



УКРАЇНА

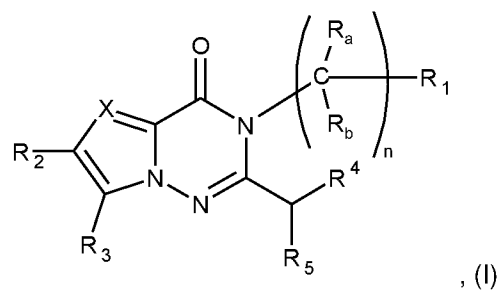
(19) **UA** (11) **111197** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)**C07D 473/34** (2006.01)**C07D 487/04** (2006.01)**A61K 31/4985** (2006.01)**A61K 31/437** (2006.01)**A61P 35/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2013 13706	(72) Винахідник(и):	Берналь Анчуела Франсіско Хав'єр (ES), Карраскаль Р'єра Марта (ES), Катурла Хавалоес Хуан Франсіско (ES), Грасія Феррер Хорді (ES), Матасса Віктор Хуліо (GB/ES), Террікабрас Беларт Емма (ES), Тальтавуль Моль Хоан (ES), Ерра Сола Монтсеррат (ES)
(22) Дата подання заявки:	26.04.2012	(73) Власник(и):	АЛМІРАЛЛ, С.А., Ronda del General Mitre, 151, E-08022 Barcelona, Spain (ES)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.04.2016	(74) Представник:	Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11382124.3, 61/502,550	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	MCNEILL HELEN ET AL, "When pathways collide: collaboration and connivance among signalling proteins in development", NATURE REVIEWS MOLECULAR CELL BIOLOGY, NATURE PUBLISHING, GB, 01.06.2010, vol. 11, no. 6, page 404 - 413 WO 2010/111432 A1(CALISTOGA PHARMACEUTICALS INC [US]; EVARTS JERRY B [US]; ULRICH ROGER), 30.09.2010 WO 03/035075 A1 (ICOS CORP [US]), 01.05.2003 WO 2007/023186 A1 (APPLIED RESEARCH SYSTEMS [NL]; GAILLARD PASCALE [FR]; QUATTROPANI ANNA), 01.03.2007 KIM K. S. ET AL., "Synthesis and SAR of pyrrolotriazine-4-one based Eg5 inhibitors", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, 01.08.2006, vol. 16, no. 15, page 3937 - 3942
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.04.2011, 29.06.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2014, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.04.2016, Бюл.№ 7		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2012/057671, 26.04.2012		

(54) ПОХІДНІ ПІРОЛОТРИАЗИНОНУ ЯК ІНГІБІТОРИ РІЗК**(57) Реферат:**

В заявці описані нові похідні піролотриазинону, що мають хімічну структуру, яка описується формулою (I)

UA 111197 C2



а також спосіб їх одержання, фармацевтичні композиції, що їх містять, та їх застосування для лікування як інгібіторів фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K).

При активації клітин у відповідь на позаклітинні стимули ініціюються внутрішньоклітинні каскади передачі сигналів, включаючи регуляцію вторинних месенджерів, які зрештою викликають відповідь клітини на стимули. Фосфоінозитид-3-кінази (PI3K) входять до числа ферментів, що приймають участь в ранніх проявах сигналів у відповідь на велику кількість стимулів різного типу. PI3K фосфорилує 3-гідроксигрупу інозитного кільця фосфатидилінозиту (PtdIns), PtdIns-4-фосфату (PtdIns4P) і PtdIns-4,5-біфосфату (PtdIns(4,5)P₂). 3-Фосфоінозитиди, що утворилися, опосередковують належну локалізацію і наступну активацію цілого ряду розташованих в прямому напрямку ефекторних білків, які зв'язуються з ліпідами за допомогою конкретних послідовностей для зв'язування ліпідів, таких як гомологічний плекстрину (PH) домен (Vanhaesebroeck B, 2010, Nat Rev Mol Cell Biol 5:11381-6).

Сімейство PI3K підрозділяється на 3 різні класи (PI3K класу I, класу II і класу III), які розрізняються за перевагою щодо субстрату і структурними характеристиками.

Найкраще вивчені PI3K класу I, що мають перевагу щодо субстрату PtdIns-(4,5)P₂. Цей клас включає 4 різні ізоформи, які спочатку додатково підрозділяли на ізоформи класу IA (p110a, p110b, p110d), що зв'язуються з регуляторною субодиницею типу p85, і класу IB (p110g), які регулюються субодиницями p101 і p87. Тоді як ізоформи p110a (PI3Kα або PI3K_α) і p110b (PI3Kβ або PI3K_β) експресуються повсюдно, p110g (PI3Kγ або PI3K_γ) і, зокрема, p110d (PI3Kδ або PI3K_δ), мають більш обмежені характеристики експресії і, очевидно, відіграють головну роль в лейкоцитах (Kok K, Trends Biochem Science 34:115-127, 2009).

І PI3Kδ, і PI3Kγ беруть участь в активації імунних клітин у відповідь на велику кількість різного роду стимулів. Показано, що фармакологічне інгібування або генетична недостача активної p110d пригнічують проліферацію Т-клітин і продукування цитокіну *in vitro* у відповідь на різні стимули, такі як антитіла до CD3, антитіла до CD3/CD28, суперантиген або антиген (Ji H, Blood 2007; Okkenhaug K, Science 2002; Garcon F, 2009; Soond DR, Blood 2010; Herman SEM, Blood June 3, 2010; William O, Chemistry & Biology 17, 2010), і пригнічують індукване конканаваліном А та антитілами до CD3 продукування цитокіну, а також антиген-залежне утримування в тканинах *in vivo* (Soond DR, Blood 2010; Jarmin SJ, JCI 2008). Крім того, функція В-клітин критичним чином залежить від функціональної активності PI3Kδ, про що свідчить пригнічення проліферації В-клітин і виділення цитокіну *in vitro* у відповідь на антитіла до IgM (Bilancio A, Blood 107, 2006), агоністи Toll-подібного рецептора, такі як LPS (ліпополісахарид) і олігодезоксинуклеотиди (Dil N, Mol Immunol 46, 2009), або порушення здатності до стимуляції антиген-специфічних Т-клітин (Al-Alwan M, JI 2007) за відсутності функціональної p110d або фармакологічного інгібування. В дослідженнях *in vivo* у мишей з дефіцитом PI3Kγ при імунізації виявляється пригнічення продукування антитіл (Garcon F, 2009; Durand CA, JI 2009). В інших дослідженнях продемонстрована важлива роль PI3Kδ в пригніченні апоптозу Т-клітин і диференціації TH17 (Haylock-Jacobs S, J. Autoimmun 2010).

Крім того, в клітинах мишей з дезактивованою PI3Kδ або при фармакологічному інгібуванні PI3Kδ послаблюється дегрануляція мастоцитів (Ali K, Nature 431:1007-1011, 2004; Ali K, Journal of Immunology 180:2538-2544, 2008), і при фармакологічному інгібуванні PI3Kδ пригнічується активація базофілів за допомогою рецептора Fcε (Lannutti BJ, Blood Oct. 2010).

З точки зору функції нейтрофілів дані дослідження міграції під агарозою свідчать про те, що інгібування PI3Kδ пригнічує міграцію нейтрофілів мишей до fMLP внаслідок пригнічення поляризації клітин і спрямованого руху (Sadhu C, JI 170, 2003), і у нейтрофілів мишей з дефіцитом PI3Kδ або нейтрофілів, оброблених інгібітором, спостерігається невелике (25%) зниження хемотаксису по відношенню до LTB₄ *in vitro*, тоді як *in vivo* накопичення в легенях у відповідь на LPS зменшується більш ніж на 80%, що вказує на те, що PI3Kδ відіграє важливу роль в клітинах ендотелію, сприяючи трансендотеліальній міграції PMN (поліморфноядерний нейтрофіл) (Puri KD, Blood 103, 2004). Крім того, викликана TNF інфільтрація нейтрофілів в повітряну кишеню у мишей і виділення еластази частково пригнічується за допомогою селективного інгібітору PI3Kδ (Sadhu C, Biochem Biophys Res Comm 308, 2003). Крім того, опосередковуваний за допомогою TNF праймінг окисного бурсту за допомогою нейтрофілів людини залежить від активності PI3Kδ (Condliffe AM, Blood 106, 2005).

На відміну від PI3Kδ, яка відіграє центральну роль в активації лімфоцитів, PI3Kγ, очевидно, головним чином впливає на хемотаксис різних імунних клітин, індукований різними медіаторами і хемокінами (Martin AL, JI 180, 2008; Thomas MS, J Leukoc Biol 84, 2008; Jarmin SJ, JCI 2008; Matthew T, Immunology 126, 2008), а також на дегрануляцію і окисний бурст природних імунних клітин, індукований опосередковуваними за допомогою GPCR стимулами, такими як fMLP, IL-8 або C5a (Condliffe AM, Blood 106, 2005; Yum HK, JI 167, 2001; Pinho V, JI 179, 2007).

Наведені вище дані свідчать про те, що селективне фармакологічне інгібування PI3Kδ або спільне фармакологічне інгібування PI3Kδ/PI3Kγ являє собою перспективний підхід для

лікування різних захворювань, таких як респіраторні захворювання (астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз), алергічні захворювання (алергічний риніт), запальні або аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, злоякісна міастенія, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, синдром Шегрена, аутоімунна гемолітична анемія, діабет типу I, псоріаз, акродерматит, ангіодерміт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзема, акне, хронічна кропивниця, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, бульозний пемфігоїд, склеродермія, дерматоміозит і т.п.), серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль (такий як біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом або остеоартритом, біль в попереку, загальний запальний біль, запальний невропатичний біль, невралгія трійчастого нерва або центральний біль), а також відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини (такі як рак підшлункової залози; рак сечового міхура; колоректальний рак; рак молочної залози; рак передміхурової залози; рак нирки; гепатоцелюлярний рак; рак легень; рак яєчників; рак шийки матки; рак шлунка; рак стравоходу; рак голови і шиї; недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень; меланома; нейроендокринні ракові захворювання; ракові захворювання центральної нервової системи; пухлини головного мозку; рак кістки; саркома м'якої тканини; хронічний лімфолейкоз, В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, неходжкінська лімфома, В-клітинна лімфома, гострий мієлолейкоз; шкірна Т-клітинна лімфома, передракові і злоякісні патологічні стани шкіри, включаючи, але не обмежуючись лише ними, базально-клітинну карциному (БКК), плоскоклітинну карциному (ПКК) або старечий кератоз (СК)).

Є значна кількість експериментальних даних, що підтверджують цю точку зору. У моделях на гризунах для алергічного запалення легень генетична або фармакологічна дезактивація PI3Kd або подвійне інгібування PI3Kd/g зменшує приплив клітин, утворення слизу, продукування цитокіну і гіперреактивність дихальних шляхів (Nashed et al. 2007, Eur J Immunol 37:416; Lee et al. 2006, FASEB J 20:455 & Lee KS et al. 2006, J Allergy Clin Immunol 118:403; Doukas J, JPET 2009;328:758; Par SJ, ERJ 2010). Крім того, шляхом інгібування PI3Kd блокується викликана за допомогою LPS інфільтрація легень нейтрофілами (Puri KD, Blood 2004;103:3448) і за допомогою подвійного інгібітору PI3Kd/g послаблюється запалення, викликане за допомогою LPS або впливом тютюнового диму (Doukas J, JPET 2009;328:758). Крім того, PI3Kd, очевидно, бере участь у зниженні чутливості до лікування кортикостероїдами при окисному стресі та хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ). Це припущення засновано на даних про те, що викликане тютюновим димом запалення реагує на лікування будезонідом, тоді як у мишей дикого типу або мишей з дефіцитом PI3Kg розвивається стійкість до лікування кортикостероїдами (Marwick JA, JRCCM 179:542-548, 2009). Аналогічні результати отримані з використанням селективного інгібітору PI3Kd (To Y, AJRCCM 182:897-904, 2010). Крім того, виникнення стійкості до кортикостероїдів при окисному стресі *in vitro* попереджається шляхом інгібування PI3Kd (To Y, AJRCCM 2010). У страждаючих на ХОЗЛ пацієнтів в макрофагах легень посилено експресування PI3Kd і фосфорилювання його розташованого в прямому напрямку ефектора Akt, і неселективне інгібування PI3K або селективне інгібування PI3Kd відновлює порушений інгібуючий вплив дексаметазону в PBMC (моноклеарні клітини периферичної крові) страждаючих на ХОЗЛ пацієнтів (To Y, AJRCCM 182:897-904, 2010; Marwick JA, JACI 125:1146-53, 2010).

Крім того, в моделі для контактної гіперчутливості показана ефективність інгібування PI3Kd (Soond DR, Blood Jan 2010). В моделі для експериментального аутоімунного енцефаломієліту дефіцит PI3Kd або фармакологічне інгібування PI3Kd приводить до послаблення активації і функції Т-клітин та зменшення кількості Т-клітин в ЦНС (центральної нервової системи), що свідчить про корисний лікувальний вплив інгібітору PI3Kd при розсіяному склерозі та інших опосередковуваних за допомогою Th17 аутоімунних захворюваннях (Haylock-Jacobs S, J. Autoimmun 2010). З цим узгоджується той факт, що генетична недостача або фармакологічне інгібування PI3Kd зменшує ерозію суглобів в моделі на мишах для запального артриту (Randis TM, Eur J Immunol 38, 2008).

При метаболічних захворюваннях надекспресування PI3Kd, очевидно, викликає надмірне скорочення судин і інгібування PI3Kd нормалізує відповідь, що проявляється в скороченні судин, в моделі на мишах для діабету типу I, що свідчить про те, що блокування PI3Kd може

виявитися ефективним при лікуванні порушення функції судин у страждаючих на діабет пацієнтів (Pinho JF, Br. J. Pharmacol 161, 2010).

Також є значна кількість експериментальних даних, що свідчать про те, що генетична або фармакологічна дезактивація PI3Kd або спільне інгібування PI3Kd/g є ефективними для лікування ракових захворювань, включаючи, але не обмежуючись лише ними, лейкози, такі як хронічний лімфолейкоз, В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, неходжкінська лімфома, В-клітинна лімфома, гострий мієлолейкоз, мієлодиспластичний синдром або мієлопроліферативні захворювання. У зв'язку з цим показано, що селективний інгібітор PI3Kd CAL-101 виявляє антипроліферативний вплив на різні пухлинні клітини *in vitro* та є ефективним для страждаючих на рак пацієнтів з порушеною регуляцією активності PI3Kd, таких як страждаючі на хронічний лімфолейкоз (Hermann SE, Blood 116:2078-88, 2010; Lannutti BJ, Blood Oct. 2010).

Патологічні стани, при яких спрямований вплив на шлях PI3K або модулювання кіназ PI3, зокрема PI3Kd або PI3Kd/g, видається терапевтично корисним для лікування або попередження захворювань, включають: респіраторні захворювання (астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз), алергічні захворювання (алергічний риніт), запальні або аутоімунно обумовлені захворювання (ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, злоякісна міастенія, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, синдром Шегрена, аутоімунна гемолітична анемія, діабет типу I, псоріаз, акродерматит, ангіодерміт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзема, акне, хронічна кропивниця, склеродермія, дерматоміозит і захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, бульозний пемфігоїд), серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль (такий як біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом або остеоартритом, біль в попереку, загальний запальний біль, запальний невропатичний біль, невралгія трійчастого нерва або центральний біль), а також відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини (такі як рак підшлункової залози; рак сечового міхура; колоректальний рак; рак молочної залози; рак передміхурової залози; рак нирки; гепатоцелюлярний рак; рак легень; рак яєчників; рак шийки матки; рак шлунка; рак стравоходу; рак голови і шиї; недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень; меланома; нейроендокринні ракові захворювання; ракові захворювання центральної нервової системи; пухлини головного мозку; рак кістки; саркома м'якої тканини; хронічний лімфолейкоз, В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, неходжкінська лімфома, В-клітинна лімфома, гострий мієлолейкоз; шкірна Т-клітинна лімфома, передракові і злоякісні патологічні стани шкіри, включаючи, але не обмежуючись лише ними, базально-клітинну карциному (БКК), плоскоклітинну карциному (ПКК) або старечий кератоз (СК)).

Внаслідок великої кількості патологічних станів, для яких ймовірно буде сприятливим лікування, що включає модулювання шляху PI3K або модулювання кіназ PI3, ясно, що нові сполуки, які модулюють шляхи PI3K, і застосування цих сполук повинно привести до значних терапевтичних переваг для широкого кола пацієнтів.

Даний винахід відноситься до нових похідних піролотриазинону, призначених для застосування для лікування патологічних станів, при яких може бути терапевтично корисним спрямований вплив на шлях PI3K або інгібування кіназ PI3.

Сполуки, описані в даному винаході, є активними інгібіторами PI3K, зокрема інгібіторами PI3Kd або подвійними інгібіторами PK3Kd/g. Ця характеристика робить їх застосовними для лікування або попередження патологічних станів або захворювань, таких як респіраторні захворювання (астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз), алергічні захворювання (алергічний риніт), запальні або аутоімунні захворювання (ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, злоякісна міастенія, гострий розсіяний енцефаломієліт, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, синдром Шегрена, аутоімунна гемолітична анемія, діабет типу I, псоріаз, акродерматит, ангіодерміт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзема, акне, хронічна кропивниця, склеродермія, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит і захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз), серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль (такий як біль,

пов'язаний з ревматоїдним артритом або остеоартритом, біль в попереку, загальний запальний біль, запальний невропатичний біль, невралгія трійчастого нерва або центральний біль), а також відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (такі як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини (такі як рак підшлункової залози; рак сечового міхура; колоректальний рак; рак молочної залози; рак передміхурової залози; рак нирки; гепатоцелюлярний рак; рак легень; рак яєчників; рак шийки матки; рак шлунка; рак стравоходу; рак голови і шиї; недрібноклітинний рак легень і дрібноклітинний рак легень; меланома; нейроендокринні ракові захворювання; ракові захворювання центральної нервової системи; пухлини головного мозку; рак кістки; саркома м'якої тканини; хронічний лімфолейкоз, В-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, Т-клітинний гострий лімфобластний лейкоз, неходжкінська лімфома, В-клітинна лімфома, гострий мієлолейкоз; шкірна Т-клітинна лімфома, передракові і злоякісні патологічні стани шкіри, включаючи, але не обмежуючись лише ними, базально-клітинну карциному (БКК), плоскоклітинну карциному (ПКК) або старечий кератоз (СК)).

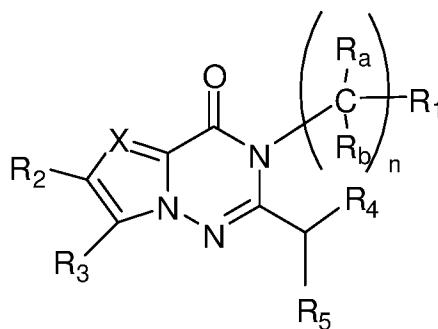
Сполуки, описані в даному винаході, є особливо придатними для лікування або попередження патологічних станів або захворювань, таких як неопластичні захворювання (наприклад, лейкоз, лімфоми, солідні пухлини); відторгнення трансплантата, відторгнення трансплантата кісткового мозку (наприклад, реакція "трансплантат проти хазяїна"); аутоімунні захворювання (наприклад, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунна гемолітична анемія, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит і захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз); запальні захворювання дихальних шляхів (наприклад, астма, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз); запальні захворювання шкіри (наприклад, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзема або псоріаз); передракові і злоякісні патологічні стани шкіри (наприклад, базально-клітинна карцинома (БКК), плоскоклітинна карцинома (ПКК) або старечий кератоз (СК)); неврологічні порушення та біль (такий як біль, пов'язаний з ревматоїдним артритом або остеоартритом, біль в попереку, загальний запальний біль, запальний невропатичний біль, невралгія трійчастого нерва або центральний біль).

Сполуки, описані в даному винаході, є особливо придатними для лікування або попередження патологічних станів або захворювань, вибраних із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

В одному варіанті здійснення сполуки, описані в даному винаході, є особливо придатними для лікування або попередження патологічних станів або захворювань, вибраних із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Відповідно до винаходу було встановлено, що деякі похідні піролотриазинону є новими і активними інгібіторами PI3K і тому їх можна використовувати для лікування або попередження цих захворювань.

Таким чином, даний винахід відноситься до сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або N-оксиду, або стереоізомеру, або дейтерованої похідної:



формула (I)

в якій

X означає атом азоту або групу -CR₆;

5 n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

10 R₁ означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкенільну групу, моноциклічну або біциклічну C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N, або 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N,

15 де циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₁₋₃CN, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃R₈, групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃NR₇R₈ або групу -(CH₂)₀₋₃(феніл)-OR₈;

20 R₂ і R₃ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, групу -NR'₇R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₇-циклоалкільну групу;

25 R₄ означає атом водню, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₁₋₄NR'₇R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃R' або групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃NR'₇R'';

30 R₆ означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; C₁-C₄-алкоксигрупу; C₁-C₄-галогеналкільну групу; лінійну або розгалужену C₁-C₄-гідроксіалкільну групу; C₃-C₇-циклоалкільну групу; групу -(CH₂)₀₋₃NR'₇R''; -(CH₂)₁₋₃O(C₁-C₄-алкільну групу); -(CH₂)₀₋₃OC(O)-(C₁-C₄-алкільну групу); -(CH₂)₀₋₃C(O)O-(C₁-C₄-алкільну групу); групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃NR'₇R''; групу -(CH₂)₀₋₃C(O)OH; -(CH₂)₀₋₃-(5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N); -(CH₂)₀₋₃-(5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N);

40 або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу;

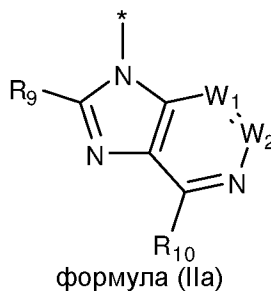
де гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу або C₁-C₄-галогеналкільну групу,

45 R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу;

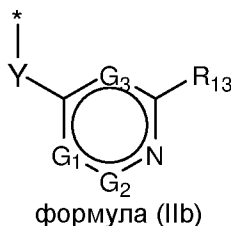
50 R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу.

R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає:

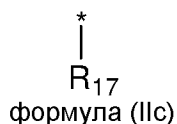
i) групу формули (IIa),



ii) групу формули (IIb)



и
iii) групу формули (IIc),



в яких

Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу -NR', -O- або -S-; де R' є таким, як визначено вище;

(*) означає положення, в якому R5 зв'язаний з атомом вуглецю, що приєднаний до R4 і до піролотриазинонової групи;

W1 означає групу -CR11 і W2 означає атом азоту, або W1 означає атом азоту і W2 означає групу -CR12;

G1 означає групу -CR14 і G2 означає атом азоту, або G1 означає атом азоту і G2 означає групу -CR15, або G1 означає групу -CR14 і G2 означає групу -CR15;

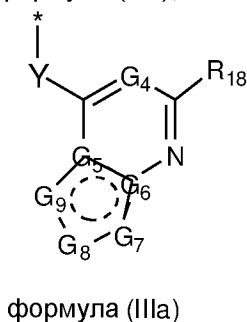
G3 означає атом азоту або групу -CR16;

R9, R10, R11, R12, R13, R14, R15 і R16 всі незалежно означають атом водню; атом галогену; C1-C4-алкоксигрупу; C1-C4-галогеналкільну групу; C1-C4-гідроксіалкільну групу; C3-C4-циклоалкільну групу; групу -(CH2)0-3CN; групу -C(O)-(CH2)1-3-CN; групу -C(O)-(CH2)0-3-R'; групу -C(O)-(CH2)0-3-NR'R''; групу -(CH2)0-3NR'R''; або лінійну або розгалужену C1-C4-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C1-C4-алкоксигрупу, ціаногрупу або C3-C4-циклоалкільну групу;

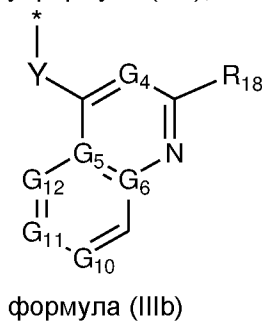
де R' і R'' є такими, як визначено вище;

R17 означає групу, вибрану із групи, яка включає

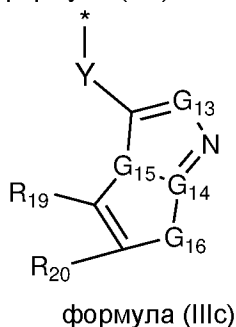
a) групу формули (IIIa),



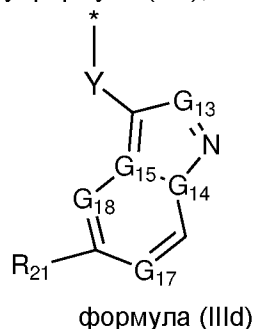
b) групу формули (IIIb),



с) групу формули (IIIc) і



d) групу формули (IIId),



в яких

G₄ означає атом азоту або групу -CR₂₂;

5 G₅ і G₆ всі незалежно означають атом азоту або атом вуглецю, де, якщо один із G₅ і G₆ означає атом азоту, то той, що залишився, означає атом вуглецю;

G₇ означає групу -NH або групу -CH;G₈ означає атом азоту або групу -CR₂₃;G₉ означає атом азоту або групу -CR₂₄;10 G₁₀ означає атом азоту або групу -CR₂₅;G₁₁ означає атом азоту або групу -CR₂₆;G₁₂ означає атом азоту або групу -CR₂₇;G₁₃ означає атом азоту або групу -CR₂₈;

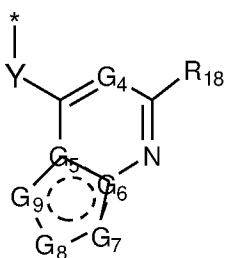
G₁₄ і G₁₅ всі незалежно означають атом азоту або атом вуглецю, де, якщо один із G₁₄ і G₁₅ означає атом азоту, то той, що залишився, означає атом вуглецю;

15 G₁₆ означає групу -NH або групу -CH;G₁₇ означає атом азоту або групу -CR₂₉;G₁₈ означає атом азоту або групу -CR₃₀;

20 R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ і R₃₀ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃-CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R', групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'', групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу; де R' і R'' є такими, як визначено вище; і де Y є таким, як визначено вище;

25 або у випадку, якщо Y означає групу -NR'-, то R₄ разом з групою -NR'- і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR'-, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

30 Пунктирна лінія у формулі (IIIa)



означає, що в C₅-гетероарильному кільці містяться 2 подвійні зв'язки, положення яких може змінюватися залежно від того, який із G₅, G₆, G₇, G₈ або G₉ означає атом азоту і який означає атом вуглецю.

