФ (50мл). Реакційну суміш перемішували і продували аргоном протягом 5 хвилин. Реакційну суміш потім перемішували при нагріванні при кипінні зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути і потім фільтрували при розрядженні через шар силікагелю. Фільтрат концентрували у вакуумі і забирали в гексани. Утворювався темний пухнотий осад, який відфільтровували. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням коричневого масла. Масло хроматографували на силікагелі сумішшю гексанів і ТГФ (60:1), потім споліскували ТГФ із одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовто-коричневого масла.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400МГц) δ 1,38 (с, 12H), 7,58-7,64 (м, 3H), 7,97-8,00 (дд, 1H, $J=2,1$ і 8,5Гц), 8,10-8,13 (дкв, 1H, $J=2,1$ і $J=8,5$ Гц), 8,38-8,40 (дд, 2H, $J=2,1$ і 8,1Гц), 8,52-8,54 (д, 1H, $J=7,0$ Гц). МС (ES $^{+}$): 400,0 (100) [M $^{+}$].

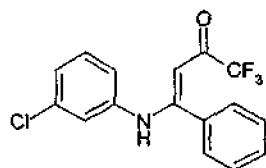
7-Хлор-2-феніл-4-трифторметилхінолін



4-(3-Хлорфеніламіно)-1,1,1-трифтор-4-фенілбут-3-ен-2-он (2,8г, 0,0086 моль) і поліфосфорну кислоту (60мл) в 250-мл 3-горлій круглодонній колбі перемішували механічно в атмосфері азоту при внутрішній температурі 165°C протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали на перемішувач суміш льоду і води (600мл). Продукт випадав в осад, і його збирали фільтруванням при розрядженні, промивали водою, сушили на повітрі протягом ночі. Тверді речовини, що залишилися в лійці Бюхнера, і стакан з-під водного гасіння промивали і концентрували у вакуумі, потім об'єднували з відфільтрованим зразком і хроматографували на силікагелі сумішшю 3:1 гексани/метиленхлорид з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,53-7,59 (м, 3H), 7,60-7,63 (дд, 1H, $J=2,2$ і $J=9,1$ Гц), 8,06-8,09 (дкв, 1H, $J=1,9$ і $J=9,0$ Гц), 8,16-8,20 (м, 3H), 8,29 (д, 1H, $J=2,1$ Гц). ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ -61,48. МС (ES $^{+}$): 308,0 (100) [M $^{+}$], 310,0 (30) [M+2H $^{+}$].

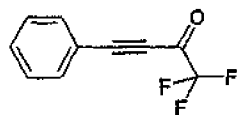
4-(3-Хлорфеніламіно)-1,1,1-трифтор-4-фенілбут-3-ен-2-он



В 1-горлу круглодонну колбу додавали 1,1,1-трифтор-4-феніл-бут-3-ин-2-он (2,0г, 0,01 моль), метанол (5мл) і м-хлоранілін (0,961мл, 0,0091 моль). Реакційну суміш перемішували. ТШХ (Si_2 , суміш гексани/метиленхлорид 1:1) показала майже повне завершення реакції через 1 годину. Через 1,5 години продукт концентрували у вакуумі з одержанням жовтого гарячого масла, яке вмішували в глибокий вакуум на ніч, що давало жовту смолу. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі сумішшю гексанів і метиленхлориду 2:1 і вмішували в глибокий вакуум на 2 годину з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої смоли.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 5,74 (с, 1H), 6,67-6,69 (м, 1H), 6,85 (нм, 1H), 7,08-7,10 (м, 1H), 7,31-7,39 (м, 4H), 7,43-7,47 (тт, 1H), 12,39 (ушир.с, 1H).

1,1,1-Трифтор-4-фенілбут-3-ин-2-он

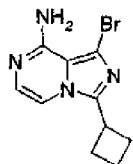


Фенілацетилен (10,8мл, 0,098 моль) додавали в 3-горлу круглодонну колбу в атмосфері азоту. Додавали ТГФ (100мл), реакційну суміш перемішували і охолоджували до 0°C. За допомогою шприца додавали 2,5М н-бутиллітій у гексані (36мл, 0,089 моль) при 0°C протягом 30хв. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. За допомогою шприца додавали етилтрифторацетат (5,31мл, 0,045 моль) при температурі від -60 до -50°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -70°C

протягом 1 години. Додавали хлорид амонію 28%мас./мас., у воді (60мл) і суміш екстрагували ефіром (2×50мл). Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували у вакуумі, і потім залишали в глибокому вакуумі на 2 години з одержанням жовтогарячого масла. Масло хроматографували на силікагелі сумішшю 2:1 гексанів і метиленхлориду з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 7,44-7,48 (тт, 2H), 7,55-7,60 (тт, 1H), 7,67-7,70 (м, 2H); ^{19}F ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 77,54 (с).

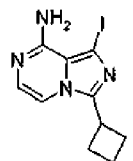
1-Бром-3-циклобутилїмідазо[1,5-а]піразин-8-іламін



Суспензію 1-бром-8-хлор-3-циклобутилїмідазо[1,5-а]піразину (341мг, 1,2ммоль) в IPA (3мл) насичували NH_3 (газ) при 0°C протягом 3хв. Пробірку закривали і нагрівали при 100°C протягом 17 годин. Додавали H_2O (10мл) і суміш екстрагували EtOAc (3×30мл). Органічну фазу промивали насиченим розчином солі і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,30 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,65 (ушир., 2H), 3,70 (квд, $J=0,8$ Гц, 8,4Гц, 1H), 2,55-2,35 (м, 4H), 2,18-1,93 (м, 2H). МС (ES+): m/z 267,1 (100), 269,1 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=1,70$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

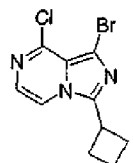
3-Циклобутил-1-йодїмідазо[1,5-а]піразин-8-амін



Апарат під тиском Парра, що містить 8-хлор-3-циклобутил-1-йодїмідазо[1,5-а]піразин (759мг, 2,3ммоль) в IPA (100мл), насичували NH_3 (газ) протягом 5хв. при 0°C, потім закривали і нагрівали при 115°C протягом 38 годин. Реакційну суміш потім концентрували при зниженому тиску, розподіляли між DCM (200мл) і H_2O (50мл) і екстрагували DCM (50мл). Об'єднані органічні фракції промивали насиченим розчином солі, сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,13 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,01 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,63 (ушир., 2H), 3,73 (квінтет, $J=0,8$ Гц, 8,4Гц, 1H), 2,60-2,38 (м, 4H), 2,20-1,90 (м, 2H). МС (ES+): m/z 315,9 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=1,75$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

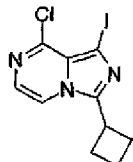
1-Бром-8-хлор-3-циклобутилїмідазо[1,5-а]піразин



До прозорого, інтенсивно перемішаного і охолодженого (0°C) розчину 8-хлор-3-циклобутилїмідазо[1,5-а]піразину (0,75г, 3,6ммоль) в DCM (90мл) додавали Br_2 (0,28мл, 5,4ммоль) в DCM (90мл) протягом 34хв. До кінця додавання реакційна суміш ставала світло-жовтогарячою суспензією. Перемішування продовжували при тій же температурі протягом 10хв., потім концентрували при зниженому тиску при кімнатній температурі. Суміш розбавляли H_2O (~20мл), підлговували 2М водним NaOH до ~pH 7-9 і екстрагували DCM (3×80мл). Органічні шари промивали (насиченим водним NaHCO_3 , насиченим розчином солі), сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення флеш-хроматографією на силікагелі (картридж 50г, 100% DCM) давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CD_2Cl_2) δ 7,41 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,70 (квд, $J=1,2$ Гц, 8,4Гц, 1H), 2,48-2,33 (м, 4H), 2,13-2,02 (м, 1H), 1,98-1,88 (м, 1H). МС (ES+): m/z 286,1 (90), 288,0 (100) [MH^+]; ВЕРХ: $t_R=3,33$ хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

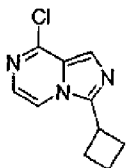
8-Хлор-3-циклобутил-1-йодїмідазо[1,5-а]піразин



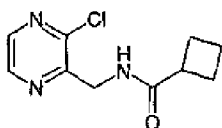
8-Хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин (1058мг, 5,1ммоль) і NIS (1146мг, 5,1ммоль) у безводному ДМФА (10мл) перемішували при 60°C в атмосфері Аг протягом 6 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM (~400мл), промивали (H₂O, насиченим розчином солі), сушили (Na₂SO₄) і концентрували при зниженому тиску. Очищення неочищеної речовини флеш-хроматографією на силікагелі (картридж 50г, суміш 10:1-8:1-7:1-6:1 гексани:EtOAc) давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 7,51 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,26 (д, J=4,8Гц, 1H), 3,75 (квінтет, J=1,2Гц, 8,4Гц, 1H), 2,62-2,42 (м, 4H), 2,32-1,98 (м, 2H). МС (ES⁺): m/z 334,0 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,38хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

8-Хлор-3-циклобутилімідазо[1,5-а]піразин

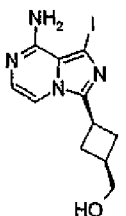


Одержували відповідно до описаних методик (8-хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин).
(3-Хлорпіразин-2-ілметил)амід циклобутанкарбонової кислоти



Одержували відповідно до методик, описаних для (3-хлорпіразин-2-ілметил)аміду 3-метиленциклобутанкарбонової кислоти.