35 Даний винахід також відноситься до способів синтезу і проміжних продуктів, описаних в даному винаході, які застосовні для одержання зазначених сполук.

Даний винахід також відноситься до сполуки, пропонуваної в даному винаході, призначеної для застосування для лікування організму людини або тварини за допомогою терапії.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуки, пропоновані в даному винаході, і фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

Даний винахід також відноситься до сполук, пропонованих в даному винаході, описаних в даному винаході, які призначені для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає респіраторні захворювання; алергічні захворювання; запальні або аутоімунно обумовлені захворювання; функціональні порушення і неврологічні порушення; серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит (РА), розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз (МВ), ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, atopічний дерматит, алергічний риніт, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному (БКК), плоскоклітинну карциному (ПКК) і старечий кератоз (СК); краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає респіраторні захворювання; алергічні захворювання; запальні або аутоімунно обумовлені захворювання; функціональні порушення і неврологічні порушення; серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит (РА), розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз (МВ), ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, atopічний дерматит, алергічний риніт, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному (БКК), плоскоклітинну карциному (ПКК) і старечий кератоз (СК); ще більш краще, якщо патологічним станом або захворюванням є лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит (РА), розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунна гемолітична анемія, діабет типу I, астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз (МВ), ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, atopічний дерматит, алергічний риніт, контактний дерматит, екзема, псоріаз, базально-клітинна карцинома (БКК), плоскоклітинна карцинома (ПКК) і старечий кератоз (СК).

Даний винахід також відноситься до застосування сполук, пропонованих в даному винаході, описаних в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), краще, якщо патологічний стан або захворювання є таким, як визначено вище.

Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), краще, якщо патологічний стан або захворювання є таким, як визначено вище.

Даний винахід також відноситься до комбінованого продукту, що містить (i) сполуки, пропоновані в даному винаході, описані в даному винаході; і (ii) одну або більшу кількість додаткових активних речовин, для яких відомо, що вони застосовні для лікування респіраторних захворювань; алергічних захворювань; запальних або аутоімунно обумовлених захворювань; функціональних порушень і неврологічних порушень; серцево-судинних захворювань; вірусних інфекцій; порушень метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічних порушень і болю; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичного синдрому; мієлопроліферативних порушень (МПП); раку і злоякісних захворювань крові, лейкозу, лімфом і солідних пухлин; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит (РА), розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак,

аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз (МВ), ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, atopічний дерматит, алергічний риніт, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному (БКК), плоскоклітинну карциному (ПКК) і старечий кератоз (СК); ще більш краще, якщо патологічним станом або захворюванням є лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит (РА), розсіяний склероз (РС), бічний аміотрофічний склероз, хвороба Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунна гемолітична анемія, діабет типу I, астма, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), муковісцидоз (МВ), ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, atopічний дерматит, алергічний риніт, контактний дерматит, екзема, псоріаз, базально-клітинна карцинома (БКК), плоскоклітинна карцинома (ПКК) і старечий кератоз (СК).

При використанні в даному винаході термін C₁-C₆-алкіл включає лінійні або розгалужені радикали, що містять від 1 до 6 атомів вуглецю, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю. Приклади включають метильний, етильний, н-пропільний, ізопропільний, н-бутильний, втор-бутильний, трет-бутильний, н-пентильний, 1-метилбутильний, 2-метилбутильний, ізопентильний, 1-етилпропільний, 1,1-диметилпропільний, 1,2-диметилпропільний, н-гексильний, 1-етилбутильний, 2-етилбутильний, 1,1-диметилбутильний, 1,2-диметилбутильний, 1,3-диметилбутильний, 2,2-диметилбутильний, 2,3-диметилбутильний, 2-метилпентильний, 3-метилпентильний та ізогексильний радикали.

Якщо зазначено, що алкільний радикал може бути необов'язково заміщеним, це означає, що включений лінійний або розгалужений алкільний радикал, визначений вище, який може бути незаміщеним або може містити в будь-якому положенні один або більшу кількість замісників, наприклад, 1, 2 або 3 замісника. Якщо містяться 2 або більша кількість замісників, всі замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході термін C₁-C₄-галогеналкільна група означає алкільну групу, наприклад, C₁-C₄- або C₁-C₂-алкільну групу, яка зв'язана з одним або більшою кількістю, переважно 1, 2 або 3 атомами галогенів. Краще, якщо зазначена галогеналкільна група вибрана із групи, що включає -CCl₃, -CHF₂ і -CF₃.

При використанні в даному винаході термін C₁-C₄-гідроксіалкіл включає лінійні або розгалужені алкільні радикали, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю, кожний із яких може бути заміщений одним або більшою кількістю, переважно 1 або 2, більш переважно 1 гідроксильним радикалом. Приклади таких радикалів включають гідроксиметил, гідроксіетил, гідроксипропіл і гідроксибутил.

При використанні в даному винаході термін C₁-C₄-алкоксигрупа (або алкілоксигрупа) включає лінійні або розгалужені радикали, що містять оксигрупу, кожний із яких містить алкільні фрагменти, що містять від 1 до 4 атомів вуглецю.

При використанні в даному винаході термін C₃-C₁₀-циклоалкіл включає насичені моноциклічні або поліциклічні карбоциклічні радикали, що містять від 3 до 10 атомів вуглецю, переважно від 3 до 7 атомів вуглецю. Необов'язково заміщений C₃-C₁₀-циклоалкільний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо C₃-C₁₀-циклоалкільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники C₃-C₁₀-циклоалкільної групи самі є незаміщеними. Поліциклічні циклоалкільні радикали містять 2 або більшу кількість конденсованих циклоалкільних груп, переважно 2 циклоалкільні групи. Звичайно поліциклічні циклоалкільні радикали вибрані із групи, що включає декагідронафтильну (декалільну), біцикло[2.2.2]октильну, адамантильну, камфільну або борнільну групи.

Приклади моноциклічних циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл і циклодецил.

При використанні в даному винаході термін C₃-C₁₀-циклоалкеніл включає частково ненасичені карбоциклічні радикали, що містять від 3 до 10 атомів вуглецю, переважно від 3 до 7 атомів вуглецю. C₃-C₁₀-Циклоалкенільний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо C₃-C₁₀-циклоалкенільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Звичайно замісники циклоалкенільної групи самі є незаміщеними.

Приклади включають циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл, циклононеніл і циклодеценіл.

При використанні в даному винаході термін C₆-C₁₄-арильний радикал звичайно включає C₆-C₁₄-, більш переважно C₆-C₁₀-моноциклічний або -біциклічний арильний радикал, такий як

феніл, нафтил, антраніл і фенантрин. Феніл є кращим. Зазначений необов'язково заміщений C_6 - C_{14} -арильний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо C_6 - C_{14} -арильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, замісники можуть бути однаковими або різними. Якщо не зазначено інше, замісники

5 C_6 - C_{14} -арильної групи звичайно самі є незаміщеними.

При використанні в даному винаході термін 5-14-членний гетероарильний радикал звичайно включає 5-14-членну кільцеву систему, переважно 5-10-членну кільцеву систему, більш переважно 5-6-членну кільцеву систему, що містить принаймні одне гетероароматичне кільце і містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N. 5-14-Членний

10 гетероарильний радикал може являти собою одне кільце або 2 конденсованих кільця, де принаймні одне кільце містить гетероатом.

Зазначений необов'язково заміщений 5-14-членний гетероарильний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними. Якщо 5-14-членний гетероарильний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники

15 можуть бути однаковими або різними. Якщо не зазначено інше, замісники 5-14-членного гетероарильного радикала звичайно самі є незаміщеними.

Приклади включають піридил, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, фурил, бензофураніл, оксадіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, бензоксазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, тіазоліл, тіадіазоліл, тієніл, піроліл, бензотіазоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, хіноліл, ізохіноліл,

20 фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксалініл, хіназолініл, хінолізиніл, цинолініл, триазоліл, індолізиніл, індолініл, ізоіндолініл, ізоіндоліл, імідазолідиніл, птеридиніл, тіантренил, піразоліл, 2H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, 1H-піразоло[3,4-d]піримідиніл, тієно[2,3-d] піримідиніл і різні піролопіридинільні радикали.

При використанні в даному винаході термін 5-14-членний гетероциклільний радикал

25 звичайно включає неароматичну насичену або ненасичену C_5 - C_{14} -карбоциклічну кільцеву систему, переважно C_5 - C_{10} -карбоциклічну кільцеву систему, більш переважно C_5 - C_6 -карбоциклічну кільцеву систему, в якій один або більша кількість, наприклад, 1, 2, 3 або 4 із атомів вуглецю, переважно 1 або 2 із атомів вуглецю замінені гетероатомом, вибраним із групи, яка включає N, O і S. Гетероциклільний радикал може являти собою одне кільце або 2

30 конденсованих кільця, де принаймні одне кільце містить гетероатом. Якщо 5-14-членний гетероциклільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними.

Зазначений необов'язково заміщений 5-14-членний гетероциклільний радикал звичайно є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які можуть бути однаковими або різними.

35 Звичайно замісники 5-14-членного гетероциклільного радикала самі є незаміщеними.

Приклади 5-14-членних гетероциклільних радикалів включають піперидил, піролідил, піролініл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піроліл, піразолініл, піразолідиніл, хінуклідиніл, триазоліл, піразоліл, тетразоліл, імідазолідиніл, імідазоліл, оксираніл, тіараніл, азиридиніл, оксетаніл, тіатаніл, азетидиніл, 4,5-дигідрооксазоліл, 2-бензофуран-1(3H)-он, 1,3-діоксол-2-он,

40 тетрагідрофураніл, 3-аза-тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, 1,4-азатіаніл, оксепаніл, тієпаніл, азепаніл, 1,4-діоксепаніл, 1,4-оксатієпаніл, 1,4-оксаазепаніл, 1,4-дитієпаніл, 1,4-тіазепаніл, 1,4-діазепаніл, тропаніл, (1S,5R)-3-азабіцикло[3.1.0]гексил, 3,4-дигідро-2H-піраніл, 5,6-дигідро-2H-піраніл, 2H-піраніл, 2,3-гідробензофураніл, 1,2,3,4-тетрагідропіридиніл, 1,2,5,6-тетрагідропіридиніл,

45 ізоіндолініл і індолініл.

Якщо 5-14-членний гетероциклільний радикал містить 2 або більшу кількість замісників, то замісники можуть бути однаковими або різними.

При використанні в даному винаході біциклічна гетероарильна група, що містить атом N, являє собою C_8 - C_{10} -членну кільцеву систему, в якій два кільця сконденсовані і в якій принаймні

50 в одному кільці один із атомів вуглецю замінений на атом N, і в якій необов'язково 1, 2, 3 або 4, переважно 1, 2 або 3 інших атома вуглецю будь-якого кільця, яке утворює групу, замінені атомом N.

Приклади включають індоліл, бензімідазоліл, індазоліл, бензотриазоліл, піроло[2,3-b]піридиніл, піроло[2,3-c]піридиніл, піроло[3,2-c]піридиніл, піроло[3,2-b]піридиніл, імідазо[4,5-b]піридиніл, імідазо[4,5-c]піридиніл, піразоло[4,3-d]піридиніл, піразоло[4,3-d]піридиніл, піразоло[3,4-c]піридиніл, піразоло[3,4-b]піридиніл, ізоіндолініл, індазоліл, пуриніл, індолініл, імідазо[1,2-a]піридиніл, імідазо[1,5-a]піридиніл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піроло[1,2-b]піридазиніл, імідазо[1,2-c]піримідиніл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, азахіназолініл, хіноксалініл, фталазиніл, нафтиридиніл, піридо[3,2-d]піримідиніл, піридо[4,3-d]піримідиніл,

60 піридо[3,4-d]піримідиніл, піридо[2,3-d]піримідиніл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, піридо[2,3-

b)піразиніл, піридо[3,4-b]піразиніл, піримідо[5,4-d]піримідиніл, піразино[2,3-b]піразиніл і піримідо[4,5-d]піримідиніл.

При використанні в даному винаході деякі із атомів, радикалів, фрагментів, ланцюгів і циклів, що містяться в загальних структурах, пропонованих в даному винаході, є "необов'язково заміщеними". Це означає, що ці атоми, радикали, фрагменти, ланцюги і цикли можуть бути заміщеними або можуть містити в будь-якому положенні один або більшу кількість, наприклад, 1, 2, 3 або 4 замісника, так що атоми водню, зв'язані з заміщеними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами або циклами, замінені хімічно прийнятними атомами, радикалами, фрагментами, ланцюгами і циклами. Якщо міститься 2 або більша кількість замісників, то всі замісники можуть бути однаковими або різними. Замісники звичайно самі є заміщеними.

При використанні в даному винаході термін атом галогену включає атоми хлору, фтору, бромі і йоду. Атомом галогену звичайно є атом фтору, хлору або бромі, найбільш переважно хлору або фтору. Термін галоген при використанні як префікс має таке ж значення.

Сполуки, що містять один або більшу кількість хіральних центрів, можна використовувати в енантімерно або діастереоізомерно чистій формі, в формі рацемічних сумішей і в формі сумішей, збагачених одним або більшою кількістю стереоізомерів. До обсягу даного винаходу, такого як описаний і заявлений, входять рацемічні форми сполук, а також окремі енантімери, діастереоізомери і збагачені стереоізомерами суміші.

Звичайні методики одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез із придатних оптично чистих попередників або розділення рацемата за допомогою, наприклад, хіральної вискоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Альтернативно, рацемат (або рацемічний попередник) можна ввести в реакцію з придатною оптично активною сполукою, наприклад, зі спиртом, або, у випадку, якщо сполука містить кислотний або основний фрагмент, з кислотою або основою, такою як винна кислота або 1-фенілетиламін. Одержану суміш діастереоізомерів можна розділити за допомогою хроматографії і/або фракційної кристалізації і один або обидва діастереоізомера перетворити на відповідний чистий енантіомер (енантіомери) за методиками, добре відомими спеціалісту в даній галузі техніки. Хіральні сполуки, пропоновані в даному винаході (та їх хіральні попередники) можна одержати в енантімерно збагаченій формі за допомогою хроматографії, звичайно ВЕРХ, на асиметричній смолі з використанням рухомої фази, що містить вуглеводень, звичайно гептан або гексан, з додаванням від 0 до 50% ізопропанолу, звичайно від 2 до 20%, і від 0 до 5% алкіламіну, звичайно 0,1 % діетиламіну. Концентрування елюату дає збагачену суміш. Суміші стереоізомерів можна розділити за звичайними методиками, відомими спеціалістам у даній галузі техніки. Див., наприклад, публікацію "Stereochemistry of Organic Compounds" by Ernest L. Eliel (Wiley, New York, 1994).

Атропоізомери являють собою стереоізомери, що виникають внаслідок утрудненого обертання навколо одинарних зв'язків, причому стеричний бар'єр обертання є достатньо високим для того, щоби конформаційні ізомери можна було розділити. В публікації Oki (Oki, M; Topics in Stereochemistry 1983, 1) атропоізомери визначені, як конформаційні ізомери, які перетворюються один в одного з періодом напівперетворення, що дорівнює більше 1000 с при певній температурі. До обсягу даного винаходу, такого як описаний і заявлений, входять рацемічні форми сполук, а також окремі атропоізомери (атропоізомер, що "в основному не містить" його відповідний енантіомер) і збагачені стереоізомерами суміші, тобто суміші атропоізомерів.

Атропоізомери можна розділити за методиками хірального розділення, такими як селективна кристалізація. При атропо-енантіоселективному або атропоселективному синтезі один атропоізомер утворюється за рахунок іншого. Атропоселективний синтез можна провести з використанням хіральних допоміжних речовин, таких як каталізатор Корі-Бакши-Шибата (КБШ) (асиметричний каталізатор, одержаний із проліну), що використовується в повному синтезі кніфолону, або за методиками, заснованими на термодинамічній рівновазі, коли реакція ізомеризації приводить до переважання одного ізомера над іншим.

При використанні в даному винаході термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, одержану із основи або кислоти, яка застосовна для введення пацієнту, такому як ссавець. Такі солі можна одержати із фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних основ та із фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислот.

Фармацевтично прийнятні кислоти включають й неорганічні кислоти, наприклад, хлористоводневу, сірчану, фосфорну, дифосфорну, бромистоводневу, йодистоводневу і азотну кислоту, й органічні кислоти, наприклад, лимонну, фумарову, глюконову, глутамінову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдальну, слизову, аскорбінову, щавлеву, пантотенову, бурштинову,

винну, бензойну, оцтову, метансульфонову, етансульфонову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову, ксинафоеву (1-гідрокси-2-нафтойну), нападисилову (1,5-нафталіндисульфонову) кислоту і т.п. Особливо кращими є солі, одержані із фумарової, бромистоводневої, хлористоводневої, оцтової, сірчаної, метансульфонової, ксинафоевої і винної кислоти.

Солі, одержані із фармацевтично прийнятних неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді, заліза(III), заліза(II), літію, магнію, марганцю(III), марганцю(II), калію, натрію, цинку і т.п. Особливо кращими є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію.

Солі, одержані із фармацевтично прийнятних органічних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, включаючи алкіламіни, арилалкіламіни, гетероцикліламіни, циклічні аміни, природні аміни і т.п., такі як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкоамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкоамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурина, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, триметамін і т.п.

Іншими кращими солями, пропонованими в даному винаході, є четвертинні амонієві сполуки, в яких еквівалент аніона (X^-) зв'язаний з позитивним зарядом атома N. X^- може бути аніоном різних неорганічних кислот, таким як, наприклад, хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, фосфат, або аніоном органічної кислоти, таким як, наприклад, ацетат, малеат, фумарат, цитрат, оксалат, сукцинат, тартрат, малат, манделат, трифторацетат, метансульфонат і п-толуолсульфонат. X^- краще є аніоном, вибраним із групи, яка включає хлорид, бромід, йодид, сульфат, нітрат, ацетат, малеат, оксалат, сукцинат або трифторацетат. Більш краще, якщо X^- означає хлорид, бромід, трифторацетат або метансульфонат.

При використанні в даному винаході N-оксид утворюється із основних третинних амініх або імінних груп, що містяться в молекулі, за допомогою звичайного окисного реагенту.

До обсягу даного винаходу також входять таутомерні форми сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, N-оксиди, стереоізомери або дейтеровані похідні.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можуть існувати в несольватованій і сольватованій формах. Термін сольват використовується в даному винаході для опису молекулярного комплексу, що містить сполуку, проповану в даному винаході, і одну або більшу кількість молекул фармацевтично прийнятного розчинника, наприклад, етанолу. Термін гідрат використовується, коли зазначеним розчинником є вода. Приклади сольватованих форм включають, але не обмежуються тільки ними, сполуки, пропоновані в даному винаході, зв'язані з водою, ацетоном, дихлорметаном, 2-пропанолом, етанолом, метанолом, диметилсульфоксидом (ДМСО), етилацетатом, оцтовою кислотою, етаноламіном, або їх суміші. Зокрема, передбачається, що в контексті даного винаходу одна молекула розчинника може бути зв'язана з однією молекулою сполук, пропонованих в даному винаході, так, що утворюється гідрат.

Крім того, зокрема, передбачається, що в контексті даного винаходу більше, ніж одна молекула розчинника може бути зв'язана з однією молекулою сполук, пропонованих в даному винаході, так, що утворюється дигідрат. Крім того, зокрема, передбачається, що в контексті даного винаходу менше, ніж одна молекула розчинника може бути зв'язана з однією молекулою сполук, пропонованих в даному винаході, так, що утворюється напівгідрат. Крім того, сольвати, пропоновані в даному винаході, розглядаються, як сольвати сполук, пропонованих в даному винаході, які зберігають біологічну ефективність несольватованих форм сполук.

До обсягу даного винаходу також входять ізотопно-мічені сполуки, пропоновані в даному винаході, в яких один або більша кількість атомів замінені на атоми, що мають такий же атомний номер, але атомну масу або масове число, що відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно виявляються в природі. Приклади ізотопів, придатних для включення в сполуки, пропоновані в даному винаході, включають ізотопи водню, наприклад, ^2H і ^3H , вуглецю, наприклад, ^{11}C , ^{13}C і ^{14}C , хлору, наприклад, ^{36}Cl , фтору, наприклад, ^{18}F , йоду, наприклад, ^{123}I і ^{125}I , азоту, наприклад, ^{13}N і ^{15}N , кисню, наприклад, ^{15}O , ^{17}O і ^{18}O , і сірки, наприклад, ^{35}S . Деякі ізотопно-мічені сполуки, пропоновані в даному винаході, наприклад, сполуки, що містять радіоактивний ізотоп, застосовні для дослідження розподілу лікарського засобу і/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, ^3H , і вуглець-14, ^{14}C , є особливо придатними для цієї мети внаслідок легкості їх включення і простих засобів детектування. Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, ^2H , може забезпечити деякі терапевтичні переваги, обумовлені їх більш високою метаболічною стабільністю, наприклад, збільшеною тривалістю напіввиведення in vivo або можливістю використання менших доз, і тому при деяких обставинах вони можуть бути кращими. Заміщення ізотопами, що

випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O , і ^{13}N , може бути корисно для вивчення зайнятості рецепторів субстрату за допомогою позитронної емісійної томографії (ПЕТ).

Ізотопно-мічені сполуки, пропоновані в даному винаході, звичайно можна одержати за стандартними методиками, відомими спеціалістам у даній галузі техніки, або за методиками, аналогічними описаним в даному винаході, з використанням придатного ізотопно-міченого реагенту замість реагенту, що використовувався раніше і не містить ізотопу.

Кращі ізотопно-мічені сполуки включають дейтеровані похідні сполук, пропонованих в даному винаході. При використанні в даному винаході термін дейтерована похідна включає сполуки, пропоновані в даному винаході, в яких в визначеному положенні принаймні один атом водню замінений на дейтерій. Дейтерій (D або ^2H) є стабільним ізотопом водню, вміст якого в природі становить 0,015 мол. %.

Реакція обміну водню на дейтерій (введення дейтерію) є хімічною реакцією, при якій зв'язаний ковалентним зв'язком атом водню замінюється на атом дейтерію. Така реакція обміну (введення) може протікати повністю або частково.

Звичайно дейтерована похідна сполуки, пропонованої в даному винаході, має коефіцієнт ізотопного збагачення (відношення вмісту ізотопу до вмісту цього ізотопу в природі, тобто виражений у відсотках вміст дейтерію, введенного замість водню в визначене положення в молекулі) для кожного наявного атома дейтерію, що знаходиться в положенні, позначеному, як можливе положення дейтерування в сполуці, що дорівнює не менше 3500 (вміст дейтерію дорівнює 52,5%).

У кращому варіанті здійснення коефіцієнт ізотопного збагачення дорівнює не менше 5000 (вміст дейтерію дорівнює 75%). В більш кращому варіанті здійснення коефіцієнт ізотопного збагачення дорівнює не менше 6333,3 (вміст дейтерію дорівнює 95%). В найбільш кращому варіанті здійснення коефіцієнт ізотопного збагачення дорівнює не менше 6633,3 (вміст дейтерію дорівнює 99,5%). Слід розуміти, що коефіцієнт ізотопного збагачення для кожного наявного атома дейтерію, що знаходиться в положенні, позначеному, як положення дейтерування, не залежить від дейтерування в інших положеннях.

Коефіцієнт ізотопного збагачення можна визначити з використанням звичайних аналітичних методик, відомих спеціалісту в даній галузі техніки, включаючи мас-спектрометрію (МС) і ядерний магнітний резонанс (ЯМР).

Проліки сполук, описаних в даному винаході, також входять до обсягу даного винаходу. Так, деякі похідні сполук, пропонованих в даному винаході, які самі можуть проявляти низьку фармакологічну активність або не проявляти фармакологічну активність, при введенні в організм або нанесенні на тіло можуть перетворюватися на сполуки, пропоновані в даному винаході, що мають необхідну активність, наприклад, шляхом гідролітичного розщеплення. Такі похідні називаються "проліками". Додаткова інформація про використання проліків наведена в публікаціях Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) та Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Проліки, пропоновані в даному винаході, можна одержати, наприклад, шляхом заміни придатних функціональних груп, що містяться в сполуках, пропонованих в даному винаході, деякими фрагментами, що відомі спеціалістам у даній галузі техніки як "профрагменти", і описані, наприклад, в публікації Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985).