[3-(8-Аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанол

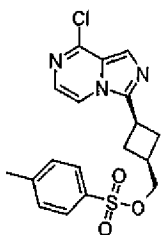


У реактор Парра додавали цис-3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат (1,00г, 1,95ммоль) і i-PrOH (30мл). Газоподібний аміак барботували в отриману суміш протягом 5хв. при -78°C. Реактор закривали і нагрівали при 110°C протягом 60 годин при перемішуванні. Після охолодження до -78°C реактор відкривали (після зниження тиску), і реакційну суміш переносили в колбу. i-PrOH видаляли і залишок розчиняли в 40мл (1:1) суміші 4н HCl (водна) і EtOAc при нагріванні. Шари розділяли і водну фазу обережно підлюговували твердим KOH до pH=>11 при 0°C. Кристали, які утворилися під час підлюговування, збирали фільтруванням, промивали водою (3мл×3), сушили з одержанням бажаної сполуки.

¹H ЯМР (ДМС-d₆, 400МГц) δ 2,02-2,09 (м, 2H), 2,34-2,46 (м, 3H), 3,31-3,37 (м, 2H), 3,64-3,73 (м, 1H), 4,52 (т, J=5,2Гц, 1H), 6,53 (ушир.с, 2H), 6,95 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,6Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 344,96; ВЕРХ: t_R=1,52хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

цис-3-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонат і транс-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонат одержували в такий спосіб: до розчину [3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанолу (суміш ~5:1 цис- і транс-ізомерів, забруднених невідомою кількістю циклооктан-1,5-діолу з попередньої реакції, 118,8мг, 0,5ммоль) і п-толуолсульфонового ангідриду (244,8мг, 0,75ммоль) у дихлорметані (2,0мл) додавали i-Pr₂NEt (0,26мл, 1,5ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Розчинники видаляли і залишок очищали хроматографією на силікагелі (суміш гексани/EtOAc: від 4/1 до 1/1) з одержанням відповідних цис- і транс-сполук, зазначених у заголовку.

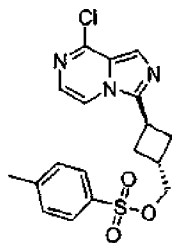
цис-3-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонат



¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,25-2,34 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,56-2,63 (м, 2H), 2,77-2,86 (м, 1H), 3,66-3,75 (м, 1H), 4,06 (д, J=6,4Гц, 2H), 7,30 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8Гц, 2H), 7,52 (дд, J=0,8, 5,2Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,77 (д, J=8,8Гц, 2H). МС (ES⁺): m/z 392,06 (M⁺, ³⁵Cl), 394,01 (M⁺, ³⁷Cl). ВЕРХ: t_R=3,32хв. (OpenLynx,

полярний_5хв.).

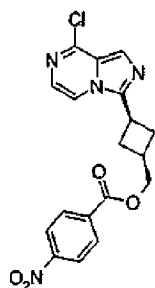
транс-3-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонат



¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,36-2,43 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,62-2,69 (м, 2H), 2,79-2,87 (м, 1H), 3,77-3,83 (м, 1H), 4,18 (д, J=5,6Гц, 2H), 7,32 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,0Гц, 2H), 7,45 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,0Гц, 2H). МС (ES⁺): m/z 392,06 (MH⁺, ³⁵Cl), 394,01 (MH⁺, ³⁷Cl). ВЕРХ: t_R=3,38хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

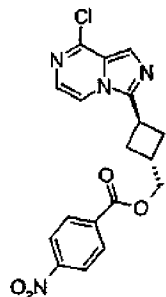
цис-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат і транс-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат одержували відповідно до загальної процедури одержання цис-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату і транс-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату, за винятком того, що застосовували 4-нітробензоїлхлорид замість п-толуолсульфонового ангідриду.