У випадку сполук, які є твердими речовинами, спеціалісти в даній галузі техніки повинні розуміти, що сполуки, пропоновані в даному винаході, і їх солі можуть знаходитися в різних кристалічних або поліморфних формах, або в аморфній формі; мається на увазі, що всі ці форми входять до обсягу даного винаходу.

При використанні в даному винаході термін інгібітор PI3Kd звичайно означає сполуку, яка інгібує активність ізоформи PI3Kd більш ефективно, ніж активність інших ізоформ сімейства PI3K.

При використанні в даному винаході термін інгібітор PI3Kd/g звичайно означає сполуку, яка інгібує активність ізоформи PI3Kd і ізоформи PI3Kg більш ефективно, ніж активність інших ізоформ сімейства PI3K.

Відносну ефективність сполук, як інгібіторів ферментативної активності (або іншої біологічної активності), можна визначити шляхом вимірювання концентрацій, при яких кожна сполука інгібує активність в заздалегідь заданому ступені, і наступного порівняння результатів. Звичайно кращою мірою ефективності є концентрація, при якій за даними біохімічного дослідження інгібується 50% активності, тобто 50% інгібуюча концентрація або " IC_{50} ". Значення IC_{50} можна визначити за звичайними методиками, відомими в даній галузі техніки. Звичайно IC_{50} можна визначити шляхом вимірювання активності певного ферменту за присутності

досліджуваного інгібітору в визначеному діапазоні концентрацій. Потім будують залежність експериментально отриманих значень активності ферменту від використаних концентрацій інгібітору. Концентрацію інгібітору, при якій активність ферменту становить 50% (від активності за відсутності будь-якого інгібітору), приймають за значення IC_{50} .

Відповідно до цього, інгібітор PI3Kd альтернативно може означати сполуку, яка за даними дослідження PI3K за допомогою HTRF (однорідна флуоресценція з розрізненням за часом) має 50% інгібуючу концентрацію (IC_{50}) по відношенню до PI3Kd, що становить принаймні менше приблизно 100 мкМ, краще менше приблизно 50 мкМ, більш краще менше приблизно 20 мкМ, ще більш краще менше приблизно 10 мкМ (як описано в публікації Gray et al. Anal Biochem, 2003; 313: 234–45).

Звичайно в сполуці формули (I) X означає атом азоту або групу $-CR_6$.

Звичайно в сполуці формули (I) R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.

Краще, якщо R_a і R_b всі незалежно означають атом водню, метильну групу або етильну групу.

Звичайно n дорівнює 0, 1 або 2, переважно 0 або 1, більш переважно 0.

Звичайно в сполуці формули (I) R_1 означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_3 - C_{10} -циклоалкільну групу, C_3 - C_{10} -циклоалкенільну групу, моноциклічну або біциклічну C_6 - C_{14} -арильну групу, 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N, або 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N; де циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}R_8$, групу $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$ або групу $-(CH_2)_{0-3}(феніл)-OR_8$; де R_7 і R_8 є такими, як визначено вище.

Краще, якщо R_1 означає атом водню, C_1 - C_3 -алкільну групу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, нафтильну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, що вибрані із групи, що включає O, S і N, або 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, що вибрані із групи, що включає O, S і N, де циклоалкільні, фенільні, нафтильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$ або групу $-(CH_2)_{0-3}(феніл)-OR_8$; де R_7 і R_8 є такими, як визначено вище.

Більш краще, якщо R_1 означає фенільну групу або піридинільну групу, цей феніл або піридиніл є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісника, які вибрані із групи, що включає атом галогену, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу або групу $-(CH_2)_{0-3}OCH_3$; наприклад, із групи, що включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або групу $-(CH_2)_{0-3}OCH_3$.

Краще, що, якщо R_1 означає фенільну групу або піридинільну групу, то зазначені фенільні і піридинільні групи приєднані безпосередньо до піролотриазинової групи. Іншими словами місток $-(R_a-C-R_b)_n-$ не міститься. Більш краще, якщо R_1 означає фенільну групу.

Краще, що, якщо R_1 означає фенільну групу, то вона є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які вибрані із групи, що включає атом галогену (краще атом фтору або атом хлору), гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу (краще метильну групу), C_1 - C_3 -галогеналкільну групу або групу $-OCH_3$; наприклад, якщо R_1 означає фенільну групу, то вона є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які вибрані із групи, що включає атом галогену (краще атом фтору або атом хлору), лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу (краще метильну групу) або групу $-OCH_3$.

Краще, що, якщо R_1 означає піридинільну або піперидинільну групу, то зазначені групи приєднані до іншої частини молекули через кільцевий атом вуглецю, іншими словами, вони приєднані до піролотриазинової групи через кільцевий атом вуглецю. Замісники піридинільної групи можуть знаходитися на будь-якому кільцевому атомі, але краще, якщо вони знаходяться на атомі вуглецю.

Замісники піперидинільної групи можуть знаходитися на будь-якому кільцевому атомі, але краще, якщо вони знаходяться на атомі азоту.

В одному варіанті здійснення у сполучі формули (I) R_1 означає C_1 - C_3 -алкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, нафтильну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, що вибрані із групи, що включає O, S і N, або 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклільну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, що вибрані із групи, що включає O, S і N; де циклоалкільні, фенільні, нафтильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R_8$ або групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$; де R_7 і R_8 є такими, як визначено вище.

У цьому варіанті здійснення R_1 переважно означає C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, що вибрані із групи, що включає O, S і N, піролідинільну групу, піперидинільну групу, піперазинільну групу, тетрагідропіранільну групу або морфолінільну групу; де циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, піролідинільні, піперидинільні, піперазинільні, тетрагідропіранільні або морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R_8$ або групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$; де R_7 і R_8 всі незалежно означають атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу.

Звичайно в сполучі формули (I) R_2 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_3 -алкоксигрупою; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.

Краще, якщо R_2 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою.

Більш краще, якщо R_2 означає атом водню, атом галогену, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Найбільш краще, якщо R_2 означає атом водню або метильну групу.

Звичайно в сполучі формули (I) R_3 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_3 -алкоксигрупою; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.

Краще, якщо у сполучі формули (I) R_3 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою.

Більш краще, якщо R_3 означає атом водню, атом галогену, ціаногрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.

В одному варіанті здійснення у сполучі формули (I) R_3 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою. У цьому варіанті здійснення більш краще, якщо R_3 означає атом водню, атом галогену, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Найбільш краще, якщо R_3 означає атом водню або метильну групу.

Звичайно в сполучі формули (I) R_4 означає атом водню, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{1-4}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_3 -алкоксигрупою, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$ або групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу. Більш краще, якщо R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_1 - C_3 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.

В одному варіанті здійснення у сполучі формули (I) R_4 означає атом водню, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільную групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільную групу, C_3 - C_4 -циклоалкільную групу, групу $-(CH_2)_{1-4}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільную групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_3 -алкоксигрупою, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$ або групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу. У цьому варіанті здійснення більш краще, якщо R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільную групу, C_3 - C_4 -циклоалкільную групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу. У цьому варіанті здійснення найбільш краще, якщо R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -галогеналкільную групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу.

Звичайно в сполучі формули (I) R_6 означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; C_1 - C_4 -алкоксигрупу; C_1 - C_4 -галогеналкільную групу; лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -гідроксіалкільную групу; C_3 - C_7 -циклоалкільную групу; групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; $-(CH_2)_{1-3}O(C_1-C_4$ -алкільную групу); $-(CH_2)_{0-3}OC(O)-(C_1-C_4$ -алкільную групу); $-(CH_2)_{0-3}C(O)O-(C_1-C_4$ -алкільную групу); групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; групу $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$; $-(CH_2)_{0-3}$ -(5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні 1 гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N); $-(CH_2)_{0-3}$ -(5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні 1 гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N); або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, які вибрані із групи, що включає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалкільную групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу; і

де гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу або C_1 - C_3 -галогеналкільную групу.

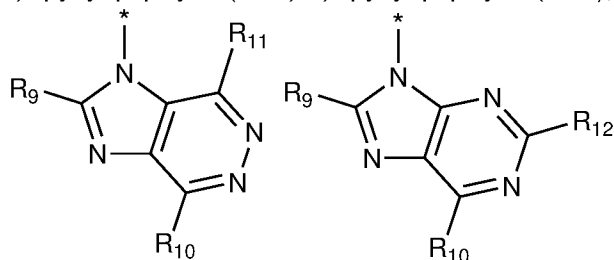
Краще, якщо у сполучі формули (I) R_6 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільную групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільную групу, C_3 - C_4 -циклоалкільную групу, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільную групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_3 -алкоксигрупою; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу.

Більш краще, якщо R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільную групу, C_3 - C_4 -циклоалкільную групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільную групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою. Ще більш краще, якщо R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкільную групу (краще групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$), або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу.

В одному варіанті здійснення у сполучі формули (I) R_6 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільную групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільную групу, C_3 - C_4 -циклоалкільную групу, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільную групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_3 -алкоксигрупою; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу. У цьому варіанті здійснення краще, якщо R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільную групу, C_3 - C_4 -циклоалкільную групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільную групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою. У цьому варіанті здійснення більш краще, якщо R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкільную групу (краще групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$), або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільную групу.

У кращому варіанті здійснення R_5 означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIa-1) iii) групу формули (IIa-2),



формула (IIa-1)

формула (IIa-2)

в яких

R_9 , R_{10} , R_{11} і R_{12} всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналکیلну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалکیلну групу, C_3 - C_4 -циклоалکیلну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або

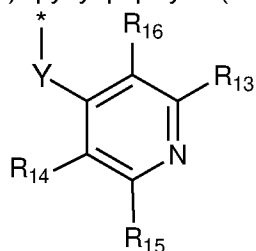
містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалکیلну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу. Більш

краще, якщо R_9 і R_{12} всі незалежно означають атом водню і R_{10} означає групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, де

R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу. Ще більш краще, якщо R_9 і R_{12} всі незалежно означають атом водню і R_{10} означає групу $-NH_2$.

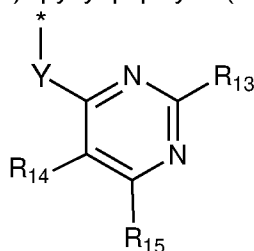
У іншому кращому варіанті здійснення R_5 означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIb-1),



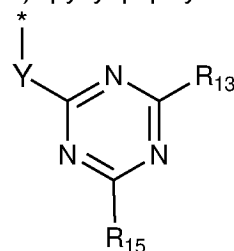
формула (IIb-1)

ii) групу формули (IIb-2),



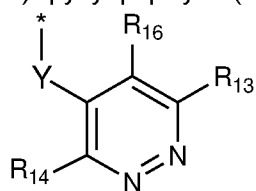
формула (IIb-2)

iii) групу формули (IIb-3),



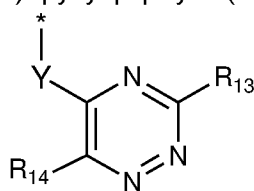
формула (IIb-3)

iv) групу формули (IIb-4) і



формула (IIb-4)

v) групу формули (IIb-5),



формула (IIb-5)

в яких

R_{13} , R_{14} , R_{15} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, атом галогену; C_1 - C_4 -алкоксигрупу; C_1 - C_4 -галогеналکیلну групу; C_1 - C_4 -гідроксіалکیلну групу; C_3 - C_4 -циклоалکیلну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$; групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$; групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає

C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалکیلну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу; і де Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу $-NR'$, $-O$ або $-S$; де R' є таким, як визначено вище;

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

У цьому кращому варіанті здійснення краще, якщо R_5 означає групу, вибрану із групи, що включає групу формули (IIb-1), групу формули (IIb-2) і групу формули (IIb-3), в яких

R_{13} , R_{14} , R_{15} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу; і де Y означає групу $-NR'$, де R' є таким, як визначено вище.

Краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIb-1), то R_{14} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, і R_{13} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-NR'$, де R' є таким, як визначено вище. Ще більш краще, якщо R_{14} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, і R_{13} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-C(O)-NR'R'$ або групу $-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; де Y означає групу $-NH$.

Краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIb-2), то R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-NR'$, де R' є таким, як визначено вище. Ще більш краще, якщо R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-CN$ або групу $-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; і де Y означає групу $-NH$. Ще більш краще, якщо R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-CN$ або групу $-NH_2$.

У кращому варіанті здійснення, якщо R_5 означає групу формули (IIb-2), то R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-NR'$, де R' є таким, як визначено вище.

Ще більш краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIb-2), то R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-CN$ або групу $-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; і де Y означає групу $-NH$. Ще більш краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIb-2), то R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-CN$ або групу $-NH_2$.

Краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIb-3), то R_{13} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-NR'$, де R' є таким, як визначено вище. Ще більш краще, якщо R_{13} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-C(O)-NR'R'$ або групу $-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; де Y означає групу $-NH$. Ще більш краще, якщо R_{13} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-CN$ або групу $-NH_2$.

У кращому варіанті здійснення, якщо R_5 означає групу, вибрану із групи, що включає групу формули (IIb-1), групу формули (IIb-2), групу формули (IIb-3), групу формули (IIb-4) і групу формули (IIb-3), описані вище,

то R_{13} , R_{14} , R_{15} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, C_1-C_4 -алкоксигрупу, C_1-C_4 -галогеналкільну групу, C_1-C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3-C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1-C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C_1-C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3-C_4 -циклоалкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1-C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1-C_4 -алкільну групу; і де Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу $-NR'$, $-O$ або $-S$; де R' є таким, як визначено вище;

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

У цьому кращому варіанті здійснення краще, якщо R_5 означає групу, вибрану із групи, що включає групу формули (IIb-1) і групу формули (IIb-2), в яких

R_{13} , R_{14} , R_{15} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1-C_4 -алкільну групу; і де Y означає групу $-NR'$, де R' є таким, як визначено вище.

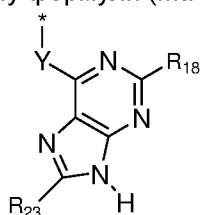
У цьому кращому варіанті здійснення краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIb-1), то R_{14} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, і R_{13} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-NR'$, де R' є таким, як визначено вище. Ще більш краще, якщо R_{14} і R_{16} всі незалежно

означають атом водню, і R_{13} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-C(O)-NR'R'$ або групу $-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; де Y означає групу $-NH-$.

- 5 У цьому кращому варіанті здійснення краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIb-2), то R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1-C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-NR'-$, де R' є таким, як визначено вище. Ще більш краще, якщо R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-CN$ або групу $-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; і де Y означає групу $-NH-$. Ще більш краще, якщо R_{13} означає атом водню і R_{14} і R_{15} всі незалежно означають атом водню, групу $-CN$ або групу $-NH_2$.

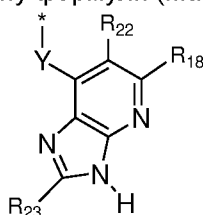
У іншому кращому варіанті здійснення R_5 означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIIa-1),



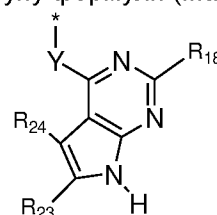
формула (IIIa-1)

ii) групу формули (IIIa-2),



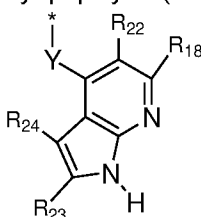
формула (IIIa-2)

iii) групу формули (IIIa-3),



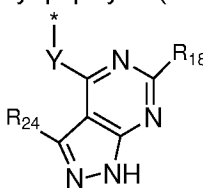
формула (IIIa-3)

iv) групу формули (IIIa-4),



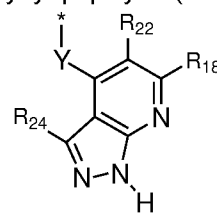
формула (IIIa-4)

v) групу формули (IIIa-5),



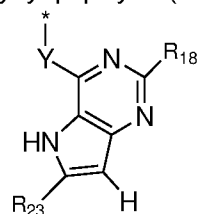
формула (IIIa-5)

vi) групу формули (IIIa-6),



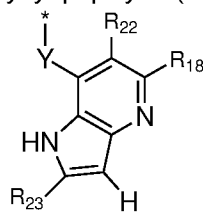
формула (IIIa-6)

vii) групу формули (IIIa-7),



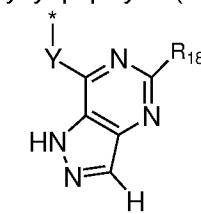
формула (IIIa-7)

viii) групу формули (IIIa-8),



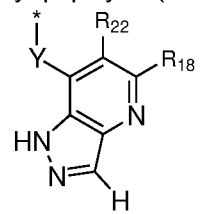
формула (IIIa-8)

ix) групу формули (IIIa-9),



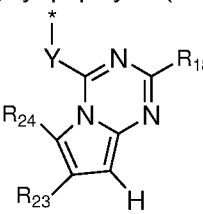
формула (IIIa-9)

x) групу формули (IIIa-10),



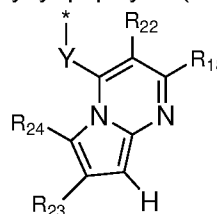
формула (IIIa-10)

xi) групу формули (IIIa-11),



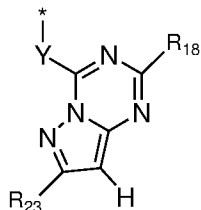
формула (IIIa-11)

xii) групу формули (IIIa-12),

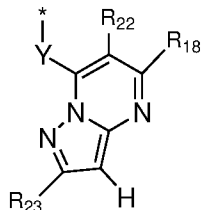


формула (IIIa-12)

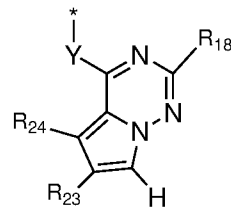
xiii) групу формули (IIIa-13), xiv) групу формули (IIIa-14), xv) групу формули (IIIa-15),



формула (IIIa-13)

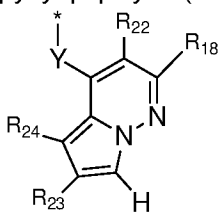


формула (IIIa-14)

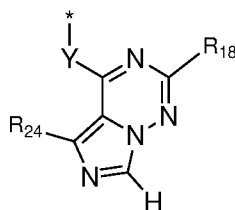


формула (IIIa-15)

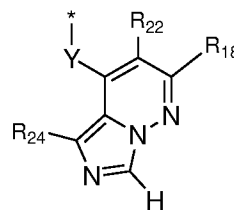
xvi) групу формули (IIIa-16), xvii) групу формули (IIIa-17), xviii) групу формули (IIIa-18),



формула (IIIa-16)

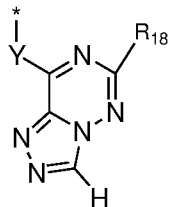


формула (IIIa-17)

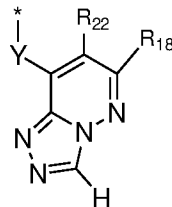


формула (IIIa-18)

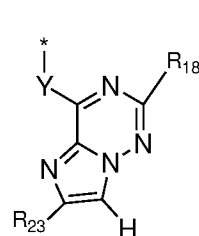
xix) групу формули (IIIa-19), xx) групу формули (IIIa-20), xxi) групу формули (IIIa-21)



формула (IIIa-19)

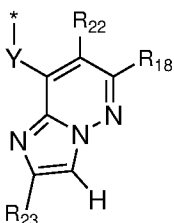


формула (IIIa-20)



формула (IIIa-21)

xxii) групу формули (IIIa-22),



формула (IIIa-22)

В ЯКИХ

- 5 R₁₈, R₂₂, R₂₃ і R₂₄ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу - (CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃-CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R', групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'', групу - (CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу; де R' і R'' всі незалежно
- 10 означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; і де Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу -NR', -O- або -S-; де R' є таким, як визначено вище;

- або у випадку, якщо Y означає групу -NR', то R₄ разом з групою -NR' і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR', утворюють 4-7- членну насичену гетероцикліальну групу, що
- 15 містить атом N, і ця гетероцикліальна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

- У цьому кращому варіанті здійснення краще, якщо R₅ означає групу, вибрану із групи, що включає групу формули (IIIa-1), групу формули (IIIa-3), групу формули (IIIa-5) і групу формули
- 20 (IIIa-14), в яких

R_{18} , R_{22} , R_{23} і R_{24} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; і де

5 Y є таким, як визначено вище;

і де більш краще, якщо R_{18} , R_{22} , R_{23} і R_{24} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-CN$ або групу $-NH_2$;

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклільну групу, що

10 містить атом N, і ця гетероциклільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

У кращому варіанті здійснення краще, якщо R_5 означає групу формули (IIIa-1), в якій

R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або

15 розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; і де Y є таким, як визначено вище;

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклільну групу, що

20 містить атом N, і ця гетероциклільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

У кращому варіанті здійснення, якщо R_5 означає групу формули (IIIa-1), то R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-NR'$ або $-S$, де R' є таким, як визначено вище. Ще більш краще, якщо R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню або групу $-NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; де Y означає групу $-NR'$ або $-S$, де R' є

30 таким, як визначено вище.

Краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIIa-1), в якій Y означає групу $-NR'$, де R' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклільну групу, що містить атом N, і ця гетероциклільна група є незаміщеною або містить один або

35 більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$. Більш краще, якщо R_4 разом з групою $-NR'$, що міститься в R_5 , і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють азетидинільну групу, піролідинільну групу, піперидинільну групу або піперазинільну групу; ще більш переважно піролідинільну групу або піперидинільну групу.

У кращому варіанті здійснення R_5 означає групу формули (IIIa-1), в якій

R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або

45 розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; і де Y є таким, як визначено вище;

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклільну групу, що містить атом N, і ця гетероциклільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість

50 замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

У кращому варіанті здійснення, якщо R_5 означає групу, вибрану із групи, що включає групу формули (IIIa-1), групу формули (IIIa-2), групу формули (IIIa-3), групу формули (IIIa-4), групу формули (IIIa-5), групу формули (IIIa-6), групу формули (IIIa-7), групу формули (IIIa-8), групу формули (IIIa-9), групу формули (IIIa-10), групу формули (IIIa-11), групу формули (IIIa-12), групу

55 формули (IIIa-13), групу формули (IIIa-14), групу формули (IIIa-15), групу формули (IIIa-16), групу формули (IIIa-17), групу формули (IIIa-18), групу формули (IIIa-19), групу формули (IIIa-20), групу формули (IIIa-21) і групу формули (IIIa-22), описані вище,

то R_{18} , R_{22} , R_{23} і R_{24} всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$

60

$\text{NR}'\text{R}''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; і де Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу $-\text{NR}'$ -, $-\text{O}-$ або $-\text{S}-$; де R' є таким, як визначено вище;

або у випадку, якщо Y означає групу $-\text{NR}'$ -, то R_4 разом з групою $-\text{NR}'$ - і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-\text{NR}'$ -, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N , і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-\text{CHF}_2$ або групу $-\text{CF}_3$.

У цьому кращому варіанті здійснення краще, якщо R_5 означає групу формули (IIIa-1), в якій R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню, групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CN}$, групу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CN}$, групу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{R}'$, групу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$, групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; і де Y є таким, як визначено вище;

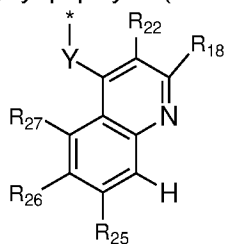
або у випадку, якщо Y означає групу $-\text{NR}'$ -, то R_4 разом з групою $-\text{NR}'$ - і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-\text{NR}'$ -, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N , і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-\text{CHF}_2$ або групу $-\text{CF}_3$.

У цьому варіанті здійснення краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIIa-1), то R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню, групу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$ або групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; де Y означає групу $-\text{NR}'$ - або $-\text{S}-$, де R' є таким, як визначено вище. Ще більш краще, якщо R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню або групу $-\text{NR}'\text{R}''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або метильну групу; де Y означає групу $-\text{NR}'$ - або $-\text{S}-$, де R' є таким, як визначено вище.

У цьому варіанті здійснення краще, що, якщо R_5 означає групу формули (IIIa-1), в якій Y означає групу $-\text{NR}'$ -, де R' означає лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; то R_4 разом з групою $-\text{NR}'$ - і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-\text{NR}'$ -, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N , і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-\text{CHF}_2$ або групу $-\text{CF}_3$. Більш краще, якщо R_4 разом з групою $-\text{NR}'$ -, що міститься в R_5 , і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-\text{NR}'$ -, утворюють азетидинільну групу, піролідинільну групу, піперидинільну групу або піперазинільну групу; ще більш переважно піролідинільну групу або піперидинільну групу.