цис-3-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат



¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,51-2,59 (м, 2H), 2,68-2,75 (м, 2H), 2,92-3,02 (м, 1H), 3,73-3,82 (м, 1H), 4,43 (д, J=6,0Гц, 2H), 7,32 (дд, J=0,8, 5,2Гц, 1H), 7,52 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 8,24 (д, J=8,8Гц, 2H), 8,29 (д, J=8,8Гц, 2H). МС (ES⁺): m/z 387,00 (MH⁺, ³⁵Cl), 389,02 (MH⁺, ³⁷Cl). ВЕРХ: t_R=3,42хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

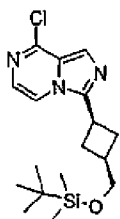
транс-3-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат



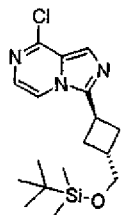
¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,46-2,53 (м, 2H), 2,74-2,81 (м, 2H), 3,02-3,12 (м, 1H), 3,88-3,93 (м, 1H), 4,56 (д, J=7,2Гц, 2H), 7,33 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,48 (дд, J=0,8, 5,2Гц, 1H), 7,85 (д, J=0,8Гц, 1H), 8,24 (д, J=9,2Гц, 2H), 8,28 (д, J=9,2Гц, 2H). МС (ES⁺): m/z 387,00 (MH⁺, ³⁵Cl), 389,02 (MH⁺, ³⁷Cl); ВЕРХ: t_R=3,45хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

цис-3-[3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлорімідазо[1,5-а]піразин і транс-3-[3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлорімідазо[1,5-а]піразин одержували відповідно до загальної процедури одержання цис-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату і транс-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату, за винятком того, що застосовували трет-бутилхлордиметилсилан замість п-толуолсульфонового ангідриду.

цис-3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлорімідазо[1,5-а]піразин



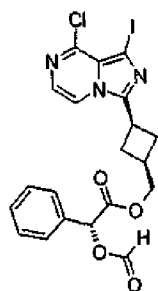
¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 0,05 (с, 6H), 0,88 (с, 9H), 2,30-2,39 (м, 2H), 2,49-2,57 (м, 2H), 2,61-2,67 (м, 1H), 3,63 (д, J=5,6Гц, 2H), 3,67-3,72 (м, 1H), 7,29 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,60 (дд, J=0,8, 4,8Гц, 1H), 7,79 (д, J=1,2Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 352,14 (МН⁺, ³⁵Cl), 354,12 (МН⁺, ³⁷Cl). ВЕРХ: t_R=4,34хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).
транс-3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлорімідазо[1,5-а]піразин



¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 0,09 (с, 6H), 0,94 (с, 9H), 2,17-2,43 (м, 2H), 2,59-2,71 (м, 3H), 3,75 (д, J=4,8Гц, 2H), 3,80-3,86 (м, 1H), 7,29 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,45 (дд, J=1,2, 5,2Гц, 1H), 7,82 (д, J=0,8Гц, 1H). МС (ES⁺): m/z 352,14 (МН⁺, ³⁵Cl), 354,12 (МН⁺, ³⁷Cl). ВЕРХ: t_R=4,41хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

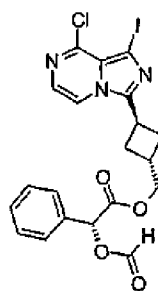
цис-3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-(R)-формілоксибенілацетат і транс-3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-(R)-формілоксибенілацетат: до розчину [3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанолу (суміш ~5:1 цис- і транс-ізомерів, 109,1мг, 0,3ммоль) і (R)-О-формілманделоилхлориду (71,5мг, 0,36ммоль) у дихлорметані (1,0мл) додавали i-Pr₂NEt (0,16мл, 0,9ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Розчинники видаляли і залишок очищали хроматографією на силікагелі (суміш гексани/EtOAc: від 4/1 до 1/1) з одержанням відповідних цис- і транс-сполук, зазначених у заголовку.

цис-3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-(R)-формілоксибенілацетат



¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,18-2,26 (м, 1H), 2,31-2,38 (м, 1H), 2,40-2,53 (м, 2H), 2,67-2,76 (м, 1H), 3,53-3,60 (м, 1H), 4,18 (дд, J=4,0, 6,4Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 7,28 (д, J=4,8Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 3H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,46 (д, J=4,8Гц, 1H), 8,20 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 525,84 (МН⁺, ³⁵Cl), 527,87 (МН⁺, ³⁷Cl). ВЕРХ: t_R=3,58хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

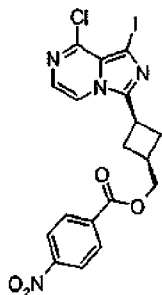
транс-3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-(R)-формілоксибенілацетат



¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,18-2,28 (м, 2H), 2,56-2,67 (м, 2H), 2,67-2,81 (м, 1H), 3,58-3,64 (м, 1H), 4,33 (дкв, J=5,2, 10,8Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 7,28 (д, J=5,2Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 4H), 7,50-7,53 (м, 2H), 8,23 (с, 1H). МС (ES⁺): m/z 525,84 (МН⁺, ³⁵Cl), 527,87 (МН⁺, ³⁷Cl); ВЕРХ: t_R=3,69хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

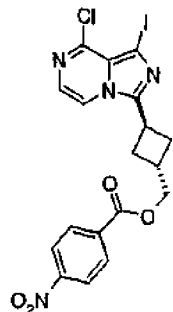
цис-3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат і транс-3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат одержували відповідно до загальної процедури одержання цис-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату і транс-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату, за винятком того, що застосовували 4-нітробензоїлхлорид замість п-толуолсульфонового ангідриду.