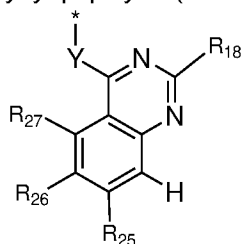
В іншому кращому варіанті здійснення R_5 означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIIb-1),



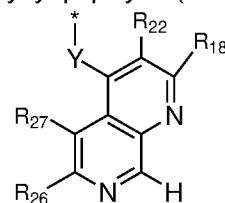
формула (IIIb-1)

ii) групу формули (IIIb-2),



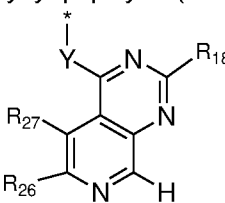
формула (IIIb-2)

iii) групу формули (IIIb-3),



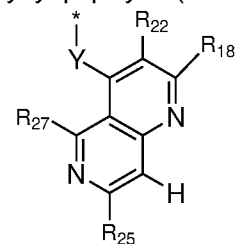
формула (IIIb-3)

iv) групу формули (IIIb-4),



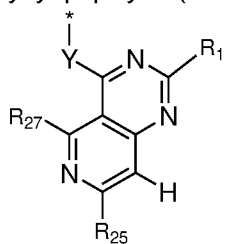
формула (IIIb-4)

v) групу формули (IIIb-5),



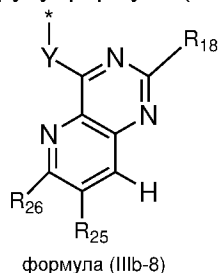
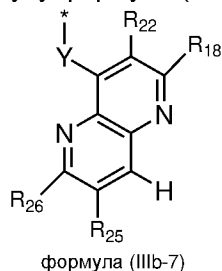
формула (IIIb-5)

vi) групу формули (IIIb-6),



формула (IIIb-6)

vii) групу формули (IIIb-7) і viii) групу формули (IIIb-8),



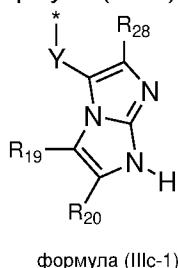
в яких

R₁₈, R₂₂, R₂₅, R₂₆ і R₂₇ всі незалежно означають атом водню, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналکیلну групу, С₁-С₄-гідроксіалکیلну групу, С₃-С₄-циклоалکیلну групу, групу -(СН₂)₀₋₃СN, групу -С(О)-(СН₂)₁₋₃-СN, групу -С(О)-(СН₂)₀₋₃-R', групу -С(О)-(СН₂)₀₋₃-NR'R'', групу -(СН₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалکیلну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, С₁-С₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алکیلну групу; і де Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу -NR'-, -O- або -S-; де R' є таким, як визначено вище;

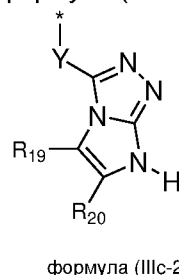
або у випадку, якщо Y означає групу -NR'-, то R₄ разом з групою -NR'- і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR'-, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

У іншому кращому варіанті здійснення R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIIc-1) і



ii) групу формули (IIIc-2),



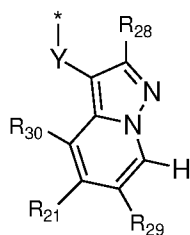
в яких

R₁₉, R₂₀ і R₂₈ всі незалежно означають атом водню, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналکیلну групу, С₁-С₄-гідроксіалکیلну групу, С₃-С₄-циклоалکیلну групу, групу -(СН₂)₀₋₃СN, групу -С(О)-(СН₂)₁₋₃-СN, групу -С(О)-(СН₂)₀₋₃-R', групу -С(О)-(СН₂)₀₋₃-NR'R'', групу -(СН₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалکیلну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, С₁-С₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алکیلну групу; і де Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу -NR'-, -O- або -S-; де R' є таким, як визначено вище;

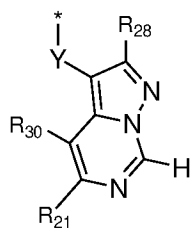
або у випадку, якщо Y означає групу -NR'-, то R₄ разом з групою -NR'- і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR'-, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

У іншому кращому варіанті здійснення R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає

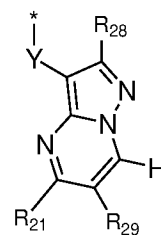
i) групу формули (IIId-1), ii) групу формули (IIId-2) і iii) групу формули (IIId-3),



формула (IIIId-1)



формула (IIIId-2)



формула (IIIId-3)

в яких

R_{21} , R_{28} , R_{29} і R_{30} всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкілну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкілну групу, C_3 - C_4 -циклоалкілну групу, групу $-(CH_2)_0$ - $3CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_0$ - $3NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалкілну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу; і де Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу $-NR'$, $-O-$ або $-S-$; де R' є таким, як визначено вище;

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

Звичайно в сполучі формули (I) Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу $-NR'$, $-O-$ або $-S-$; де R' означає атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу. Краще, якщо Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу $-NR'$ або $-S-$; де R' означає атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу. Більш краще, якщо Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу $-NR'$ або $-S-$; де R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу. Найбільш краще, якщо Y означає групу $-NR'$; де R' означає атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу.

Якщо R' і/або R'' приєднані до атому азоту, то краще, якщо R' і/або R'' не означають гідроксигрупу або алкоксигрупу.

Якщо будь-який із зазначених вище фрагментів означає $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R_8$ або $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, то краще, якщо R_8 і R' не означають атом водню, якщо не міститься алкіленовий містковий фрагмент.

Краще, якщо у сполучі формули (I):

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 означає атом водню, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу, C_1 - C_4 -галогеналкілну групу, C_3 - C_7 -циклоалкілну групу, фенільну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, що вибрані із групи, що включає O, S і N, піролідинільну групу, піперидинільну групу, піперазинільну групу, тетрагідропіранільну групу або морфолінілну групу;

де циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, піролідинільні, піперидинільні, піперазинільні, тетрагідропіранільні або морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу, C_1 - C_4 -галогеналкілну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкілну групу, C_3 - C_4 -циклоалкілну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$ або групу $-(CH_2)_{0-3}(\text{феніл})-OR_8$; де R_7 і R_8 всі незалежно означають атом водню або C_1 - C_4 -алкілну групу;

R_2 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу, C_3 - C_4 -циклоалкілну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою;

R_3 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу, C_3 - C_4 -циклоалкілну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або

лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкоксигрупою;

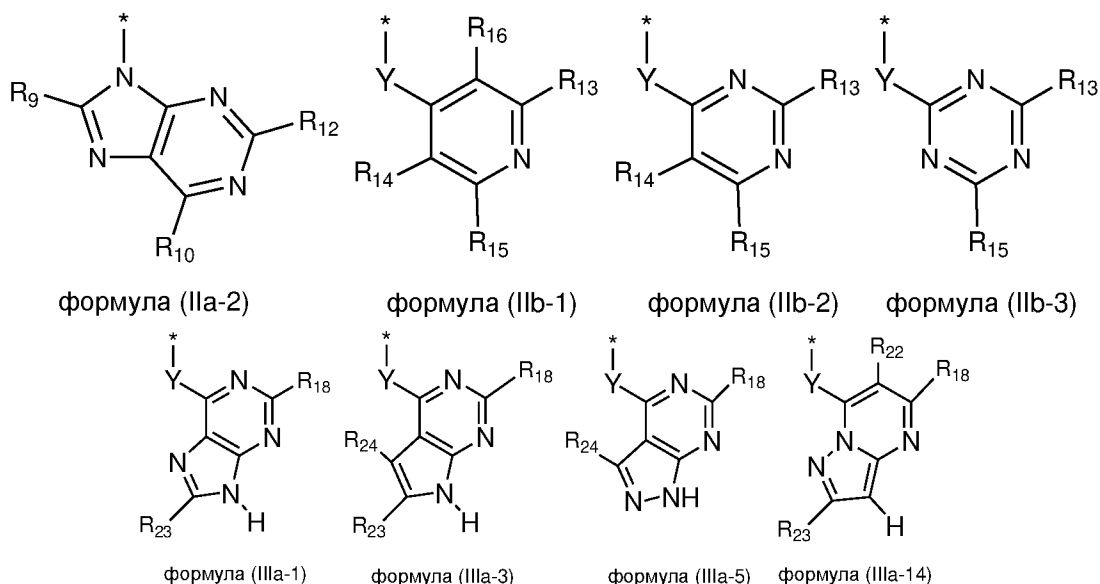
R₄ означає атом водню, C₁-C₃-алкоксигрупу, C₁-C₃-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу або лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкільну групу;

R₆ означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; C₁-C₃-алкоксигрупу; C₁-C₃-галогеналкільну групу; лінійну або розгалужену C₁-C₄-гідроксіалкільну групу; C₃-C₄-циклоалкільну групу; групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; $-(CH_2)_{1-3}O(C_1-C_4\text{-алкільну групу})$; $-(CH_2)_{0-3}OC(O)-(C_1-C_4\text{-алкільну групу})$; $-(CH_2)_{0-3}C(O)O-(C_1-C_4\text{-алкільну групу})$; групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; групу $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$; $-(CH_2)_{0-3}$ -(5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N); $-(CH_2)_{0-3}$ -(5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N);

або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкоксигрупою;

де гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу або C₁-C₄-галогеналкільну групу,

R₅ означає фрагмент формули (II-a2), (IIb-1), (IIb-2), (IIb-3), (IIIa-1), (IIIa-3), (IIIa-5) або (IIIa-14):



в яких:

• R₉, R₁₀ і R₁₂ всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

• R₁₃, R₁₄, R₁₅ і R₁₆ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, C₁-C₄-галогеналкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; фенільну групу, і ця фенільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену або гідроксигрупу; 5-7-членну моноциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N, і ця гетероарильна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

• R₁₈, R₂₂, R₂₃ і R₂₄ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

• Y означає групу $-NR'$ -, $-O$ - або $-S$ -; де R' означає водень або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$ -, то R₄ разом з групою $-NR'$ і з атомом

вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7- членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

5 В особливо кращому варіанті здійснення у сполуці формули (I)

X означає атом азоту або групу $-CR_6$;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

10 R_1 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу, метильну групу, C_3 - C_7 -циклоалкілну групу, фенільну групу, піридинільну групу, піразолільну групу, ізоксазолільну групу, піперидинільну групу або тетрагідропіранільну групу;

де циклоалкільні, фенільні, піридинільні, піразолільні, ізоксазолільні, піперидинільні або тетрагідропіранільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу, $-(CH_2)-(феніл)-O-(C_1-C_3-алкілну\ групу)$, групу $-NR_7R_8$ або групу $-OR_8$; де R_7 і R_8 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу;

R_2 і R_3 всі незалежно означають атом водню, атом галогену, ціаногрупу, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу;

20 R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу, C_1 - C_3 -гідроксіалкілну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу;

R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -гідроксіалкілну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу або циклопропільну групу;

25 R_6 означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; C_1 - C_4 -алкоксигрупу; C_1 - C_4 -галогеналкілну групу; лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -гідроксіалкілну групу; C_3 - C_7 -циклоалкілну групу; лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу; групу $-(CH_2)_{0-3}NR''$; $-(CH_2)_{1-3}O(C_1-C_3-алкілну\ групу)$; $-(CH_2)_{0-3}OC(O)-(C_1-C_3-алкілну\ групу)$; $-(CH_2)_{0-3}C(O)O-(C_1-C_3-алкілну\ групу)$; групу $-C(O)-NR''$; групу $-(CH_2)_{0-3}C(O)OH$; $-(CH_2)_{0-3}(імідазолільну\ групу)$; $-(CH_2)_{0-3}(оксазолільну\ групу)$; $-(CH_2)_{0-3}(оксадіазолільну\ групу)$; $-(CH_2)_{0-3}(піразолільну\ групу)$ або $-(CH_2)_{0-3}(морфолінільну\ групу)$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу; і

30 де імідазолільні, оксазолільні, оксадіазолільні, піразолільні і морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу або C_1 - C_3 -галогеналкілну групу;

35 R_5 означає групу, вибрану із групи, яка включає:

i) групу формули (IIa) і ця група являє собою пуринільну групу, незаміщену або заміщену групою $-NR''$;

40 ii) групу формули (IIb) і ця група вибрана із групи, що включає $-NR'$ -піридинільну групу, $-S$ -піридинільну групу, $-NR'$ -піримідинільну групу, $-S$ -піримідинільну групу або $-NR'$ -триазинільну групу; де піридинільні, піримідинільні і триазинільні групи є незаміщеними або містять 1, 2 або 3 замісника, які вибрані із групи, що включає атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкілну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR''$; і

45 iii) групу формули (IIc) і ця група вибрана із групи, що включає $-NR'$ -пуринільну групу, $-S$ -пуринільну групу, $-NR'$ -7H-піроло[2,3-d]піримідинільну групу, $-NR'$ -1H-піразоло[3,4-d]піримідинільну групу або $-NR'$ -піразоло[1,5-a]піримідинільну групу; де пуринільні, 7H-піроло[2,3-d]піримідинільні, 1H-піразоло[3,4-d]піримідинільні і піразоло[1,5-a]піримідинільні групи є незаміщеними або заміщені атомом галогену або групою $-(CH_2)_{0-3}NR''$; або

50 R_4 і R_5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піролідинілпуринільну групу або піролідинілпіримідиніл; де піролідинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену або гідроксигрупу; і де пуринільна група є незаміщеною або заміщена групою $-(CH_2)_{0-3}NR''$; і де піримідинільна група є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісника, які вибрані із групи, що включає групу $-(CH_2)_{0-3}CN$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR''$; і

55 R' і R'' всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_3 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкілну групу.

В іншому особливо кращому варіанті здійснення у сполуці формули (I)

X означає атом азоту або групу $-CR_6$;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

60 n дорівнює 0 або 1;

R_1 означає метильну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, піперидинільну групу або тетрагідропіранільну групу;

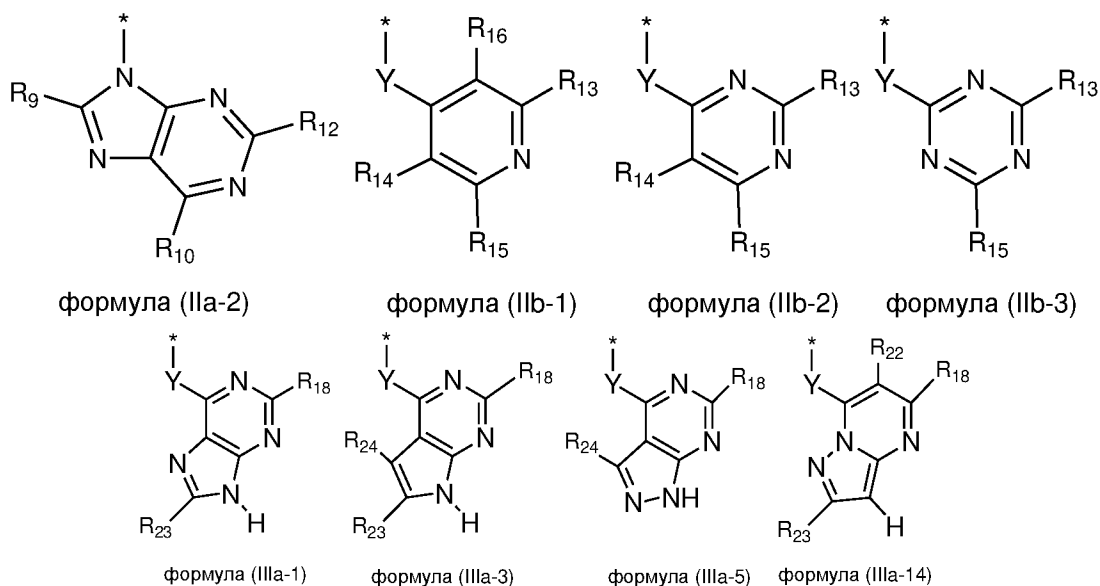
де циклоалкільні, фенільні, піридинільні, піперидинільні або тетрагідропіранільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, групу $-NR_7R_8$ або групу $-OR_8$; де R_7 і R_8 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_2 і R_3 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або циклопропільну групу;

R_5 означає фрагмент формули (II-a2), (IIb-1), (IIb-2), (IIb-3), (IIIa-1), (IIIa-3), (IIIa-5) або (IIIa-14):



в яких:

- R_9 , R_{10} і R_{12} незалежно означають атом водню або групу $-NR'R''$;

- R_{13} - R_{16} незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-CN$, групу $-C(O)-NR'R''$ або групу $-NR'R''$;

- R_{18} , R_{22} , R_{23} і R_{24} означають атом водню, атом галогену або групу $-NR'R''$;

- R' і R'' всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; і

- Y означає $-NH-$ або $-S-$; або
 - Y означає атом азоту і Y , R_4 і атом вуглецю, до якого приєднані R_4 і Y , утворюють піролідинільне кільце, і ця піролідинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену або гідроксигрупу.

В одному варіанті здійснення у сполучі формули (I)

X означає атом азоту або групу $-CR_6$;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R_1 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_3 - C_{10} -циклоалкільну групу, C_3 - C_{10} -циклоалкенільну групу, моноциклічну або біциклічну C_6 - C_{14} -арильну групу, 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O , S і N , або 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O , S і N ,

де циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу -

(CH₂)₁₋₃CN, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃-CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR₇R₈, групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃R₈ або групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃NR₇R₈;

R₂ і R₃ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, групу -NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₇-циклоалкільну групу;

R₄ означає атом водню, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₁₋₄NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R' або групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'';

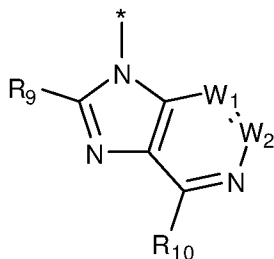
R₆ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу;

R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу;

R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

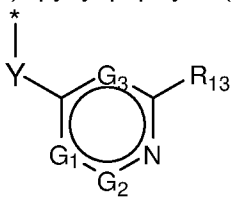
R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає:

i) групу формули (IIa),



формула (IIa)

ii) групу формули (IIb)



формула (IIb)

и

iii) групу формули (IIc),



формула (IIc)

в яких

Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу -NR', -O- або -S-; де R' є таким, як визначено вище;

(*) означає положення, в якому R₅ зв'язаний з атомом вуглецю, що приєднаний до R₄ і до піролотриазинової групи;

W₁ означає групу -CR₁₁ і W₂ означає атом азоту, або W₁ означає атом азоту і W₂ означає групу -CR₁₂;

G₁ означає групу -CR₁₄ і G₂ означає атом азоту, або G₁ означає атом азоту і G₂ означає групу -CR₁₅, або G₁ означає групу -CR₁₄ і G₂ означає групу -CR₁₅;

G₃ означає атом азоту або групу -CR₁₆;

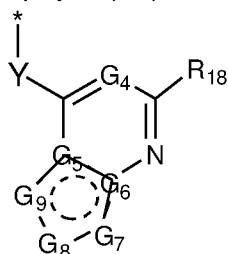
R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ і R₁₆ всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -

(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃-CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R', групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'', групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу; де R' і R'' є такими, як визначено вище;

5

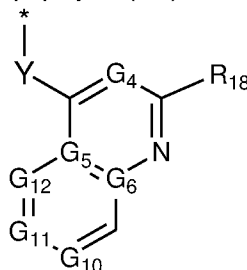
R₁₇ означає групу, вибрану із групи, яка включає

a) групу формули (IIIa),



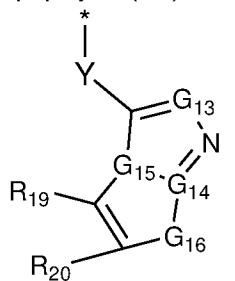
формула (IIIa)

b) групу формули (IIIb),



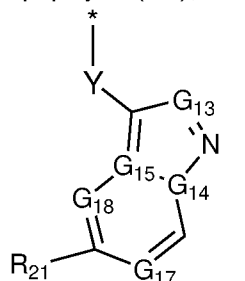
формула (IIIb)

c) групу формули (IIIc) і



формула (IIIc)

d) групу формули (IIId),



формула (IIId)

в яких

10

G₄ означає атом азоту або групу -CR₂₂;

G₅ і G₆ всі незалежно означають атом азоту або атом вуглецю, де, якщо один із G₅ і G₆ означає атом азоту, то той, що залишився, означає атом вуглецю;

G₇ означає групу -NH або групу -CH;

G₈ означає атом азоту або групу -CR₂₃;

15

G₉ означає атом азоту або групу -CR₂₄;

G₁₀ означає атом азоту або групу -CR₂₅;

G₁₁ означає атом азоту або групу -CR₂₆;

G₁₂ означає атом азоту або групу -CR₂₇;

G₁₃ означає атом азоту або групу -CR₂₈;

20

G₁₄ і G₁₅ всі незалежно означають атом азоту або атом вуглецю, де, якщо один із G₁₄ і G₁₅ означає атом азоту, то той, що залишився, означає атом вуглецю;

G₁₆ означає групу -NH або групу -CH;

G₁₇ означає атом азоту або групу -CR₂₉;

G₁₈ означає атом азоту або групу -CR₃₀;

25

R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ і R₃₀ всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу,

групу -(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃-CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R', групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'', групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу; де R' і R'' є такими, як визначено вище; і де Y є таким, як визначено вище;

30

або у випадку, якщо Y означає групу -NR', то R₄ разом з групою -NR' і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR', утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

35

У цьому варіанті здійснення краще, якщо у сполуці формули (I):

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R_1 означає лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатома, що вибрані із групи, що включає O, S і N, піролідинільну групу, піперидинільну групу, піперазинільну групу, тетрагідропіранільну групу або морфолінільну групу; де циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, піролідинільні, піперидинільні, піперазинільні, тетрагідропіранільні або морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$ або групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$; де R_7 і R_8 всі незалежно означають атом водню або C_1 - C_4 -алкільну групу;

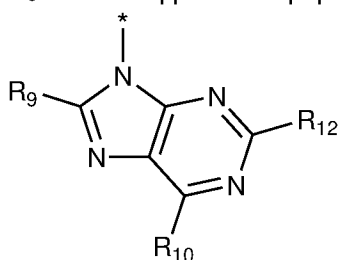
R_2 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою;

R_3 означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою;

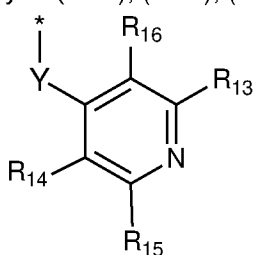
R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -алкоксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C_1 - C_2 -алкоксигрупою;

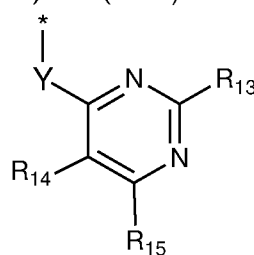
R_5 означає фрагмент формули (IIa-2), (IIb-1), (IIb-2) або (IIIa-1):



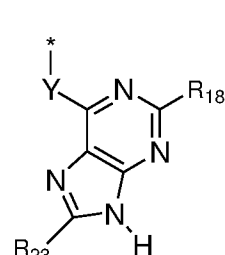
формула (IIa-2)



формула (IIb-1)



формула (IIb-2)



формула (IIIa-1)

в яких:

R_9 , R_{10} і R_{12} всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу;

R_{13} , R_{14} , R_{15} і R_{16} всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу;

R_{18} і R_{23} всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу;

Y означає групу $-NR'$, $-O-$ або $-S-$; де R' означає водень або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; або у випадку, якщо Y означає $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N.

В особливо кращому варіанті здійснення у сполуці формули (I)

X означає атом азоту або групу $-CR_6$;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

n дорівнює 0 або 1;

R_1 означає метильну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, піперидинільну групу або тетрагідропіранільну групу;

де циклоалкільні, фенільні, піридинільні, піперидинільні або тетрагідропіранільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу, групу -NR₇R₈ або групу -OR₈; де R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу;

R₂ і R₃ всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу;

R₄ означає атом водню, С₁-С₃-галогеналкільну групу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу;

R₆ означає атом водню, атом галогену, С₁-С₃-галогеналкільну групу, лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу або циклопропільну групу;

R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає:

i) групу формули (IIa) і ця група являє собою пуринільну групу, незаміщену або заміщену групою -NR'R'';

ii) групу формули (IIb) і ця група вибрана із групи, що включає -NH-піридинільну групу, -S-піридинільну групу, -NH-піримідинільну групу або -S-піримідинільну групу, і краще вибрана із групи, що включає -NH-піридинільну групу і -NH-піримідинільну групу; де піридинільні або піримідинільні групи є незаміщеними або містять 1, 2 або 3 замісника, які вибрані із групи, що включає групу -(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'' або групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'', і краще вибрані із групи, що включає групу -CN, -C(O)NH₂ або групу -NH₂; і

iii) групу формули (IIc) і ця група вибрана із групи, що включає -NH-пуринільну групу або -S-пуринільну групу; де пуринільна група є незаміщеною або заміщена групою -(CH₂)₀₋₃NR'R''; або

R₄ і R₅ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піролідинілпуринільну групу, де пуринільна група є незаміщеною або заміщена групою -(CH₂)₀₋₃NR'R'';

R' і R'' всі незалежно означають атом водню, С₁-С₃-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу, краще атом водню або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу.