цис-3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат



^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,56-2,70 (м, 4H), 2,92-2,99 (м, 1H), 3,67-3,74 (м, 1H), 4,40 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 2H), 7,31 (д, $J=4,4\text{Гц}$, 1H), 7,55 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 8,28 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 8,36 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H). МС (ES^+ : m/z 512,85 (MH^+ , ^{35}Cl), 514,84 (MH^+ , ^{37}Cl); ВЕРХ: $t_R=3,81\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

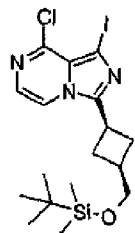
транс-3-(8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметил-4-нітробензоат



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 2,43-2,50 (м, 2H), 2,74-2,81 (м, 2H), 3,00-3,08 (м, 1H), 3,81-3,88 (м, 1H), 4,54 (д, $J=6,8\text{Гц}$, 2H), 7,31 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,50 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 1H), 8,23 (д, $J=8,8\text{Гц}$, 2H), 8,31 (д, $J=9,2\text{Гц}$, 2H). МС (ES^+): m/z 512,84 (MH^+ , ^{35}Cl), 514,85 (MH^+ , ^{37}Cl); ВЕРХ: $t_R=3,84\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

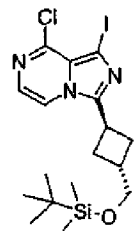
цис-3-[3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин і транс-3-[3-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин одержували відповідно до загальної процедури одержання для цис-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату і транс-3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутилметилтолуол-4-сульфонату, за винятком того, що застосовували трет-бутилхлордиметилсилан замість п-толуолсульфонового ангідриду.

цис-3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин



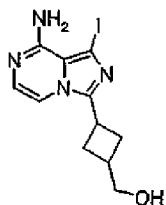
^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 0,05 (с, 6H), 0,88 (с, 9H), 2,31-2,38 (м, 2H), 2,46-2,53 (м, 2H), 2,59-2,65 (м, 1H), 3,61 (д, $J=5,2\text{Гц}$, 2H), 3,60-3,66 (м, 1H), 7,27 (д, $J=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,62 (дд, $J=0,8$, 4,8Гц, 1H). МС (ES^+): m/z 477,96 (MH^+ , ^{35}Cl). ВЕРХ: $t_R=4,21\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

транс-3-[3-(трет-Бутилдиметилсиланілоксиметил)циклобутил]-8-хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин



^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц) δ 0,09 (с, 6H), 0,94 (с, 9H), 2,36-2,40 (м, 2H), 2,58-2,63 (м, 3H), 3,73 (д, $J=4,4\text{Гц}$, 2H), 3,72-3,78 (м, 1H), 7,27 (д, $J=0,8$, 4,8Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=0,8$, 5,2Гц, 1H). МС (ES^+): m/z 477,93 (MH^+ , ^{35}Cl), 479,96 (MH^+ , ^{37}Cl); ВЕРХ: $t_R=3,77\text{хв}$. (OpenLynx, полярний_5хв.).

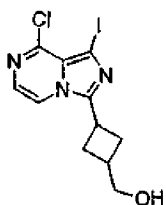
[3-(8-Аміно-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанол



[3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанол (6,9г) в i-PrOH (200мл) насичували $\text{NH}_3(\text{r})$, повільно пропускаючи потік аміаку протягом 10хв. при -20°C , і потім нагрівали в реакторі під тиском Парра при 110°C протягом 2 днів. Реакційну суміш потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через фільтр із пористого скла, залишок твердої речовини і апарат Парра декілька разів промивали i-PrOH. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням жовтогарячої твердої речовини (7,9г), що усе ще містить NH_4Cl . Речовину переносили в киплячий зі зворотним холодильником MeCN (250мл) і фільтрували гарячим. Стадію повторювали з іншою порцією гарячого MeCN (200мл). Об'єднані MeCN фільтрати концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтогарячої твердої речовини; ВЕРХ: (полярний_5хв.) 0,53 і 1,51хв.

МС (ES+): 345,1 (100, $\text{M}^+ + 1$); ^1H ЯМР (400МГц, DMSO-d_6) δ 7,50 (д, $\text{J}=5,2\text{Гц}$, 1H), 7,44 (д, $\text{J}=5,2\text{Гц}$, 0,27H, неосновний ізомер), 6,95 (д, $\text{J}=5,2\text{Гц}$, 1,29H, що перекривається з неосновним ізомером) 6,63 (ушир., 2H), 4,61 (т, $\text{J}=5,2\text{Гц}$, 0,27H, неосновний ізомер), 4,52 (т, $\text{J}=5,2\text{Гц}$, 1H), 3,69 (квінтет, $\text{J}=5,6\text{Гц}$, 0,32H, неосновний ізомер), 3,54 (квінтет, $\text{J}=5,6\text{Гц}$, 1H), 2,52-2,25 (м, 4H), 2,10-2,00 (м, 1H).

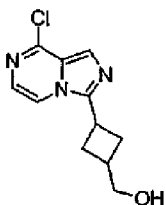
[3-(8-Хлор-1-йодімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанол



До розчину NIS (6,31г, 28,0ммоль) у безводного ДМФА (100мл) в атмосфері Ar додавали безводний [3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанол (6,67г), розчинений у безводний ДМФА (30мл). Колбу, що містить [3-(8-хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанол, промивали іншою порцією безводного ДМФА (20мл) і змив додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш нагрівали до 60°C (кімнатна температура $\rightarrow 60^\circ\text{C}$ ~30хв.) і перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Суміш потім охолоджували до кімнатної температури, розподіляли між 1М водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (60мл), насиченим розчином солі (60мл) і DCM (160мл). Водний шар екстрагували DCM (3x100мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), концентрували при зниженому тиску і очищали флеш-хроматографією на SiO_2 (0-8% MeOH в DCM) з одержанням речовини, гомогенізованої УФ, як по даних ТШХ, так і по даних ВЕРХ, що усе ще містить ДМФА. Речовину розчиняли в DCM (200мл) і промивали водою (3x40мл), сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

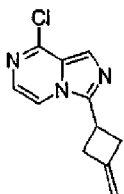
ВЕРХ (полярний_5хв.) 2,52хв.; МС (ES+): m/z (rel. int.) 364,0 (100, $\text{M}^+ + 1$); ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 7,59 (д, $\text{J}=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,49 (д, $\text{J}=4,8\text{Гц}$, 0,22H, неосновний ізомер), 7,29 (д, $\text{J}=4,8\text{Гц}$, 1H), 7,28 (д, $\text{J}=5,2\text{Гц}$, 0,23H, неосновний ізомер), 3,83-3,80 (м, 0,7H), 3,72-3,62 (м, 3H), 2,75-2,55 (м, 4H), 2,42-2,32 (м, 1-2H).

[3-(8-Хлорімідазо[1,5-а]піразин-3-іл)циклобутил]метанол



До розчину 8-хлор-3-(3-метиленициклобутил)імідазо[1,5-а]піразину (4,48г, 20,4ммоль) у безводному ТГФ (255мл) при -78°C в атмосфері Ar додавали по краплях 9-BBN (61,2мл, 0,5М у ТГФ, 30,6ммоль) протягом 8хв. (суспензія). Охолоджувальну баню заміняли сумішшю лід- H_2O і реакційній суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Після перемішування протягом 17 годин додавали H_2O (100мл) з наступним додаванням через ~5хв. $\text{NaBO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12,2г, 122,3ммоль) однією порцією. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин і потім фільтрували через целіт. Целіт і залишок тверді речовини промивали DCM і EtOAc. Фільтрат концентрували при зниженому тиску з одержанням водного розчину, що насичували NaCl і екстрагували EtOAc (3x). Екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували при зниженому тиску з одержанням світло-жовтого масла, що очищали флеш-хроматографією на SiO_2 (суміш 9:1 DCM:MeOH) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла. ВЕРХ: t_R (кервана МС ВЕРХ, полярний_7хв) 2,52хв ; МС (ES+): 238,0. Додавання може бути здійснене при 0°C . Після зміни охолоджувальних бань суспензія швидко освітлюється. Кінцевий продукт містив 1,5-цис-октандіол, що є похідним 9-BBN. Як приблизно визначено на основі ^1H ЯМР, цільовий продукт становить 66% і побічний продукт 33%. Неочищений продукт використовували на наступній стадії неочищеним, стереоселективність продукту становила 4-5:1, судячи з ^1H -ЯМР.