В іншому особливо кращому варіанті здійснення у сполуці формули (I)

X означає атом азоту або групу -CR₆;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

n дорівнює 0 або 1;

R₁ означає метильну групу, С₃-С₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, піперидинільну групу або тетрагідропіранільну групу;

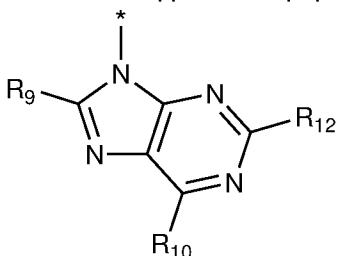
де циклоалкільні, фенільні, піридинільні, піперидинільні або тетрагідропіранільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу, групу -NR₇R₈ або групу -OR₈; де R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу;

R₂ і R₃ всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу;

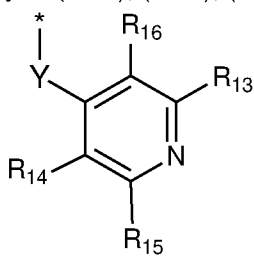
R₄ означає атом водню, С₁-С₃-галогеналкільну групу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу;

R₆ означає атом водню, атом галогену, С₁-С₃-галогеналкільну групу, лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу або циклопропільну групу;

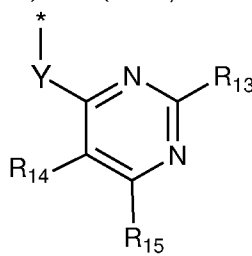
R₅ означає фрагмент формули (II-a2), (IIb-1), (IIb-2) або (IIIa-1):



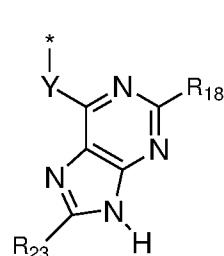
формула (IIa-2)



формула (IIb-1)



формула (IIb-2)



формула (IIIa-1)

в яких:

- R₉, R₁₀ і R₁₂ незалежно означають атом водню або групу -NR'R'';

- R₁₃ - R₁₆ незалежно означають атом водню, групу -CN, -C(O)-NR'R'' або групу -NR'R'';

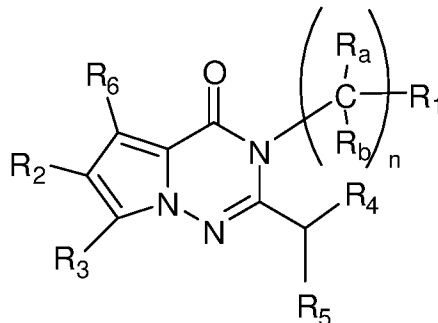
- R₁₈ і R₂₃ означають водень або групу -NR'R'';

- R' і R'' всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкільну групу; і

- Y означає -NH- або -S-; або

5 - Y означає атом азоту і Y, R₄ і атом вуглецю, до якого приєднані R₄ і Y, утворюють піролідинільне кільце.

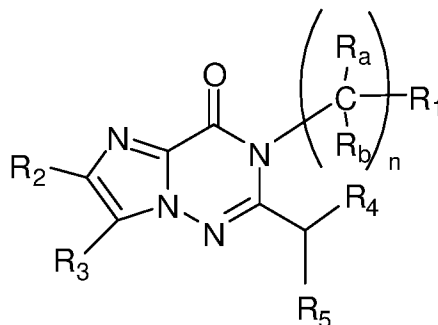
В особливо кращому варіанті здійснення сполука, пропонована в даному винаході, описується формулою (Ia)



формула (Ia)

10 в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R_a, R_b і n є такими, як визначено вище.

В альтернативному особливо кращому варіанті здійснення сполука описується формулою (Ib):



формула (Ib)

15 в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R_a, R_b і n є такими, як визначено вище.

Кращі окремі сполуки, пропоновані в даному винаході, включають:

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((6-Амінопіримідин-4-іламіно)метил)-5-хлор-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-циклопропіл-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

20 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((6-Амінопіримідин-4-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

4-((4-Оксо-3-о-толіль-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламін)піколінамід;

2-((2-Амінопіридин-4-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((9Н-Пурин-6-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

25 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-циклогексилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((9Н-Пурин-6-ілтіо)метил)-5-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

2-((9Н-Пурин-6-ілтіо)метил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

30 2-(1-(6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

(S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

(S)-2-(1-(6-Амінопіримідин-4-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

(S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-

35 іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;

(R)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

(S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

(S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

(S)-2-(1-(6-Амінопіримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

40 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-

іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

- 2-(1-(6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)етил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толіл-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 5 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(3-метоксифеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(2,4-дифторфеніл)піроло-[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-бензил-5-хлорпіроло[1,2-*f*][1,2,4]-триазин-4(3Н)-он;
 10 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-фенілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(піридин-4-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піроло-[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 15 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-метилпіперидин-4-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 20 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-метилпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-((1*r*,4*r*)-4-аміноциклогексил)-5-хлорпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 25 (R)-2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 30 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 35 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 40 он;
 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 45 4-Аміно-6-(3,3,3-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-3-Феніл-2-(1-(піразоло[1,5-*a*]піримідин-7-іламіно)етил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 50 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 он;
 (S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(4,6-Діаміно-1,3,5-триазин-2-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 он;
 55 (S)-2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 60

- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (R)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (R)-4-Аміно-6-(2-гідрокси-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 5 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(7H-Піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(метил(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 10 іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(Метил(9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 15 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(7-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(4,4-Дифтор-1-(9H-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 20 (S)-4-Аміно-6-(4,4-дифтор-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(6-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 25 2-((S)-1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-((S)-1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(2,6-диметилфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 30 (S)-2-((9H-Пурин-6-іламіно)метил)-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(4-оксо-3-(1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(5-Фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-
 4(3H)-он;
 35 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(2,6-диметилфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
 40 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-
 ф][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 45 4-Аміно-6-((1S)-1-(5-(1,2-дигідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-
 ф][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-
 ф][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-
 50 ф][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(гідроксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
 іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-
 ф][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 55 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-
 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-
 ф][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)імідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

- (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
5 (S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)-2,2,2-трифторетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
(S)-4-Аміно-6-(1-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
10 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-
он;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-
дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)пропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
15 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
20 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(R)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)-2-гідроксietил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-карбамоїлпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
25 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
30 2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((S)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(R)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-гідроксietиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(2-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
35 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(2-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
((S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(2Н-тетразол-5-іл)піроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
40 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-7-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-
45 f][1,2,4]триазин-7-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1Н-піразол-4-іл)-4-
оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
50 (S)-2-(1-(2,6-Діаміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(морфолінометил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-
55 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1Н-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-
іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

- 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 5 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонової кислоти;
 2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((R)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 10 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1Н-піразол-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піримідин-5-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 15 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((R)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2,4-Діаміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-(1-(3-((1Н-Піразол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)-6-амінопіримідин-5-карбонітрил;
 20 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 25 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-циклобутил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-Аміно-4-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 4-Аміно-6-(1-(5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 30 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-циклопропіл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 35 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((R)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-((3-Йод-1Н-піразоло[3,4-*d*]піримідин-4-іламіно)метил)-5-метил-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 40 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 45 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(1Н-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(ізоксазол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-N,N-диметил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
 50 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-N-пропіл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
 55 2-((S)-1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((S)-1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-((S)-тетрагідро-2Н-піран-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(3-гідроксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 60

- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
(R)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-гідроксietiламіно)піримідин-5-карбонітрил;
4-Аміно-6-((4-оксо-3-о-толіл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
5 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-гідроксietiл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
10 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-метилоксазол-5-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-метоксietiл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
15 (S)-Пропіл-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилат;
(S)-4-Аміно-6-(3-гідроксі-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
20 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-3-гідроксипропіл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-3-гідроксипропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
25 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)етилацетат;
(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
30 2-((2S,4R)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іл)-4-гідроксипіролідін-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
4-Аміно-6-((2S,4R)-2-(5-(амінометил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-4-гідроксипіролідін-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
35 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
40 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
45 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)циклопропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
50 2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)циклопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
55 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;

або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер, або дейтеровану похідну.

Прикладами кращих сполук є:

- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- 5 (S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- 10 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- 15 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- 20 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- 25 (S)-4-Аміно-6-(2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- 30 (S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
- 35 (R)-4-Аміно-6-(2-гідрокси-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- 40 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(5-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(7-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- 45 (S)-4-Аміно-6-(4,4-дифтор-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(6-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- 50 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(2,6-диметилфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- (S)-4-Аміно-6-((4-оксо-3-(1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- 55 (S)-2-(1-(5-Фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
- (S)-4-Аміно-6-(1-(5-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
- 60

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

5 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дігідропіролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифтомметил)-3,4-дігідропіролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифтомметил)піролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

10 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(гiдоксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-(трифтомметил)пiримидин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифтомметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

15 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(дифтомметил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дігідропіролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифтомметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

20 (S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дігідропіролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-фторпiримидин-4-іламіно)етил)-5-(дифтомметил)-3-(3,5-
дифторфеніл)піролол[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)пропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

25 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-(трифтомметил)пiримидин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

30 (R)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)-2-гiдоксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((S)-тетрагiдро-2Н-піран-3-il)-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

(R)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифтомметил)-3,4-дігідропіролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-il)-2-гiдоксіетиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

35 (S)-2-(1-(2-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дігідропіролол[1,2-
f][1,2,4]триазин-7-карбонітрil;

40 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-il)-4-
оксо-3,4-дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

(S)-2-(1-(2,6-Діаміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

45 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1H-піразол-4-il)-3,4-дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-тетрагiдро-2Н-піран-3-il)-5-(трифтомметил)-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-2-il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

50 2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримидин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((R)-тетрагiдро-2Н-піран-3-il)-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрil;

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(5-фторпiридин-3-il)-4-оксо-3,4-дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1H-піразол-3-il)-3,4-дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

55 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((R)-тетрагiдро-2Н-піран-3-il)-5-(трифтомметил)-3,4-
дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-2-il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

(S)-2,4-Діаміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дігідропіролол[1,2-f][1,2,4]триазин-2-
il)етиламіно)пiримидин-5-карбонітрil;

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 5 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-циклобутил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-Аміно-4-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-циклопропіл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 10 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 15 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 20 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(ізоксазол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 25 2-((S)-1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(3-гідроксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 30 4-Аміно-6-((4-оксо-3-о-толіл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-гідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 35 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-метоксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 40 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)етилацетат;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 45 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 50 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 55 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер, або дейтеровану похідну.

В одному варіанті здійснення конкретні сполуки, пропоновані в даному винаході, включають:

- 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Амінопіримідин-4-іламіно)метил)-5-хлор-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-циклопропіл-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 5 2-((6-Амінопіримідин-4-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 4-((4-Оксо-3-о-толіль-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піколінамід;
 2-((2-амінопіридин-4-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((9Н-Пурин-6-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-циклогексилпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 10 2-((9Н-Пурин-6-ілтїо)метил)-5-метил-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((9Н-Пурин-6-ілтїо)метил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((1-(6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)етил)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 15 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(6-Амінопіримідин-4-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніль-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 20 (R)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(6-Амінопіримідин-4-іламіно)етил)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніль-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 25 2-(1-(6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)етил)-5-метил-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толіль-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 30 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(3-метоксифеніль)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(2,4-дифторфеніль)піроло-[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-бензил-5-хлорпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 35 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-фенілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(піридин-4-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піроло-[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 40 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-метилпіперидин-4-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3-фторфеніль)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-фторфеніль)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 45 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніль)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніль)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-метилпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-((1*r*,4*r*)-4-аміноциклогексил)-5-хлорпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 50 (R)-2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 55 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенільпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніль-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 60

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

5 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

10 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;

2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

15 4-Аміно-6-(3,3,3-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;

або їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер, або дейтеровану похідну.

Прикладами кращих сполук цього варіанта здійснення є:

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

20 (S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

25 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

30 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

(S)-2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

35 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

40 або їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер, або дейтерована похідна.

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна одержати з використанням методик і процедур, описаних в даному винаході, або з використанням аналогічних методик і процедур. Слід розуміти, що, якщо зазначені типові або кращі умови здійснення способу (тобто температура, тривалість реакції, молярні співвідношення реагентів, розчинники, тиск і т.п.), то, якщо не зазначено інше, можна використовувати інші умови здійснення способу. Оптимальні умови проведення реакції можуть змінюватися залежно від конкретних використовуваних реагентів або розчинника, але такі умови спеціаліст в даній галузі техніки може встановити за допомогою стандартних методик оптимізації.

Крім того, як має бути зрозуміло спеціалістам у даній галузі техніки, для захисту деяких функціональних груп від вступу в небажані реакції може знадобитися використання звичайних захисних груп. Вибір захисної групи, придатної для конкретної функціональної групи, а також придатних умов введення і видалення захисної групи добре відомий в даній галузі техніки. Наприклад, численні захисні групи і їх введення і видалення описані в публікації T. W. Greene і G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, і в цитованій в ній літературі.

Термін "захисна група аміногрупи" означає захисну групу, придатну для виключення небажаних реакцій за аміним атомом азоту. Типові захисні групи аміногрупи включають, але не обмежуються тільки ними, форміл; ацильні групи, наприклад, алканоїльні групи, такі як ацетил; алкоксикарбонільні групи, такі як трет-бутоксикарбоніл (Boc); арилметоксикарбонільні групи, такі як бензилоксикарбоніл (Cbz) і 9-флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc); арилметильні групи, такі як

бензил (Bn), тритил (Tr) і 1,1-ди-(4'-метоксифеніл)метил; силільні групи, такі як триметилсиліл (TMC) і трет-бутилдиметилсиліл (TBC), і т.п.

Термін "захисна група гідроксигрупи" означає захисну групу, придатну для виключення небажаних реакцій за гідроксигрупою. Типові захисні групи гідроксигрупи включають, але не обмежуються тільки ними, алкільні групи, такі як метил, етил і трет-бутил; ацильні групи, наприклад, алканойльні групи, такі як ацетил; арилметильні групи, такі як бензил (Bn), п-метоксибензил (ПМБ), 9-флуоренілметил (Fm), і дифенілметил (бензгідріл, ДФМ); силільні групи, такі як триметилсиліл (TMC) і трет-бутилдиметилсиліл (TBC), і т.п.

В одному варіанті здійснення даного винаходу сполуки загальної формули (I) можна одержати за допомогою шляху синтезу, представленого на схемі 1, із сполук формули (Va), в якій група Z_1 означає атом галогену, такий як хлор, бром і йод, або іншу придатну відщеплювану групу, таку як метансульфонат або трифторметансульфонат, або інші групи, такі як гідроксигрупа, які можна перетворити на придатні відщеплювані групи за стандартними методиками, описаними в літературі, такими як реакція Міцунобу та інші.

Сполуки формули (I) можна одержати безпосередньо із сполук формули (Va) шляхом обробки (Va) сполуками формули (IVa), (IVb) або (IVc) за присутності придатної основи, такої як карбонат калію, діізопропілетиламін або гідрид натрію, в придатному розчиннику, такому як трет-бутанол, N,N-диметилформамід або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 160°C, з використанням або без використання мікрохвильового випромінювання.

Якщо Z_1 означає атом галогену, такий як хлор, то його можна перетворити на інший більш реакційноздатний атом галогену, такий як йод, шляхом обробки сполуки, що містить атом хлору, йодидом натрію в ацетоні при температурі від кімнатної температури до температури кипіння.

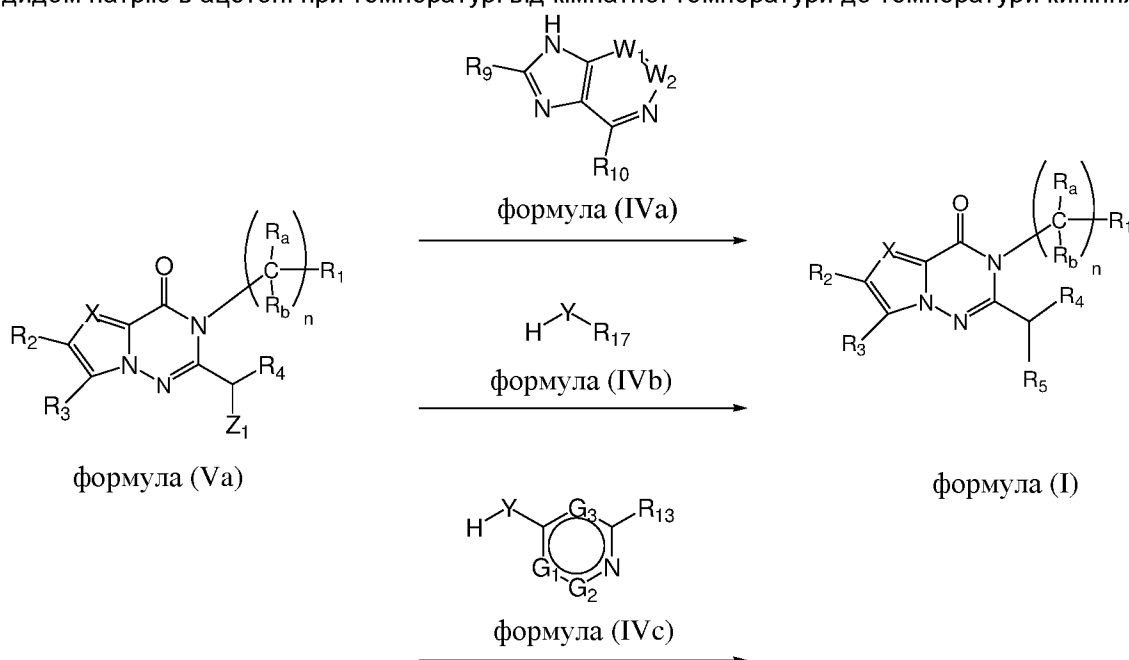


Схема 1

Альтернативно, сполуки загальної формули (I) можна одержати безпосередньо із сполук формули (Vb), в якій група Y означає групу $-NR'$, де R' означає атом водню, як це показано на схемі 2.

Так, сполуки формули (Vb) можна обробити електрофільними реагентами формули (IVd) або (IVe), в яких група Z_1 означає відщеплювану групу, таку як атом галогену, метансульфонат або трифторметансульфонат, за присутності придатної основи, такої як карбонат калію, діізопропілетиламін або гідрид натрію, в придатному розчиннику, такому як трет-бутанол, N,N-диметилформамід або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 220°C з використанням або без використання мікрохвильового випромінювання.

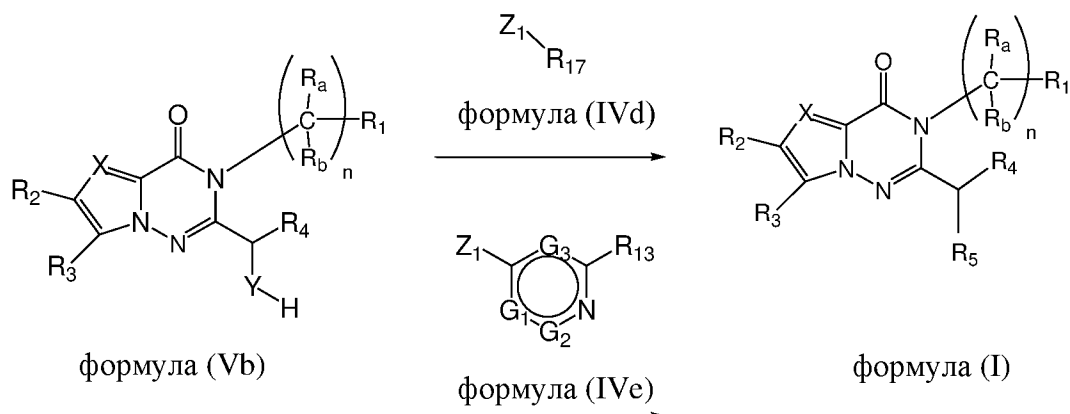


Схема 2

Альтернативно, сполуки формули (Va), в якій Z₁ означає, наприклад, атом галогену, можна перетворити на сполуки формули (Vb), в якій Y означає групу -NR', де R' є таким, як визначено вище, шляхом обробки сполук (Va) розчином аміаку в розчиннику, такому як метанол, при температурі від 60 до 120°C.

Сполуки загальної формули (V), які включають сполуки субформули (Va) і субформули (Vb), можна одержати безпосередньо із сполук формули (VII), як це показано на схемі 3, шляхом обробки сполук формули (VII) відповідними хлорангідами кислот формули (VIII) в розчиннику, такому як оцтова кислота, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 150°C з використанням або без використання мікрохвильового випромінювання.

В окремому випадку, коли Z₂ означає атом хлору, сполуки формули (V) також можна одержати шляхом обробки сполук формули (VII) 2-хлор-1,1,1-триметоксietаном за присутності піридиній-п-толуолсульфонату при температурі від 50 до 150°C.

Альтернативно, сполуки формули (V) можна одержати за двостадійною методикою із сполук формули (VII) з виділенням проміжних амідів формули (VI).

Сполуки формули (VII) можна перетворити на аміді формули (VI) шляхом обробки карбоновими кислотами формули (IX), в якій Z₂ означає відщеплювану групу формули Z₁ або нуклеофільну групу формули Y, незахищену або захищену відомими захисними групами, описаними в літературі, за присутності активуючого реагенту з використанням методик і умов, детально описаних в літературі, наприклад, з використанням як активуючого реагенту EDC або ГАТУ, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або дихлорметан, або в суміші цих розчинників при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 80°C.

Альтернативно, аміді формули (VI) можна одержати із сполук формули (VII) шляхом обробки хлорангідами кислот формули (VIII) при кімнатній температурі в придатному розчиннику, такому як оцтова кислота або 1,4-діоксан, або, альтернативно, за присутності основи, такої як триетиламін, в придатному розчиннику, такому як дихлорметан.

На другій стадії сполуки формули (V) можна одержати із сполук формули (VI) шляхом обробки оксихлоридом фосфору при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 100°C з проведенням або без проведення наступної обробки розчином основи, такої як аміак, піролідін, піперидин, карбонат калію або метантиолат натрію, в розчиннику, такому як метанол, етилацетат або N,N-диметилформамід, при температурі від кімнатної температури до 100°C.

Альтернативно, сполуки формули (V) можна одержати із амідів формули (VI) шляхом нагрівання цих амідів в розчиннику, такому як ксилол або толуол, за присутності піридиній-п-толуолсульфонату або п-толуолсульфонові кислоти при температурі від 80 до 160°C.

Альтернативно, сполуки формули (V) можна одержати із сполук формули (VI) шляхом обробки сполук формули (VI) комплексом, одержаним шляхом обробки трифенілфосфіну бромом, в розчиннику, такому як дихлорметан, за присутності основи, такої як триетиламін, при температурі від кімнатної температури до температури кипіння з проведенням або без проведення наступної обробки розчином основи, такої як аміак, піролідін, піперидин, карбонат калію або метантиолат натрію, в розчиннику, такому як метанол, етилацетат або N,N-диметилформамід, при температурі від кімнатної температури до 100°C.

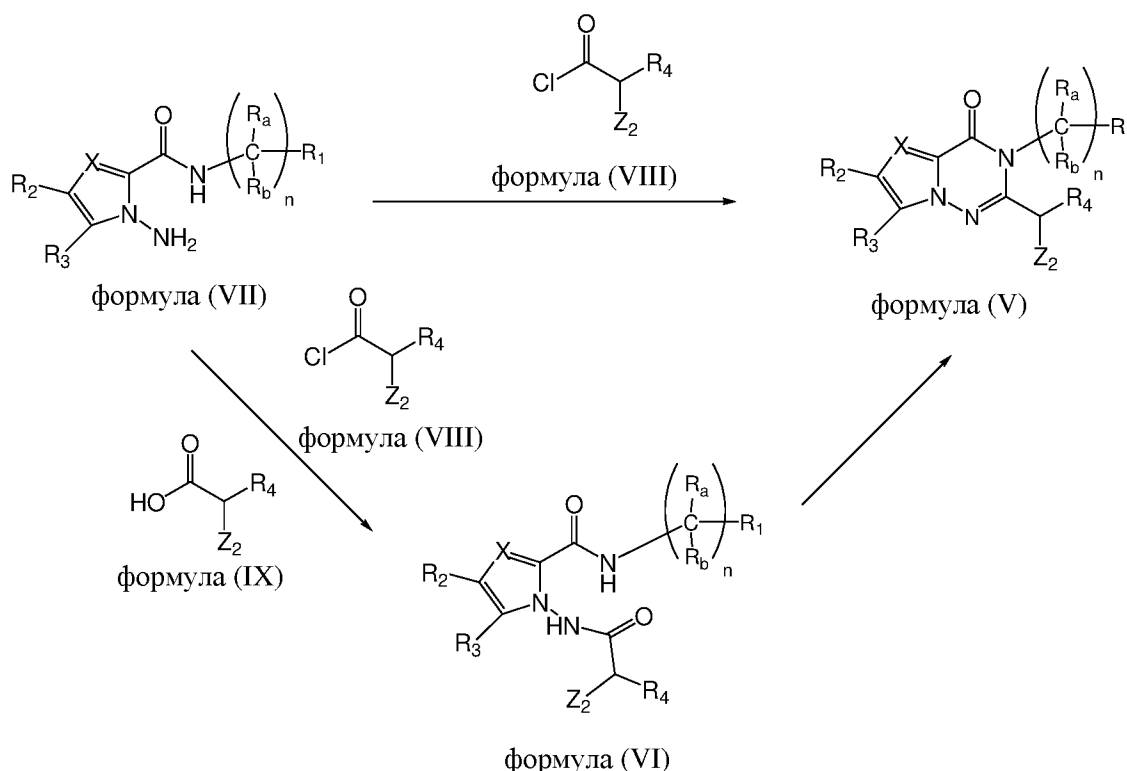


Схема 3

Хлорангідриди кислот формули (VIII) і карбонові кислоти формули (IX) можна використовувати в захищеному вигляді з метою захисту деяких функціональних груп від вступу в небажані реакції. В цих випадках для видалення цих захисних груп на будь-якій придатній стадії синтезу можна використовувати стандартні методики. Численні захисні групи, їх введення і їх видалення описані в публікації Т. W. Greene and G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999, і цитованій в ній літературі.

Сполуки формули (VII) можна одержати із карбонових кислот формули (XII) відповідно до схеми реакцій, представленої на схемі 4.