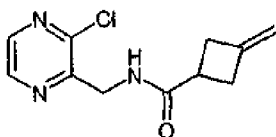
(8-Хлор-3-(3-метиленциклобутил)імідазо[1,5-а]піразин)



(3-Хлор-піразин-2-ілметил)амід 3-метиленциклобутанкарбонової кислоти (52,1г, 219,2ммоль) розчиняли в 1,0л безводного MeCN. Потім додавали ДМФА (1,0мл) і POCl₃ (100мл, 1,09ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 55°C протягом 30хв. із повільним барботуванням реакційної суміші N₂. Реакційну суміш потім концентрували у вакуумі, підługовуючи холодним 2,0М NH₃ в IPA з CH₂Cl₂. Суміш IPA/CH₂Cl₂ концентрували у вакуумі, солі розчиняли в мінімальній кількості води і екстрагували CH₂Cl₂ (4×). Органічні шари об'єднували і промивали насиченим NaHCO₃ (1×), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі [елююючи сумішшю 2:1 Нех: EtOAc] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 3,24-3,30 (4H, м), 3,78-3,85 (1H, м), 4,89-4,94 (2H, м), 7,33 (1H, д, J=4,99Гц), 7,53 (1H, д, J=5,09Гц), 7,82 (1H, с). МС (ES+): m/z 220,28/222,30 (100/80) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,87хв. (OpenLynx, полярний_5хв.).

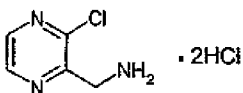
(3-Хлорпіразин-2-ілметил)амід 3-метиленциклобутанкарбонової кислоти



С-(3-хлорпіразин-2-іл)метиламін біс-НCl (1,0г, 4,62ммоль), N-етил-N'-(3-диметиламінопропіл)карбодіілід (EDC) (1,31г, 6,47ммоль, 1,4екв.), 4-диметиламінопіридин (DMAP) (0,141г, 1,15ммоль, 0,25екв.) і діізопропілетиламін (DIPEA) (2,42мл, 1,79г, 13,9ммоль, 3,0екв.) розчиняли в безводному CH₂Cl₂ (25мл). До отриманого розчину додавали в атмосфері N₂ розчин 3-метиленциклобутанкарбонової кислоти (0,622г, 5,54ммоль, 1,2екв.) у безводному CH₂Cl₂ (25мл) і реакційну суміш залишали перемішуватися протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали водою (2×), NaHCO₃ (1×), водою (1×) і насиченим розчином солі (1×), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання сумішшю EtOAc: Нех 10%→20%→40%→70%] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Додатково, зазначена в заголовку сполука може бути отримана в такий спосіб: 1,1'-Карбонілдіімідазол (CDI) (0,824г, 5,08ммоль, 1,1екв.) і 3-метиленциклобутанкарбонову кислоту (0,570г, 5,08ммоль, 1,1екв.) розчиняли в безводному ТГФ (12мл) і залишали перемішуватися при 60°C протягом 2 годин. Розчин біс-НCl С-(3-хлорпіразин-2-іл)метиламіну (1,0г, 4,62ммоль) і діізопропілетиламіну (DIPEA) (2,42мл, 1,79г, 13,9ммоль, 3,0екв.) у безводному CH₂Cl₂ (13мл) додавали до кислотної суміші і реакційну суміш залишали перемішуватися при 60°C, в атмосфері N₂ протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали NaHCO₃ (2×) і насиченим розчином солі (1×), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла. Неочищену речовину очищали хроматографією на силікагелі [Jones Flashmaster, картридж 20г/70мл, елюювання сумішшю EtOAc:Нех 10%→20%→40%→70%] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400МГц) δ 2,86-2,96 (м, 2H), 3,03-3,19 (м, 3H), 4,72 (дд, J=4,4, 0,8Гц, 2H), 4,79-4,84 (м, 2H), 6,78 (с, -NH), 8,32-8,34 (м, 1H), 8,46 (д, J=2,8Гц, 1H). МС (ES+): m/z 238,19 (90) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=2,67хв. (OpenLynx, полярний_7хв.).