Карбонові кислоти (XII) можна активувати будь-яким активуючим реагентом, описаним в літературі, таким як тіонілхлорид, оксалілхлорид, оксихлорид фосфору, 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-іл)-1,1,3,3-тетраметилізоуронійгексафторфосфат(V), 3-((етиліміно)метиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-амінійхлорид, 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид, і обробити амінами формули (XI) за присутності основи, такої як діізопропілетиламін, за необхідності в придатному розчиннику, такому як діоксан, дихлорметан, N,N-диметилформамід, етилацетат або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від 0°C до температури кипіння і одержати аміді формули (X).

Потім, аміді формули (X) можна амінувати за атомом азоту, що знаходиться в положенні 1, будь-яким амінуючим реагентом, описаним в літературі, таким як О-(мезитилсульфоніл)гідроксиламін, О-(п-нітробензоїл)гідроксиламін, О-(дифенілфосфініл)гідроксиламін, О-(2,4-динітрофеніл)гідроксиламін, гідроксиламін-О-сульфонова кислота, з використанням придатної основи, такої як триетиламін, карбонат калію, гідрид натрію або бутиллітій, в придатному розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, при температурах в діапазоні від -78 до 100°C. Альтернативно, реакцію амінування можна провести в двофазовій системі з використанням водного розчину аміаку, гідроксиду натрію, хлориду амонію і гіпохлориту натрію і придатного органічного розчинника, такого як прості діалкілові ефіри, і з додаванням міжфазового каталізатора, такого як Aliquat 336®, при температурах в діапазоні від 0°C до кімнатної температури.

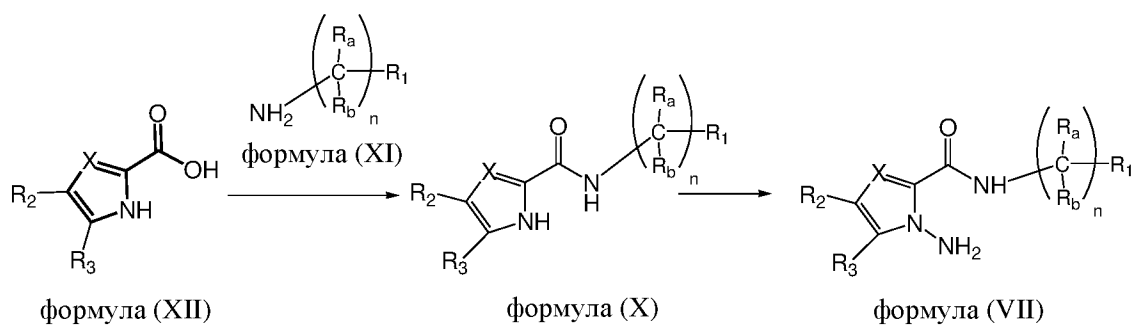


Схема 4

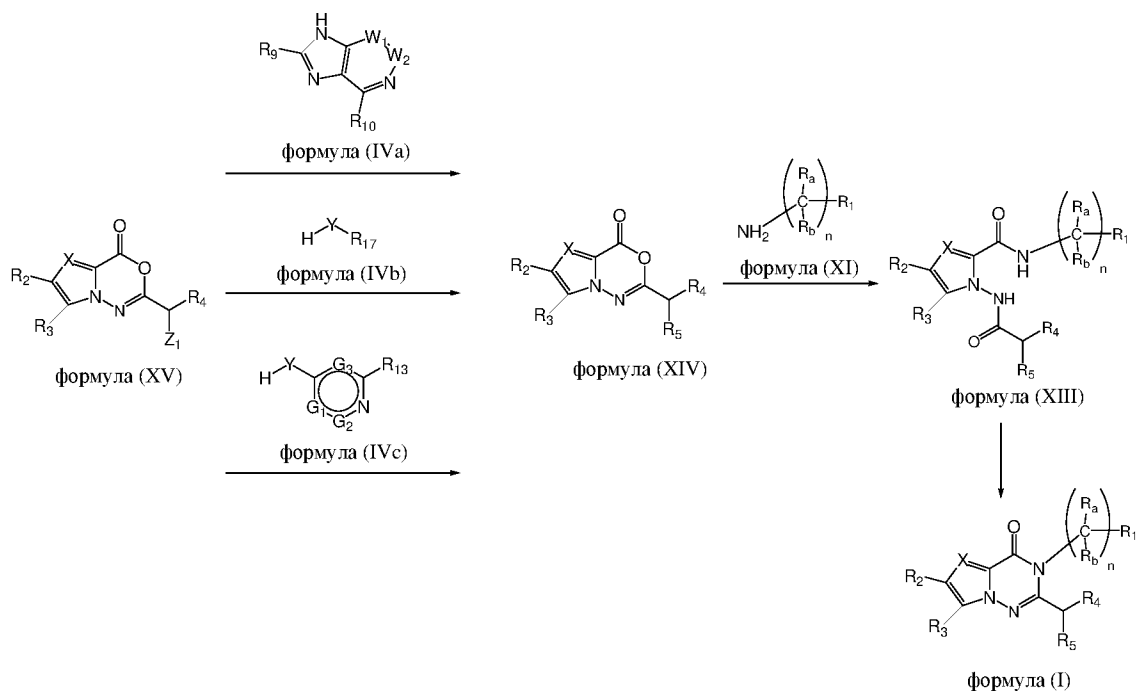
В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуки загальної формули (I) можна одержати за допомогою шляху синтезу, представленого на схемі 5, із сполук формули (XV), в якій група Z_1 означає атом галогену, такий як хлор, бром і йод, або іншу придатну відщеплювану групу, таку як метансульфонат або трифторметансульфонат, або інші групи, такі як гідроксигрупа, які можна перетворити на придатні відщеплювані групи за стандартними методиками, описаними в літературі, таким як реакція Міцунобу та інші.

Сполуки формули (I) можна одержати із сполук формули (XIV) шляхом обробки (XIV) відповідними амінами формули (XI) за присутності або за відсутності придатної основи, такої як гексаметилдисилазид натрію, або кислоти Льюїса, такої як триметилалюміній, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 150°C в придатному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран або дихлорметан. Потім одержані проміжні діаміди формули (XIII) циклізують і одержують сполуки формули (I) шляхом обробки оксихлоридом фосфору при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 100°C з проведенням або без проведення наступної обробки розчином основи, такої як аміак, піролідін, піперидин або метантилат натрію, в розчиннику, такому як метанол, тетрагідрофуран або етилацетат, при температурі від кімнатної температури до 100°C .

Альтернативно, сполуки формули (I) можна одержати із сполук формули (XIII) шляхом обробки сполук формули (XIII) комплексом, одержаним шляхом обробки трифенілфосфіну бромом, в розчиннику, такому як дихлорметан, за присутності основи, такої як триетиламін, при температурі від кімнатної температури до температури кипіння з проведенням або без проведення наступної обробки основою, такою як аміак, піролідін, піперидин або метантилат натрію, в розчиннику, такому як метанол або етилацетат, при температурі від кімнатної температури до 100°C .

Сполуки формули (XIV) можна одержати безпосередньо із сполук формули (XV) шляхом обробки (XV) сполуками формули (IVa), (IVb) або (IVc) за присутності придатної основи, такої як карбонат калію, діізопропілетиламін або гідрид натрію, в придатному розчиннику, такому як трет-бутанол, N,N-диметилформамід або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 160°C з використанням або без використання мікрохвильового випромінювання.

Якщо Z_1 означає атом галогену, такий як хлор, то його можна перетворити на інший більш реакційноздатний атом галогену, такий як йод, шляхом обробки сполуки, що містить атом хлору, йодидом натрію в ацетоні при температурі від кімнатної температури до температури кипіння.



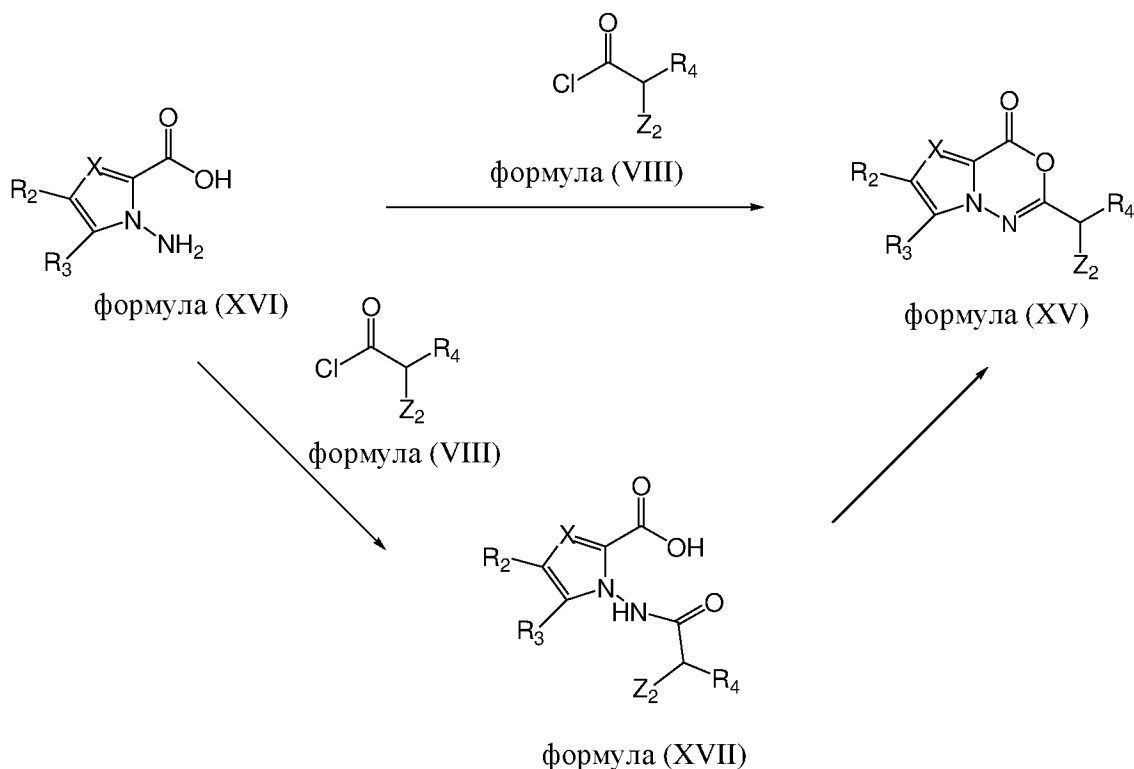


Схема 6

Сполуки формули (XVI) можна одержати із сполук формули (XII), як це показано на схемі 7, шляхом обробки бензилбромідом і придатною основою, такою як триетиламін або карбонат цезію, в придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід або ацетонітрил, при температурах в діапазоні від 0 до 60°C за методикою, описаною в літературі. Альтернативно, сполуки формули (XII) можна ввести в реакцію сполучення з бензиловим спиртом, активуючи карбоксигрупу сполуки (XII) шляхом утворення відповідного хлорангідриду кислоти або будь-якого іншого активованого складного ефіру.

Потім, складні ефіри формули (XIX) можна аминувати за атомом азоту, що знаходиться в положенні 1, будь-яким амінуючим реагентом, описаним в літературі, таким як О-(мезитилсульфоніл)гідроксиламін, О-(п-нітробензоїл)гідроксиламін, О-(дифенілфосфініл)гідроксиламін, О-(2,4-динітрофеніл)гідроксиламін, гідроксиламін-О-сульфонова кислота, з використанням придатної основи, такої як триетиламін, карбонат калію, гідрид натрію або бутиллітій, в придатному розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, при температурах в діапазоні від -78 до 100°C. Альтернативно, реакцію амінування можна провести в двофазовій системі з використанням водного розчину аміаку, гідроксиду натрію, хлориду амонію і гіпохлориту натрію і придатного органічного розчинника, такого як прості діалкілові ефіри, і з додаванням міжфазового каталізатора, такого як Aliquat 336®, при температурах в діапазоні від 0°C до кімнатної температури.

Сполуки формули (XVI) можна одержати шляхом гідрогенолізу з використанням відповідного каталізатора, такого як 10% паладій на деревному вугіллі, в придатному розчиннику, такому як алкіловий спирт, в атмосфері водню при тисках в діапазоні від атмосферного тиску до 60 фунт-сила/дюйм² і при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 60°C. Альтернативно, для сприяння реакції гідрогенолізу до реакційної суміші також можна додати кислоту, таку як хлористоводнева кислота. Сполуки формули (XVI) також можна одержати шляхом омилення складних ефірів (XVIII) з використанням кислоти, такої як хлористоводнева кислота або сірчана кислота, або основи, такої як гідроксид натрію, в придатному розчиннику, такому як вода або алкілові спирти, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 100°C.

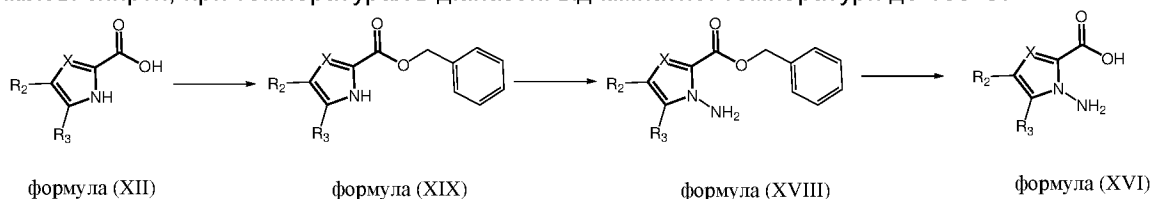


Схема 7

Сполуки (XII) є наявними у продажу сполуками або їх можна одержати за допомогою схем синтезу, представлених на схемах 8 і 9. В окремому випадку, коли X означає CR_6 , де R_6 означає C_3 - C_7 -циклоалкілну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу, насичену або ненасичену C_1 - C_4 -алкілну групу, сполуки формули XIIa можна одержати, як це показано на

схемі 8, із бромпіролу формули (XXIa)² шляхом сполучення за Судзукі або Стиле з відповідними бороновими кислотами або оловоорганічною сполукою за присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0) або ацетат паладію, з використанням або без використання відповідної основи, такої як карбонат калію або карбонат цезію, і в придатному розчиннику, такому як толуол або діоксан, або N,N-диметилформамід, при температурах в діапазоні від 60 до 150°C.

В окремому випадку, коли X означає CR_6 , де R_6 означає трифторметильну групу, атом бром, що міститься у сполучі формули (XXIa), можна перетворити на атом йоду шляхом обробки (XXIa) йодидом натрію за присутності каталізаторів, таких як йодид міді(I), і хелатоутворюючого аміну, такого як транс-1,2-біс(метиламіно)циклогексан, в придатному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, при температурі в діапазоні від 60°C до температури кипіння. Наступна обробка йодовмісного проміжного продукту метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетатом або будь-яким іншим трифторзаміщеним метилуючим реагентом з використанням придатного каталізатора, такого як йодид міді(I), за присутності або за відсутності хелатоутворюючого реагенту, такого як гексаметилфосфорамід, і в придатному розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, дає проміжну сполуку формули (XXa).

В окремому випадку, коли R_6 означає ціаногрупу, атом бром, що міститься у сполучі формули (XXIa), можна спочатку перетворити на йод за методиками, що описані вище, або безпосередньо обробити сполуку диціаноцинком за присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0), в придатному розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, при температурі в діапазоні від 60 до 150°C або з використанням ціаніду міді в розчиннику, такому як піридин, при температурах в діапазоні від 60 до 150°C.

В окремому випадку, коли R_6 означає дифторметильну групу, вінілові проміжні продукти, синтезовані за описаною вище реакцією Стиле, можна обробити діетиламінотрифторидом сірки (ДАТС) в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі від -78°C до кімнатної температури і одержати сполуки формули (XXa).

Нарешті, сполуки формули (XIIa) можна одержати шляхом одночасного відщиплення сульфонової і розщеплення складноефірної групи сполук формули (XXa) за допомогою основи, такої як гідроксид літію, в придатному розчиннику або суміші розчинників, таких як вода або тетрагідрофуран, при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 220°C з використанням або без використання мікрохвильового випромінювання. Альтернативно, відщиплення сульфонової і розщеплення складноефірної групи сполук формули (XXa) можна провести послідовно шляхом обробки сполук (XXa) тетрабутиламонійфторидом в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурі від кімнатної температури до температури кипіння і наступного гідролізу складноефірної групи за будь-якою методикою, добре відомою із літератури.

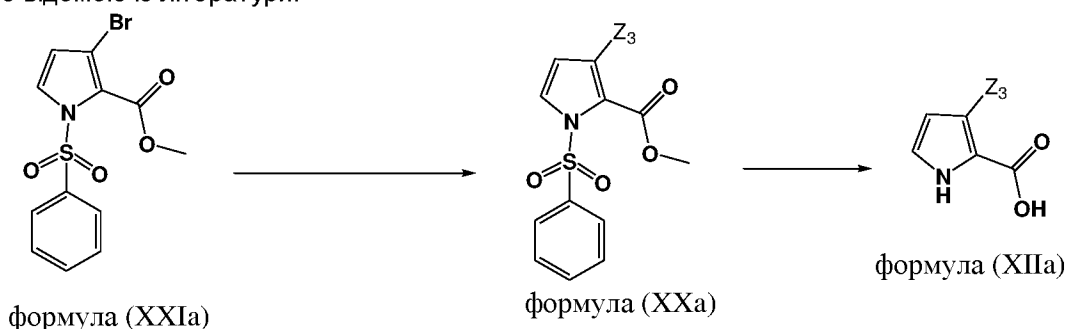
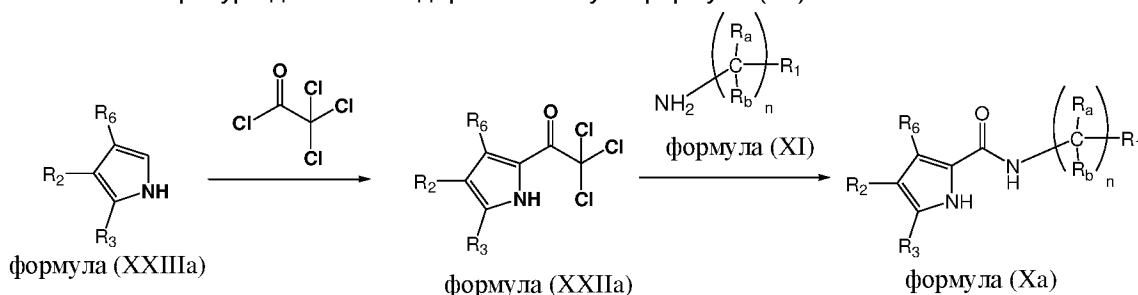


Схема 8

В окремому випадку, коли X означає CR_6 , де R_6 означає водень або C_3 - C_7 -циклоалкілну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу, і R_2 незалежно означає водень або C_3 - C_7 -циклоалкілну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкілну групу, сполуки Xa можна одержати, як це показано на схемі 9, із піролів формули (XXIIIa). Піроли формули (XXIIIa) можна ввести в реакцію з 2,2,2-трихлорацетилхлоридом в придатному розчиннику, такому як діетиловий ефір, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до температури кипіння і одержати кетони формули (XXIIa). Ці проміжні сполуки формули (XXIIa) можна ввести в реакцію з відповідними амінами формули (XI) з використанням або без використання

розчинника за присутності основи, такої як триетиламін, при температурі в діапазоні від кімнатної температури до 150°C і одержати сполуки формули (Xa).



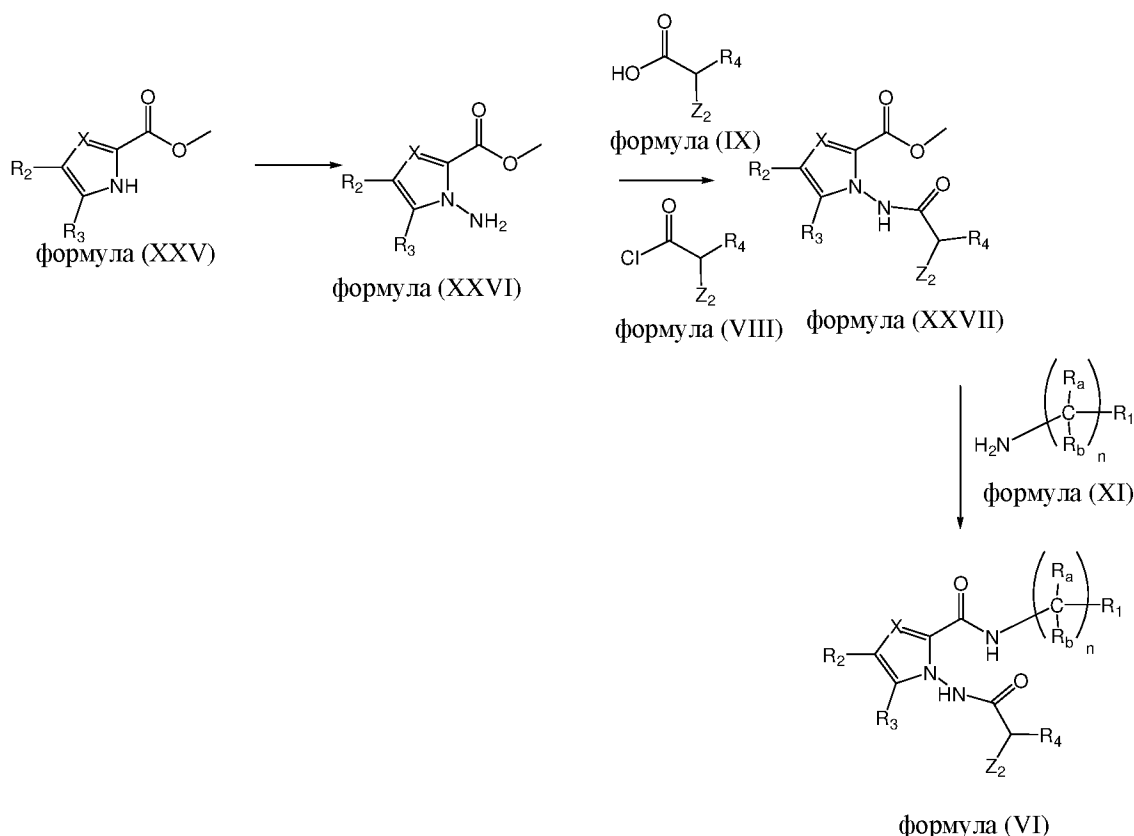


Схема 11

Сполуки загальної формули (V), в якій X означає CR_6 , де R_6 є таким, як визначено в пункті 1 формули винаходу, також можна синтезувати із сполук формули (Vc), як це показано на схемі 12, за загальними методиками, що описані нижче.

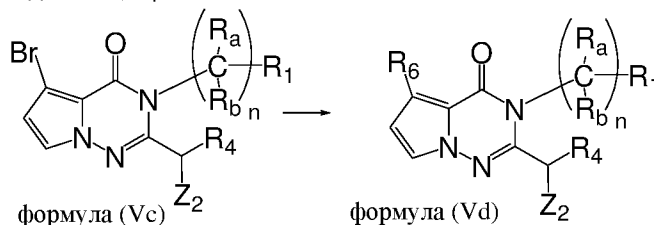


Схема 12

В окремому випадку, коли R_6 означає трифторметильну групу, атом бром, що міститься у сполуці формули (Vc), можна спочатку перетворити на йод і потім перетворити на трифторметильну групу за загальними методиками, що описані вище.

В окремому випадку, коли R_6 означає ціаногрупу, атом бром, що міститься у сполуці формули (Vc), можна спочатку перетворити на йод за методиками, що описані вище, або безпосередньо обробити сполуку диціаноцинком за присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0), в придатному розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, при температурі в діапазоні від 60 до 150°C або з використанням ціаніду міді в розчиннику, такому як піридин, при температурах в діапазоні від 60 до 150°C.

В окремому випадку, коли R_6 означає алкільну або циклоалкільну групу, або ароматичне або гетероароматичне кільце, сполуки формули (V) можна одержати шляхом звичайного сполучення за Судзукі або Стиле з відповідною бороновою кислотою або оловоорганічною сполукою за присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0) або ацетат паладію, з використанням або без використання відповідної основи, такої як карбонат калію або карбонат цезію, і в придатному розчиннику, такому як толуол або діоксан, або N,N'-диметилформамід, при температурах в діапазоні від 60 до 150°C.

Альтернативно, сполуки, що містять гетероароматичні кільця та відсутні у продажу, можна одержати із сполук формули (V), в якій X означає CR_6 , де R_6 означає ціаногрупу або карбоксигрупу, з використанням стандартних методик, описаних в літературі.

В окремому випадку, коли R_6 означає фтор, сполуку формули (Vc) можна обробити літіюючим реагентом, таким як $n\text{-BuLi}$, в непротонному розчиннику, такому як гексани, і при температурі від -78 до 0°C , і потім обробити придатним джерелом фтору, таким як N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід, при температурі від -78°C до кімнатної температури.

5 Сполуки загальної формули (Vf) - (Vk) можна синтезувати за загальними методиками, що представлені на схемі 13.

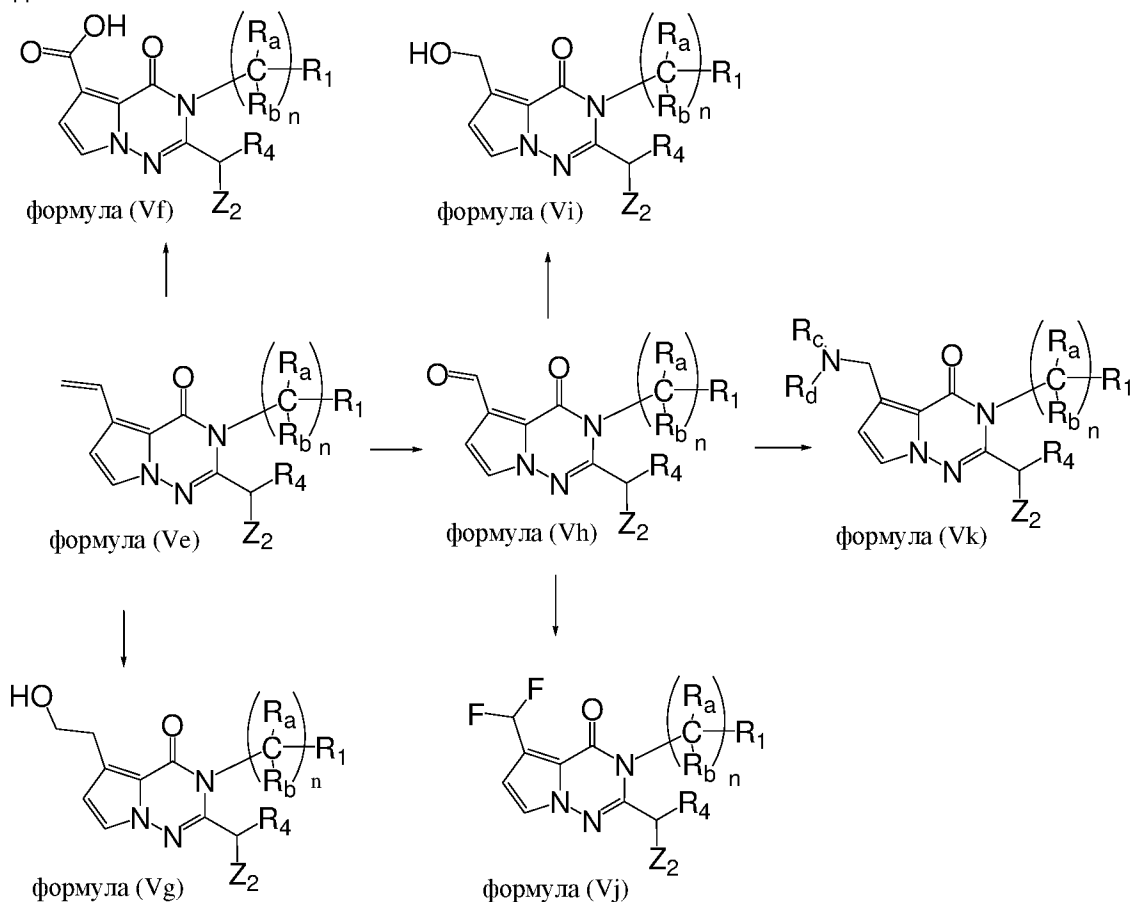


Схема 13

10 Сполуки формули (Vi) можна одержати шляхом обробки сполук загальної формули (Vh) відновним реагентом, таким як NaBH_4 , в протонному розчиннику, такому як метанол, при кімнатній температурі. Потім сполуки формули (Vi) можна додатково перетворити на похідні шляхом обробки цих сполук галогеналканами або карбоновими кислотами і одержати відповідні прості ефіри або складні ефіри.

15 Сполуки формули (Vj) можна синтезувати шляхом обробки сполук формули (Vh) діетиламінотрифторидом сірки (ДАТС) в придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі від -78°C до кімнатної температури.

20 Сполуки формули (Vk) можна одержати шляхом обробки сполук формули (Vh) аміном формули NHR_cR_d в придатному розчиннику, такому як оцтова кислота, при кімнатній температурі і наступного додавання відновного реагенту, такого як ціаноборогідрид натрію.

25 Сполуки формули (Vh) можна одержати шляхом обробки сполук формули (Ve) тетраоксидом осмію і 4-метилморфолін-4-оксидом в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при кімнатній температурі з одержанням 1,2-дигідроксіетильної похідної і наступної обробки періодатом натрію в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран при кімнатній температурі.

30 Альтернативно, сполуки загальної формули (Vh) можна одержати шляхом озонолізу сполук формули (Ve) в суміші ацетону і води при температурах в діапазоні від -25 до 0°C .

Сполуки формули (Ve) можна одержати шляхом обробки сполук формули (Vc) етеніл(трибутил)оловом за присутності паладієвого каталізатора, такого як тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0), в придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, при температурах в діапазоні від 60 до 150°C .

Сполуки формули (Vf) можна одержати шляхом озонолізу сполук формули (Ve) в суміші розчинників, таких як етилацетат і піридин, при температурах в діапазоні від -25 до 0°C . В

окремому випадку, коли R_6 означає складноєфірну групу, сполуки формули (Vf) можна обробити відповідним галогеналканом за присутності основи, такої як карбонат калію, в розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, при температурах в діапазоні від 0 до 150°C.

В окремому випадку сполук формули (Vd), в якій R_6 означає амідну групу, сполуки можна одержати шляхом обробки сполук формули (Vf) відповідним аміном з використанням реагенту сполучення, такого як N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімідгідрохлорид, за присутності 1-гідроксибензотриазолу в розчиннику, такому як N,N'-диметилформамід, при температурах в діапазоні від 0 до 150°C.

В окремому випадку первинного амиду його можна одержати із сполук, в яких R_6 означає ціаногрупи, шляхом обробки концентрованою сірчаною кислотою при кімнатній температурі.

Сполуки формули (Vg) можна одержати шляхом обробки сполук формули (Ve) гідроборуючим реагентом, таким як 9-борабіцикло[3.3.1]нонан, у відповідному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурах від -5°C до кімнатної температури і наступної обробки окисним реагентом, таким як пероксид водню, за присутності основи, такої як гідроксид натрію, при температурах в діапазоні від -5°C до кімнатної температури.

Сполуки формули (Vg) можна обробити галогеналканами за присутності основи, такої як гібрид натрію, в апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, і одержати відповідні прості ефіри. В іншому варіанті здійснення сполуки формули (Vg) також можна обробити карбоновими кислотами при температурах в діапазоні від 25 до 150°C і одержати відповідні складні ефіри.

В окремому випадку сполук формули (Vd), в якій R_6 означає водень, сполуки альтернативно можна одержати шляхом гідрогенолізу сполук формули (Vc) з використанням відповідного каталізатора, такого як 10% паладій на деревному вугіллі, в придатному розчиннику, такому як алкіловий спирт, в атмосфері водню при тисках в діапазоні від атмосферного тиску до 60 фунт-сила/дюйм² і при температурах в діапазоні від кімнатної температури до 60°C.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу сполуки формули (V) альтернативно можна одержати із сполук формули (Vm), як це показано на схемі 14, з використанням методик одержання похідних, описаних вище. В деяких окремих випадках атом бром, що міститься у сполуці формули (Vm), можна спочатку перетворити на йод і одержати сполуку формули (Vn) і потім перетворити її на похідні за загальними методиками, що описані вище.

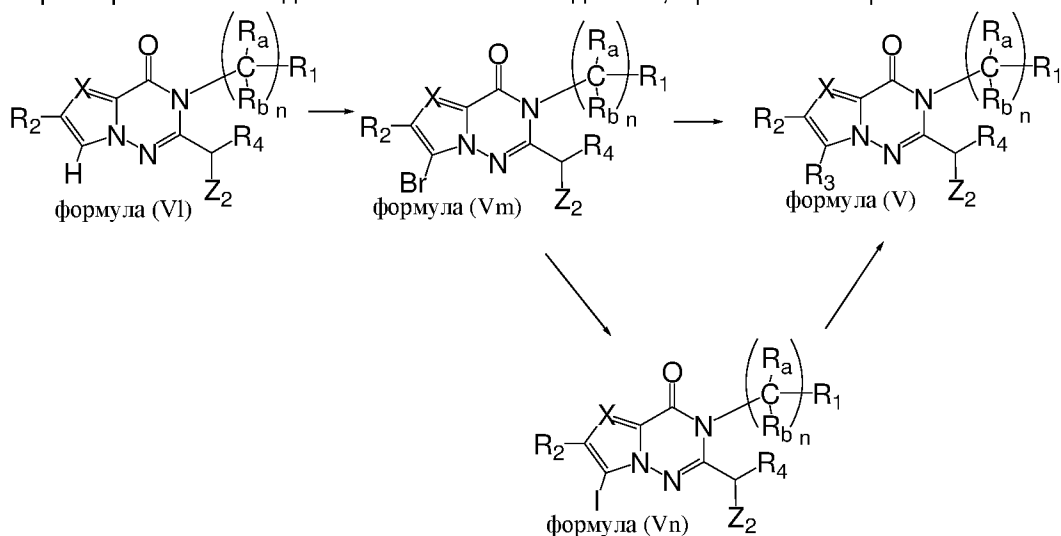


Схема 14
ПРИКЛАДИ

Загальні положення

Синтези сполук, пропонованих в даному винаході, і проміжних продуктів, призначених для використання в синтезах, проілюстровані за допомогою наведених нижче прикладів (1-187) (включаючи приклади препаратів (препарати 1-146)) і наведені в такому порядку, щоби надати спеціалісту в даній галузі техніки достатньо ясно і повне роз'яснення даного винаходу, але їх не слід розглядати як обмежуючі важливі відмітні ознаки його об'єкта, представленого в попередніх частинах даного опису.

Реагенти, що наявні у продажу, вихідні речовини і розчинники використовували в тому вигляді, в якому вони були придбані. Концентрування або випарювання означає випарювання в вакуумі з використанням роторного випарника Büchi.

Продукти реакції за необхідності очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі (40-63 мкм) з використанням зазначеної системи розчинників. Очищення з оберненою фазою проводили з використанням системи автоматичного очищення Biotage SP1®, оснащеної колонкою C18, і використовували наступний градієнтний режим: вода-ацетонітрил/MeOH (1:1) (в обох фазах з додаванням 0,1% об./об. форміату амонію) від 0 до 100% ацетонітрилу/MeOH (1:1) в кількості, що становить 40 об'ємів колонки. Відповідні фракції збирали і розчинники випарювали при зниженому тиску і/або ліофілізували.

Препаративну ВЕРХ-МС (високоєфективна хроматографія-мас-спектрометрія) проводили з використанням приладу Waters, оснащеного інжектором/пристроєм збору фракцій 2767, насосом для подачі двох компонентів в градієнтному режимі 2525, детектором ФДМ (фотодіодна матриця) 2996, насосом 515, що використовується як підкачувальний насос, і мас-спектрометричним детектором ZQ4000, або приладу Agilent 1200 Series, з'єднаного з мас-спектрометричним детектором Agilent 6120. Обидві системи були оснащені колонкою Symmetry Prep C₁₈ (19×300 мм, 7 мкм) або колонкою XBridge Prep C₁₈ (19×100 мм, 5 мкм). Рухомою фазою була мурашина кислота (0,4 мл), аміак (0,1 мл), метанол (500 мл) і ацетонітрил (500 мл) (В), і мурашина кислота (0,5 мл), аміак (0,125 мл) і вода (1000 мл) (А), конкретні використовувані градієнтні режими зазначені в кожному конкретному випадку. Швидкість потоку становила 20 мл/хв.

Визначення чистоти і ідентифікацію за допомогою МС проводили з використанням системи Waters 2795, з'єднаної з детектором з діодною матрицею 2996 і з мас-спектрометричним детектором Waters ZQ, або системи для НЕРХ (надефективна рідинна хроматографія) Waters Acquity, з'єднаної з мас-спектрометричним детектором SQD. Інжектований об'єм становив 5 мкл у випадку ВЕРХ і 0,5 мкл у випадку НЕРХ. Хроматограми реєстрували при 210 нм або 254 нм. Мас-спектри продуктів хроматографування знімали з використанням іонізації електророзпиленням в режимі позитивних і негативних іонів. Рухомою фазою була мурашина кислота (0,4 мл), аміак (0,1 мл), метанол (500 мл) і ацетонітрил (500 мл) (В), і мурашина кислота (0,5 мл), аміак (0,125 мл) і вода (1000 мл) (А), і використовували градієнтний режим від 0 до 95% В. Колонки: для ВЕРХ: Waters Symmetry (2,1×50 мм, 3,5 мкм); для НЕРХ: ACQUITY UPLC BEH C-18 (2,1×50 мм, 1,7 мкм)

Спектри ядерного магнітного резонансу ¹H знімали на спектрометрі Varian Gemini-2000, працюючому при частоті 300 МГц для отримання спектрів ¹H, або на спектрометрі Varian Mercury plus, працюючому при частоті 400 МГц для отримання спектрів ¹H. Зразки розчиняли в зазначеному дейтерованому розчиннику. Як стандарт використовували тетраметилсилан.

Абревіатури:

ДМФдиметилформамід

ДМСОдиметилсульфоксид

CDCl₃дейтерований хлороформ

ЯМРядерний магнітний резонанс

сцинглет

ддублет

дддублет дублетів

тдтриплет дублетів

бширокий

кквартет

ттриплет

тмультиплет

МСНРмас-спектрометрія низького розрізнення

годгодина(-и)

хвхвилина(-и)

NMMN-метилморфолін

ДМФN,N-диметилформамід

ДХМдихлорметан, метиленхлорид

AcOEtетилацетат

EDC·HCl3-((етиліміно)метиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-амініхлорид

ТГФтетрагідрофуран

ДіЕАдіізопропілетиламін

НОВt1-гідроксибензотриазолгідрат

MeOHметанол

DRPONH₂амід Р,Р-дифенілфосфінової кислоти

ППТСпіридиній-п-толуолсульфонат

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0)

ГМФАгексаметилфосфорамід

целіт®діатомова земля

БІНАФ2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил

5 ТЗР®2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид

ГАТУ2-(1Н-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронійгексафторфосфат

ПРЕПАРАТ 1

1-Аміно-3-хлор-N-о-толіл-1Н-пірол-2-карбоксамід

а) 3-Хлор-N-о-толіл-1Н-пірол-2-карбоксамід

10 Суспензію 3-хлор-1Н-пірол-2-карбонової кислоти¹ (1,2 г, 8,3 ммоль) в тіонілхлориді (6 мл) кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 30 хв. В кінці цього періоду леткі речовини видаляли шляхом відгону при зниженому тиску, декілька разів випарюючи з тетрагідрофураном. Одержаний після випарювання залишок розчиняли в невеликій кількості сухого діоксану і при 0°C додавали до розчину о-толуїдину (1,33 г, 12,4 ммоль) і ДІЕА (4,32 мл, 25 ммоль) в 70 мл

15 сухого 1,4-діоксану. Після завершення додавання неочищену реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж 2 год. Потім цю неочищену суміш випарювали в вакуумі і залишок переносили в етилацетат і послідовно промивали водою, насиченим розчином карбонату натрію, водою, 2 н. розчином хлористоводневої кислоти, водою і розсоллом. Органічну фазу відокремлювали, сушили (сульфат натрію, Na_2SO_4) і концентрували в вакуумі і одержували залишок, який

20 розтирали з гексаном, і після фільтрування одержували 950 мг (вихід 88%) твердої речовини.

МСНР (m/z): 235 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-3-хлор-N-о-толіл-1Н-пірол-2-карбоксамід

В тригорлу колбу об'ємом 100 мл поміщали 11 мл 28% водного розчину гідроксиду натрію, 4,1 мл 28% розчину гідроксиду амонію, 1,23 г хлориду амонію і 0,12 мл Aliquat 336. Потім

25 додавали розчин 3-хлор-N-о-толіл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (0,9 г, 3,84 ммоль) в 30 мл діетилового ефіру і 30 мл метил-трет-бутилового ефіру при температурі, що дорівнює 0°C, і одержували суспензію. До цієї суспензії при енергійному перемішуванні по краплях додавали 10% водний розчин гіпохлориту натрію (26 мл) і підтримували таку ж температуру впродовж ще 20 хв. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ще 1,5 год., при

30 цьому відбувалося витрачання вихідної речовини. Потім неочищену реакційну суміш розбавляли етилацетатом до тих пір, поки не спостерігали зникнення суспендованої речовини. Шари розділяли і органічну фазу промивали 25% водним розчином тіосульфату натрію, водою і розсоллом, сушили (Na_2SO_4) і концентрували в вакуумі і одержували залишок, який розтирали з гексаном, і після фільтрування одержували тверду речовину (870 мг, вихід 86%).

35 МСНР (m/z): 250 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,05 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,28 – 7,13 (m, 2H), 7,07 – 6,96 (m, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,16 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 2

5-Хлор-2-(хлорметил)-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

40 До суспензії 1-аміно-3-хлор-N-феніл-1Н-пірол-2-карбоксаміду (0,56 г, 2,24 ммоль) в льодяній оцтовій кислоті (19 мл) додавали 0,93 мл (11,7 ммоль) хлорацетилхлориду і одержували розчин. Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. і одержували цільову сполуку. Потім реакційну суміш виливали у воду з льодом, при цьому осаджувалася тверда речовина, яку

45 відфільтровували і промивали додатковою кількістю води. Цю тверду речовину переносили в етилацетат і органічну фазу промивали 4% водним розчином бікарбонату натрію і водою, сушили і випарювали в вакуумі і одержували 650 мг (вихід 89%) 3-хлор-1-(2-хлорацетамідо)-N-о-толіл-1Н-пірол-2-карбоксаміду у вигляді твердої речовини. Цю проміжну сполуку розчиняли в толуолі (40 мл) і додавали 50 мг піридиній-п-толуолсульфонату (ППТС) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником з використанням апарату Діна-Штарка для видалення

50 води з реакційного середовища. Через 40 год. відбувалося витрачання вихідної речовини і потім реакційну суміш обробляли шляхом охолодження до кімнатної температури і додавання етилацетату. Цю органічну фазу промивали водою, 4% водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом і сушили (Na_2SO_4). Видалення летких речовин в вакуумі давало залишок, 580 мг цільового продукту (вихід 85%).

55 МСНР (m/z): 308 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,48 – 7,32 (m, 4H), 7,23 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,56 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,21 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 4,04 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 3

2-(Амінометил)-5-хлор-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

В герметизованій пробірці розчин вихідного 5-хлор-2-(хлорметил)-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (200 мг, 0,65 ммоль) в 7М розчині аміаку в метанолі при перемішуванні нагрівали при 85°C впродовж 4 год. В кінці цього періоду леткі речовини видаляли в вакуумі і залишок переносили в етилацетат і промивали 4% водним розчином бікарбонату натрію, водою і розсоллом. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували насухо і одержували 140 мг залишку, який відповідав цільовій сполуці (вихід 76%).

МСНР (m/z): 289 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 4

3-Циклопропіл-1H-пірол-2-карбонова кислота

а) Метил-3-циклопропіл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилат

В колбі Шленка суміш метил-3-бром-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату² (1,45 г, 4,2 ммоль), циклопропілборонової кислоти (1,09 г, 12,6 ммоль) і карбонату калію (1,75 г, 12,7 ммоль) суспендували в толуолі і систему дегазували шляхом проведення 3 циклів вакуумування-продування за допомогою Аг. Потім додавали тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0) (Pd(PPh₃)₄) у вигляді твердої речовини і проводили ще 3 цикли вакуумування-продування за допомогою Аг і реакційну суміш перемішували при 100°C впродовж ночі. В кінці цього періоду відбувалося витрачання вихідної речовини і реакційну суміш обробляли, виливаючи неочищену суміш в воду і екстрагуючи одержану суміш етилацетатом (3×50 мл). Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили над Na₂SO₄ і концентрували в вакуумі і одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат). Після очищення одержували 976 мг цільової сполуки (вихід 76%).

МСНР (m/z): 306 (M+1)⁺.

б) 3-Циклопропіл-1H-пірол-2-карбонова кислота

До суспензії вихідного метил-3-циклопропіл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату (0,9 г, 3 ммоль) в тетрагідрофурані (4,6 мл) і воді (2,3 мл) додавали гідроксид літію (0,29 г, 12 ммоль) і цю суміш нагрівали в посудині для мікрохвильової печі при 100°C впродовж 4 год. Потім реакційну суміш виливали у воду (50 мл) і цю водну фазу промивали діетиловим ефіром (2×). Потім водний шар підкисляли до pH=3 шляхом додавання твердої фосфорної кислоти і екстрагували етилацетатом (3×). Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили (Na₂SO₄) і концентрували в вакуумі і одержували 370 мг цільової сполуки.

МСНР (m/z): 150 (M-1)⁻.

ПРЕПАРАТ 5

1-Аміно-3-циклопропіл-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

а) 3-Циклопропіл-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

До суспензії 3-циклопропіл-1H-пірол-2-карбонової кислоти (50 мг, 0,33 ммоль) в сухому дихлорметані (0,4 мл) при кімнатній температурі додавали розчин оксалілхлориду (0,04 мл, 0,37 ммоль) в 0,3 мл дихлорметану і 3 краплі N,N-диметилформаміду. Через 1,5 год. при цій температурі суміш концентрували в вакуумі і залишок повторно розчиняли в дихлорметані (1 мл). До цього розчину додавали розчин о-толуїдину в дихлорметані (0,2 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш обробляли, розбавляючи її дихлорметаном і промиваючи бікарбонатом натрію (2×) і розсоллом. Органічну фазу сушили і концентрували і одержували 74 мг цільової сполуки (вихід 88%).

МСНР (m/z): 241 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-3-циклопропіл-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід.

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 3-циклопропіл-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксаміду (106 мг, 0,44 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 113 мг (вихід 93%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 256 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 6

2-(Хлорметил)-5-циклопропіл-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 1-аміно-3-циклопропіл-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксаміду (130 мг, 0,4 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 2; одержували 107 мг (вихід 73%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 314 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 7

1-Аміно-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

а) N-о-Толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

15,0 г (135 ммоль) 1H-Пірол-2-карбонової кислоти (купували у фірми Aldrich®, cat. no. P7360-9) суспендували в суміші ДМФ (1,2 мл) і дихлорметану (150 мл). До цього розчину впродовж 30

хв. по краплях додавали 18 мл (207 ммоль) оксалілхлориду в дихлорметані (105 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год. і потім концентрували насухо при зниженому тиску. Чорне масло, що залишилося, повторно розчиняли в дихлорметані (150 мл) і по краплях додавали розчин 15,9 г (148 ммоль) о-толуїдину в дихлорметані (16 мл). Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, потім розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу концентрували в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (30% АсОЕт в гексані) і одержували 15,45 г (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 201 (M+1)⁺.

b) 1-Аміно-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

Одержували із 14,25 г (71,2 ммоль) N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксаміду за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b. Неочищений продукт суспендували в діізопропіловому ефірі і обробляли ультразвуком і тверду речовину відфільтровували і промивали діетиловим ефіром і одержували 10,04 г (вихід 66%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 216 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 2H), 7,02 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 6,96 (t, J = 2,3 Гц, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 3H), 6,05 (dd, J = 4,2, 2,7 Гц, 1H), 2,29 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 8

2-(Хлорметил)-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

9,5 мл (119 ммоль) 2-Хлорацетилхлориду додавали до суспензії 5,14 г (23,9 ммоль) 1-аміно-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксаміду в 188 мл льодяної оцтової кислоти і суміш перемішували при 120°C впродовж 3,5 год. Потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і її концентрували в вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, водою і розсоллом. Суміш сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували 4,99 г (вихід 65%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 274 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,66-7,83 (m, 1H), 7,29 – 7,60 (m, 4H), 7,05 (d, J = 4,30 Гц, 1H), 6,59 – 6,78 (m, 1H), 4,31 (dd, J = 10,55 Гц, 2H), 2,10 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 9

2-(Амінометил)-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

В герметизованій пробірці розчин 450 мг (1,64 ммоль) 2-(хлорметил)-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону в 20 мл 7M розчину аміаку в метанолі нагрівали при 85°C впродовж ночі, потім охолоджували до кімнатної температури і концентрували в вакуумі і одержували 491 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 255 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,65 - 7,75 (m, 1 H), 7,32 - 7,52 (m, 4 H), 7,03 (d, J = 3,91 Гц, 1 H), 6,42 - 6,97 (m, 3 H), 2,09 (s, 3 H).

ПРЕПАРАТ 10

1-Аміно-N-циклогексил-1H-пірол-2-карбоксамід

a) N-Циклогексил-1H-пірол-2-карбоксамід

В герметизованій пробірці суміш метил-1H-пірол-2-карбоксилату (2,5 г, 20 ммоль) і циклогексиламіну (13,8 мл, 120 ммоль) при перемішуванні нагрівали при 160°C впродовж ночі. Наступного дня леткі речовини видаляли при зниженому тиску і залишок переносили в етилацетат і промивали водою, підкисленою водою (pH=1) і розсоллом. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували в вакуумі і одержували 1,88 г залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат), і одержували 0,88 г цільової сполуки (вихід 23%).

МСНР (m/z): 193 (M+1)⁺.

b) 1-Аміно-N-циклогексил-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини N-циклогексил-1H-пірол-2-карбоксаміду (880 мг, 4,6 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 700 мг (вихід 74%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 208 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 4,2, 2,0 Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,91 (dd, J = 4,2, 2,6 Гц, 1H), 3,80 – 3,64 (m, 1H), 1,87 – 1,48 (m, 5H), 1,39 – 1,20 (m, 5H).