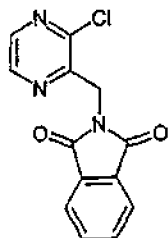
Біс-гідрохлорид С-(3-хлорпіразин-2-іл)метиламіну



Розчин 2-(3-хлорпіразин-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діону (10,0г, 36,5ммоль) у безводному CH₂Cl₂ (200мл) навантажували гіdraзином (2,87мл, 2,93г, 91,3ммоль, 2,5екв.) при кімнатній температурі, в атмосфері N₂. Через 2,5 годин, додавали MeOH (300мл) і реакційну суміш нагрівали доти, поки розчин не стане гомогенним. Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом 19 годин. Білий осад, що утворився, (побічний продукт, 2,3-дигідрофталазин-1,4-діон) відфільтровували і промивали декілька разів простим ефіром. Чистий фільтрат концентрували у вакуумі, концентрат розчиняли в EtOAc і знову фільтрували для видалення білого осаду. Весь розчинник видаляли з одержанням жовтого масла, що розчиняли в EtOAc і простому ефірі і навантажували HCl (газ). Зазначена в заголовку сполука, блідо-жовта тверда речовина, негайно осаджувалася. Зазначену в заголовку сполуку сушили в сушильній шафі при 40°C протягом 72 годин з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді темно-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 4,55 (2H, с), 8,27 (1H, д, J=2,52Гц), 8,54 (1H, д, J=2,56Гц). МС (ES+): m/z

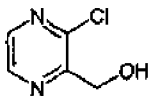
143,96/145,96 (100/60) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=0,41хв. (OpenLynx, полярний_7хв.).
2-(3-Хлорпіразин-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діон



До розчину (3-хлорпіразин-2-іл)метанолу (47г, 0,33 моль), ізоіндол-1,3-діону (58,3г, 0,396моль, 1,2екв.) і трифенілфосфіну (89,7г, 0,396 моль, 1,2екв.) у безводному ТГФ (1,5л) по краплях додавали DIAD (80,2г, 0,396 моль, 77,1мл, 1,2екв.) при кімнатній температурі в атмосфері N₂, будучи впевненими, що внутрішня температура не перевищує 40°C. Неочищену речовину адсорбували на силікагелі, наносячи безводною, і очищали хроматографією на силікагелі [колонка 6"×16", 2,75кг силікагелю, елюювання сумішшю Hex:CH₂Cl₂ 1:1→чистий CH₂Cl₂→MeCN:CH₂Cl₂ 2→10%]. Отримані фракції об'єднували і концентрували у вакуумі. Залишок ретельно розчиняли в гарячому CH₂Cl₂ (500мл), потім додавали i-PrOH, і біла кристалічна тверда речовина починала випадати з розчину. Тверду речовину відфільтровували, промивали i-PrOH і сушили в сушильній шафі для видалення всіх слідів розчинника з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 5,10 (с, 1H), 7,75-7,80 (м, 2H), 7,89-7,94 (м, 2H), 8,26 (1H, д, J=2,45Гц), 8,31 (1H, д, J=2,49Гц). МС (ES⁺): m/z 274,21/276,19 (100/50) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=3,35хв. (OpenLynx, неполярний_7хв.).

(3-Хлорпіразин-2-іл)метанол



До розчину 2,2,6,6-тетраметилпіперидину (TMP) (43,8мл, 36,4г, 0,258моль, 1,18екв.) у безводному ТГФ (600мл), охолодженому до -78°C, безпосередньо додавали 2,5М n-BuLi у гексанах (110,9мл, 0,277моль, 1,27екв.). Розчину давали нагрітися до 0°C протягом 20хв., потім реакційну суміш знову охолоджували до -78°C. Розчин хлорпіразину (19,2мл, 25,0г, 0,218моль) у ТГФ (50мл) додавали по краплях протягом 10хв.; спостерігали зміну фарбування від світло-жовтого до темно-коричневого. Реакційну суміш залишали взаємодіяти при температурі від -78°C до -70°C протягом 10хв. Повільно протягом 12хв. додавали розчин ДМФА (42,0мл, 39,9г, 0,546моль, 2,5екв.) у ТГФ (50мл). Температуру підтримували від -78°C до -70°C протягом 2 годин. Реакцію гасили MeOH (400мл) при -78°C і навантажували NaBH₄ (16,5г, 0,437моль, 2,0екв.) при 0°C протягом 2 годин. Розчинник частково видаляли у вакуумі, до масла додавали додатковий CH₂Cl₂ (200мл) і реакційну суміш гасили 2н HCl (900мл) до нейтрального pH. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (4×) і EtOAc (2×). Органічні шари об'єднували, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної чорної рідини. Неочищену речовину адсорбували на силікагелі (для безводного нанесення) і очищали хроматографією на силікагелі [2кг силікагелю, елюювання сумішшю MeCN:CH₂Cl₂ 2%→5%→10%] з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді темно-коричневого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃) δ 4,86 (2H, с), 8,36 (1H, д, J=4,35Гц), 8,51 (1H, д, J=2,56Гц). МС (ES⁺): m/z 144,93 (100) [M⁺]; ВЕРХ: t_R=1,60хв. (OpenLynx, полярний_7хв.).