ПРЕПАРАТ 11

2-(Хлорметил)-3-циклогексилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

До розчину 1-аміно-N-циклогексил-1H-пірол-2-карбоксаміду (160 мг, 0,77 ммоль) в 1,4-діоксані (10 мл) додавали 77 мкл (0,97 ммоль) хлорацетилхлориду і реакційну суміш перемішували при 100°C впродовж 1 год. Потім суміш концентрували насухо і залишок розчиняли в оксихлориді фосфору (3 мл) і при перемішуванні нагрівали при 50°C впродовж ночі. Наступного дня охолоджену реакційну суміш повільно виливали в водний розчин карбонату калію. Одержану суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали водою (2×), сушили (Na_2SO_4) і концентрували і одержували 120 мг залишку, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 266 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 12

3-Метил-1H-пірол-2-карбонова кислота

2,0 г (14,37 ммоль) Метил-3-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (купували у фірми Otava Chemicals®, cat. no. 1056278) розчиняли в 50 мл метанолу і додавали 21,5 мл 2 н. водного розчину гідроксиду натрію. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і потім при 60°C впродовж 20 год. Потім метанол випарювали в вакуумі і водний розчин, що залишився, нейтралізували за допомогою 21,5 мл 2 н. розчину хлористоводневої кислоти. Продукт екстрагували сумішшю хлороформ/метанол складу 95:5 і органічну фазу промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Одержували 1,38 г (вихід 77%) цільової сполуки у вигляді коричневої твердої речовини.

МСНР (m/z): 126 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,06 (s, 1H), 11,30 (s, 1H), 6,84 – 6,75 (m, 1H), 6,02 – 5,93 (m, 1H), 2,24 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 13

1-Аміно-3-метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

а) 3-Метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

2,0 г (15,98 ммоль) 3-Метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти розчиняли в 50 мл дихлорметану. Додавали 5,60 мл (63,9 ммоль) оксалілхлориду, потім 5 крапель ДМФ. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і потім розчинники випарювали. Чорне масло, що залишилося, розчиняли в 50 мл дихлорметану і по краплях додавали 6,85 г (63,9 ммоль) о-толуїдину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і потім розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/метанол складу 95:5) і потім розтирали з діізопропіловим ефіром і одержували 2,97 г (вихід 87%) цільової сполуки у вигляді коричневої твердої речовини.

МСНР (m/z): 215 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-3-метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

3-Метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід (1,5 г, 7,00 ммоль) розчиняли в 60 мл ДМФ. Додавали 294 мг (7,35 ммоль) гідриду натрію (60 мас.% дисперсія в мінеральному маслі) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Потім додавали О-(мезитилсульфоніл)гідроксиламін (1,658 г, 7,70 ммоль) і реакційну суміш перемішували впродовж 30 хв. Розчинник випарювали насухо і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% гептану/АсОEt) і одержували 1,17 г (вихід 73%) цільової сполуки у вигляді жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 230 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 14

2-(Хлорметил)-5-метил-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

140 мг (0,61 ммоль) 1-Аміно-3-метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксаміду розчиняли в 3 мл оцтової кислоти. При енергійному перемішуванні додавали хлорацетилхлорид (0,245 мл, 3,05 ммоль) і потім реакційну суміш нагрівали при 120°C впродовж 30 хв. Потім суміші давали охолонути до кімнатної температури, її виливали в суміш вода/лід і двічі екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали насухо. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 40% гептану/етилацетат) і одержували 125 мг (вихід 71%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 288 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 15

2,2,2-Трихлор-1-(4-метил-1H-пірол-2-іл)етанон

До розчину 2,2,2-трихлорацетилхлориду (5,05 мл, 45,3 ммоль) в сухому діетиловому ефірі (12 мл) впродовж 1 год. і 15 хв. повільно додавали розчин 3-метил-1H-піролу (3,15 г, 39,37 ммоль) в 30 мл сухого діетилового ефіру. Після завершення додавання реакційну суміш

перемішували при 45°C впродовж ще 1 год. і 30 хв. Потім додатково додавали кількість діетилового ефіру і органічну фазу промивали водним розчином карбонату калію для нейтралізації середовища, водою і розсоллом. Органічну фазу сушили (Na₂SO₄) і концентрували насухо і одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/дихлорметан), і одержували 4,7 г цільової сполуки (вихід 55%).

МСНР (m/z): 224 (M-1)⁻.

ПРЕПАРАТ 16

1-Аміно-4-метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

а) 4-Метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

Розчин 2,2,2-трихлор-1-(4-метил-1H-пірол-2-іл)етанону (2 г, 8,8 ммоль) в суміші о-толуїдину (1,76 мл, 16,5 ммоль) і триетиламіну (2,1 мл, 15,07 ммоль) в атмосфері аргону при перемішуванні нагрівали при 80°C впродовж 75 год. Потім реакційну суміш концентрували насухо і одержували залишок, який обробляли гексаном і одержану тверду речовину відфільтровували і одержували 848 мг цільової сполуки (вихід 45%).

МСНР (m/z): 215 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-4-метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 4-метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксаміду (845 мг, 3,9 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 516 мг (вихід 54%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 230 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 17

2-(Хлорметил)-6-метил-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

465 мг (2,03 ммоль) 1-Аміно-4-метил-N-о-толіл-1H-пірол-2-карбоксаміду розчиняли в 10 мл оцтової кислоти і додавали 759 мкл (9,53 ммоль) хлорацетилхлориду. Суміш перемішували при 120°C впродовж 4 год. і розчинник видаляли в вакуумі. Залишок розчиняли в AcOEt і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Одержували 660 мг (вихід 69%) цільової сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 288 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 18

1-Аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

а) N-Феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 1a, з використанням як вихідних речовин 10,0 г (90,0 ммоль) 1H-пірол-2-карбонової кислоти (купували у фірми Aldrich®, cat. no. P7,360-9) і 9,22 г (99,0 ммоль) аніліну. Одержували 13,0 г (вихід 78%) цільової сполуки у вигляді коричнюватої твердої речовини.

МСНР (m/z): 187 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Цільову сполуку одержували із 12,9 г (69,8 ммоль) N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b. Одержували 10,3 г (вихід 73%) цільової сполуки у вигляді твердої речовини.

МСНР (m/z): 202 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,33 (t, J = 7,9 Гц, 2H), 7,06 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 6,95 (t, J = 2,2 Гц, 1H), 6,83 (dd, J = 4,2, 1,9 Гц, 1H), 6,64 (s, 2H), 6,02 (dd, J = 4,2, 2,7 Гц, 1H).

ПРЕПАРАТ 19

2-(1-Хлоретил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

2,50 мл (25,75 ммоль) 2-Хлорпропанолхлориду додавали до розчину 1-аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду в льодяній оцтовій кислоті і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Потім суміш концентрували в вакуумі і оцтову кислоту, що залишилася, випарювали з циклогексаном. До одержаного залишку додавали 20 мл (218 ммоль) оксихлориду фосфору і одержаний розчин нагрівали при 125°C. Через 10 год. суміші давали охолонути до кімнатної температури і реакційну суміш обережно виливали в холодний пересичений водний розчин бікарбонату натрію. Водний розчин екстрагували етилацетатом і органічні фази поєднували і промивали розсоллом і потім концентрували в вакуумі. Одержаний залишок розчиняли в суміші гексану і етилацетату (10:1), фільтрували через діоксид кремнію і концентрували в вакуумі. Цей залишок розчиняли в 4 мл 7M розчину аміаку в метанолі і потім нагрівали при 60°C впродовж ночі. Реакційну суміш концентрували в вакуумі і одержували 75 мг (вихід 6%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 274 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 20

(S)-2-(1-Амінопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

- а) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)бутан-2-ілкарбамат
 5 2,0 г (9,94 ммоль) 1-Аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду, 2,45 г (12,05 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (купували у фірми Aldrich®, cat. no. 15533) і 1,90 г (12,24 ммоль) EDC-HCl розчиняли в суміші 90 мл ТГФ і 30 мл дихлорметану. Одержаний розчин нагрівали при 55°C впродовж ночі. Потім розчинники випарювали і неочищений залишок переносили в дихлорметан і промивали водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом.
 10 Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Одержану тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром і одержували 2,47 г (вихід 64%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Амінопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

- 15 1,0 г (2,59 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)бутан-2-ілкарбамату суспендували в 13 мл оксихлориду фосфору і нагрівали при 80°C впродовж 6 год. Потім надлишок реагенту видаляли в вакуумі і залишок переносили в AcOEt і обробляли водним розчином бікарбонату натрію. Ці два шари розділяли і водну фазу екстрагували додатковою кількістю AcOEt. Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили і розчинник випарювали і одержували 1,2 г чорного масла. Цей проміжний продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-100% AcOEt в гексані) і одержували 421 мг жовтого сиропу, який обробляли в герметичній посудині при 80°C за допомогою 50 мл 7М метанольного розчину аміаку. Потім розчинник випарювали і кінцевий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-100% AcOEt в гексані) і одержували 125 мг (вихід 11%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 269 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23 (s, 1H), 7,71 – 7,37 (m, 5H), 6,94 (dd, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 3,14 (dd, J = 7,5, 5,6 Гц, 1H), 1,81 – 1,64 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H), 0,72 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

ПРЕПАРАТ 21

2-(1-Аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

- Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 20а, із 1,50 г (7,45 ммоль) 1-аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду і 1,82 г (8,95 ммоль) рацемічної 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (купували у фірми ABCR, cat. no. AB154485). Після перекристалізації неочищеного продукту із діетилового ефіру одержували 2,43 г (вихід 84%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

б) 2-(1-Амінопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

- 1,0 г (2,59 ммоль) трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)бутан-2-ілкарбамату суспендували в 16 мл оксихлориду фосфору і нагрівали при 80°C впродовж 6 год. Потім суміш випарювали насухо в вакуумі, залишок переносили в хлороформ і обробляли водним розчином бікарбонату натрію. Ці два шари розділяли і водну фазу екстрагували додатковою кількістю хлороформу. Об'єднані органічні екстракти промивали розсоллом, сушили і розчинник випарювали. Цей проміжний продукт обробляли розчином 0,72 г (5,18 ммоль) карбонату калію в ДМФ при 60°C впродовж 2,5 год. Потім суміш випарювали насухо і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (70 мг, вихід 10%) у вигляді твердої речовини.

МСНР (m/z): 269 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 22

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

- 2,00 г (9,94 ммоль) 1-Аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду розчиняли в 50 мл ДМФ. До цього розчину додавали 2,07 г (10,94 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (купували у фірми Aldrich®, cat. no. 13,451-1) і 2,10 г (10,95 ммоль) EDC-HCl і одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім розчинник випарювали в вакуумі, залишок переносили в етилацетат і органічний розчин промивали водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом, його сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-

5% метанолу в дихлорметані). Одержували 2,21 г (вихід 60%) кінцевого продукту у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,11 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 1H), 7,03 (dd, J = 2,9, 1,7 Гц, 1H), 6,67 (dd, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 6,15 (dd, J = 4,2, 2,9 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 4,40 (s, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,44 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

b) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

2,21 г (5,93 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату обробляли за допомогою 27 мл оксихлориду фосфору при 80°C впродовж 6 год. і потім суміш випарювали в вакуумі до одержання темної твердої речовини. Цей залишок розчиняли в хлороформі і потім обробляли водним розчином бікарбонату натрію. Після перемішування суміші впродовж 1 год. ці два шари розділяли і органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали в вакуумі. Потім залишок обробляли в герметичній посудині за допомогою 30 мл 7М метанольного розчину аміаку при 80°C впродовж ночі. Потім розчинник випарювали і продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (350 мг, 23%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 255 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 – 7,49 (m, 3H), 7,41 (dd, J = 2,6, 1,7 Гц, 1H), 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 3,67 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 1,30 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРЕПАРАТ 23

1-Аміно-3-метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

a) 3-Метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 1a, з використанням як вихідних речовин 1,38 г (11,3 ммоль) 3-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти і 1,13 г (12,13 ммоль) аніліну. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії (0-40% AcOEt в гексані) одержували 1,08 г (вихід 49%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 202 (M+1)⁺.

b) 1-Аміно-3-метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Цільову сполуку одержували із 1,08 г (5,39 ммоль) 3-метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b. Одержували 1,16 г (вихід 47%) цільової сполуки у вигляді твердої речовини.

МСНР (m/z): 216 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,24 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,14 – 7,06 (m, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 5,94 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,49 (s, 2H), 2,44 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 24

2-(1-Хлоретил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

До розчину 1,13 г (5,25 ммоль) 1-аміно-3-метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду в 45 мл оцтової кислоти додавали 2,54 мл (26,21 ммоль) 2-хлорпропанолхлориду. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і потім розчинник видаляли в вакуумі. Темний олієподібний залишок обробляли за допомогою 20 мл оксихлориду фосфору і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 16 год. і потім її випарювали в вакуумі насуху. Одержаний залишок повторно розчиняли в дихлорметані і органічний розчин обробляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Цю суміш енергійно перемішували до припинення виділення газу і ці два шари розділяли. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Одержане темне масло обробляли в герметичній посудині за допомогою 40 мл 7М розчину аміаку в метанолі при 60°C впродовж ночі. Потім розчин випарювали насуху і продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-5% метанолу в дихлорметані) і одержували 0,28 г (вихід 18%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 288 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 25

2-(1-Йодетил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

276 мг (0,96 ммоль) 2-(1-Хлоретил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону розчиняли в 10 мл ацетону і додавали 287 мг (1,91 ммоль) йодиду натрію. Реакційну суміш перемішували при 65°C впродовж 8 год. і при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник випарювали насуху в вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті. Цей розчин двічі промивали

водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Одержували 340 мг (вихід 94%) цільового продукту у вигляді коричнюватої твердої речовини.

МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 6,41 – 6,32 (m, 1H), 4,49 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,16 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

ПРЕПАРАТ 26

Метил-1-(фенілсульфоніл)-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилат

а) Метил-3-йод-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилат

Розчин метил-3-бром-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату² (2,0 г, 5,8 ммоль), йодиду натрію (3,5 г, 23 ммоль), транс-1,2-біс(метиламіно)циклогексану (0,83 г, 5,84 ммоль) і йодиду міді (0,55 г, 2,9 ммоль) в 1,4-діоксані (23 мл) перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 3 днів. В кінці цього періоду неочищеної речовини давали охолонути до кімнатної температури і її фільтрували через целіт®, промиваючи етилацетатом. Фільтрат концентрували насухо, суспендували в 80 мл 1 н. розчину HCl і екстрагували етилацетатом (3×). Органічну суміш промивали водою і розсоллом, сушили (Mg₂SO₄) і концентрували і одержували олієподібний залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат). Концентрування фракцій, що містять сполуку, давало 1,72 г (50%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 392 (M+1)⁺.

б) Метил-1-(фенілсульфоніл)-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилат

В колбу Шленка поміщали метил-3-йод-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилат (2,44 г, 6,24 ммоль) і йодид міді (1,46 г, 7,7 ммоль) і в колбі забезпечували інертну атмосферу шляхом проведення 3 циклів вакуумування-продування за допомогою Ag. Потім, додавали диметилформамід (44 мл) як розчинник, гексаметилфосфорамід (ГМФА) (5,4 мл, 31 ммоль) і метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетат (3,9 мл, 30,7 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 24 год. Після витрати вихідної речовини неочищену суміш виливали у велику кількість води з льодом і екстрагували етилацетатом (3×). Органічну суміш промивали водою (2×) і розсоллом, сушили (Na₂SO₄) і концентрували в вакуумі і одержували 2,58 г залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етиловий ефір). Концентрування фракцій, що містять сполуку, давало 370 мг (18%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 334 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,07 – 7,99 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 2H), 7,48 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,51 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 3,91 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 27

1-Аміно-N-о-толil-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксамід

а) 1-(Фенілсульфоніл)-N-о-толil-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксамід

В тригорлій круглодонній колбі в інертній атмосфері о-толуїдин (0,53 г, 5 ммоль) розчиняли в 15 мл толуолу. До цього розчину додавали триметилалюміній (2,5 мл, 5 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хв. Потім додавали розчин метил-1-(фенілсульфоніл)-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксилату (207 мг, 0,62 ммоль) в 15 мл толуолу і реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж ночі. Потім суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали 2-3 мл води для гідролізу триметилалюмінію, що не прореагував, додавали 0,5M водний розчин дигідрату динатрійтартрату і перемішували впродовж деякого часу. Потім ці два шари розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну суміш промивали таким же 0,5M водним розчином дигідрату динатрійтартрату (25 мл), водою і розсоллом, сушили і концентрували в вакуумі і одержували 560 мг залишку, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 409 (M+1)⁺.

б) N-о-Толil-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксамід

До розчину 1-(фенілсульфоніл)-N-о-толil-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксаміду (560 мг неочищеної речовини) в 12 мл метанолу додавали 2 мл 1 н. водного розчину гідроксиду натрію і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. В кінці цього періоду не виявляли вихідної речовини і реакційну суміш обробляли наступним чином: метанол випарювали і додавали воду, підкисляючи суміш насиченим водним розчином карбонату калію. Цю суміш екстрагували етилацетатом і цю органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили (Na₂SO₄) і концентрували насухо і одержували червонуватий залишок. Цей залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етиловий ефір). Концентрування фракцій, що містять сполуку, давало 120 мг (50%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 269 (M+1)⁺.

с) 1-Аміно-N-о-толil-3-(трифторметил)-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини N-о-толіл-3-(трифторметил)-1Н-пірол-2-карбоксаміду (120 мг, 0,35 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 44 мг (чистота 31%, вихід 14%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

5 МСНР (m/z): 284 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 28

2-(Хлорметил)-3-о-толіл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

10 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 1-аміно-N-о-толіл-3-(трифторметил)-1Н-пірол-2-карбоксаміду (44 мг, чистота 31%, 0,05 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 2; одержували 2 мг (чистота 67%, вихід 8%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 342 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 29

1-Аміно-3-хлор-1Н-пірол-2-карбонова кислота

15 а) Бензил-3-хлор-1Н-пірол-2-карбоксилат

20 До розчину 3-хлор-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (15 г, 0,1 моль) в N,N-диметилформаміді (300 мл) і триетиламіні (72 мл, 0,52 ммоль) в атмосфері аргону при 0-5°C додавали бензилбромід (61 мл, 0,52 ммоль) і реакційну суміш механічно перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Наступного дня реакційну суміш концентрували в вакуумі і залишок суспендували в 4% водному розчині бікарбонату натрію (300 мл) і екстрагували етилацетатом (2×250 мл). Органічні шари поєднували і промивали додатково кількістю 4% водного розчину бікарбонату натрію, водою і розсоллом, і сушили (сульфат магнію, MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували 21,4 г залишку, який відповідав цільовій сполуці (вихід 88%).

МСНР (m/z): 236 (M+1)⁺.

25 б) Бензил-1-аміно-3-хлор-1Н-пірол-2-карбоксилат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини бензил-3-хлор-1Н-пірол-2-карбоксилату (21,3 г, 0,09 моль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 22,19 г (вихід 92%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

30 МСНР (m/z): 251 (M+1)⁺.

с) 1-Аміно-3-хлор-1Н-пірол-2-карбонова кислота

35 До розчину бензил-1-аміно-3-хлор-1Н-пірол-2-карбоксилату (20,56 г, 0,08 моль) в метанолі (205 мл) додавали 32,1 мл 3М метанольного розчину HCl (0,1 моль) і 7,7 г (0,07 моль) 10% паладію на деревному вугіллі і цю суміш піддавали гідруванню в апараті Парра при тиску, що дорівнює 25 фунт-сила/дюйм², і кімнатній температурі впродовж 21 год. В кінці цього періоду реакцію зупиняли шляхом відфільтровування паладієвого каталізатора через шар целіту® і фільтрат концентрували в вакуумі і одержували світло-коричневу тверду речовину, яку вимочували в 40 мл діетилового ефіру. Цю тверду речовину відфільтровували і промивали петролейним ефіром і одержували 13,32 г цільової сполуки, що має чистоту 55% (вихід 59%), основною домішкою була дегалогенівана сполука. Перед проведенням наступної стадії додаткове очищення не здійснювали.

МСНР (m/z): 159 (M-1)⁻.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,51 (s, 2H), 7,05 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 6,10 (d, J = 2,9 Гц, 1H).

ПРЕПАРАТ 30

45 5-Хлор-2-(йодметил)-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-4-он

а) 3-Хлор-1-(2-хлорацетамідо)-1Н-пірол-2-карбонова кислота

50 До розчину 1-аміно-3-хлор-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (12,51 г, чистота 55%, 0,04 моль) в 500 мл льодяної оцтової кислоти в атмосфері аргону додавали 17 мл хлорацетилхлориду (0,21 моль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. Потім реакційну суміш виливали у воду з льодом і екстрагували етилацетатом (2×400 мл). Органічні шари промивали водою і розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували в вакуумі і одержували темне масло, яке кристалізували із суміші діетиловий ефір/петролейний ефір складу 1/1. Відфільтровування одержаної твердої речовини давало 7,28 г білої твердої речовини, що відповідала цільовій сполуці (вихід 61%, чистота 85%). Цю тверду речовину використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

55 МСНР (m/z): 237 (M+1)⁺.

б) 5-Хлор-2-(хлорметил)-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-4-он

60 До розчину 3-хлор-1-(2-хлорацетамідо)-1Н-пірол-2-карбонової кислоти (7,22 г, 25,9 ммоль) в 110 мл 1,4-діоксану при кімнатній температурі додавали оксихлорид фосфору (23,6 мл, 259 ммоль), розчинений в 35 мл 1,4-діоксану. Потім реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі

зворотним холодильником впродовж 2 год. В кінці цього періоду реакційну суміш виливали в 500 мл 4% водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2×400 мл). Органічні шари поєднували і промивали додатковою кількістю 4% водного розчину бікарбонату натрію, водою і розсоллом, сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску і одержували 6,97 г темного масла, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат). Після очищення одержували 2,85 г цільової сполуки (вихід 57%).

МСНР (m/z): 219 (M+1)⁺.

с) 5-Хлор-2-(йодметил)-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-4-он

До розчину 5-хлор-2-(хлорметил)-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-4-ону (2,87 г, 13,1 ммоль) в 57 мл сухого ацетону в інертній атмосфері додавали 3,93 г (26,2 ммоль) йодиду натрію і цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Наступного дня реакційну суміш виливали в суміш вода/розсіл складу 1/1 (100 мл) і екстрагували діетиловим ефіром (2×75 мл). Органічні шари промивали водою і розсоллом, сушили (MgSO_4) і концентрували в вакуумі і одержували 3,95 г цільової сполуки (вихід 95%).

МСНР (m/z): 311 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,26 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,52 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,10 (s, 2H).

ПРЕПАРАТ 31

Ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонат

До розчину 5-хлор-2-(йодметил)-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-4-ону (0,93 г, 3 ммоль) в 18,6 мл сухого N,N-диметилформаміду в атмосфері аргону додавали ди-трет-бутил-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонат (1,41 г, 4,2 ммоль) і бікарбонат натрію (0,35 г, 4,2 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. В кінці цього періоду реакційну суміш виливали в 50 мл 4% водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2×40 мл). Органічні шари поєднували і промивали додатковою кількістю 4% водного розчину бікарбонату натрію, водою і розсоллом, і сушили (MgSO_4) і концентрували при зниженому тиску і одержували 1,73 г твердої речовини, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат). Після очищення одержували 0,81 г цільової сполуки (вихід 51%).

МСНР (m/z): 517 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,89 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,16 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,37 (s, 2H), 1,48 (s, 18H).

ПРЕПАРАТ 32

1Н-Імідазол-2-карбонова кислота

21,75 мл (43,5 ммоль) 2М Розчину гідроксиду літію в воді додавали до розчину 1,22 г (8,71 ммоль) етил-1Н-імідазол-2-карбоксилату (ref) в суміші тетрагідрофурану (20 мл) і води (20 мл). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником і перемішували впродовж 1,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розчинник випарювали в вакуумі. Неочищений залишок (3,0 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 113 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 33

1-Аміно-N-феніл-1Н-імідазол-2-карбоксамід

а) N-Феніл-1Н-імідазол-2-карбоксамід

До розчину 1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (0,975 г, 8,7 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали анілін (0,67 мл, 8,7 ммоль), EDC-HCl (2,54 г, 13,05 ммоль) і HOBT (1,76 г, 13,05 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 21 год. Потім її виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Поєднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 2 до 3% метанолу в дихлорметані) і одержували 1,55 г (вихід 96%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 188 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-N-феніл-1Н-імідазол-2-карбоксамід

0,430 г (10,75 ммоль) Гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) додавали до охолодженого до 0°C розчину N-феніл-1Н-імідазол-2-карбоксаміду (1,55 г, 8,27 ммоль) в ДМФ (50 мл). Суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хв. і порціями додавали 2,70 г (11,57 ммоль) DPPONH_2 (амід P,P-дифенілфосфінової кислоти, що випускається фірмою Sigma Aldrich®, cat. no. 5994-87-6). Одержували густу суспензію і додатково додавали 100 мл ДМФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. і потім її виливали в 150 мл насиченого водного розчину тіосульфату натрію і екстрагували етилацетатом. Поєднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений

продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 20 до 40% AcOEt/гексани) і одержували 1,27 г (вихід 76%) цільової сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 203 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 34

5 2-(Хлорметил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

62 мг (0,25 ммоль) Піридиній-п-толуолсульфонату додавали до суспензії 500 мг (2,47 ммоль) 1-аміно-N-феніл-1H-імідазол-2-карбоксаміду в 3,3 мл 2-хлор-1,1,1-триметоксіетану. Суміш перемішували при 100°C впродовж 5 год. і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 1 до 3% MeOH/ДХМ) і одержували 0,227 г (35%) цільової сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 261 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 35

1-Аміно-N-о-толil-1H-імідазол-2-карбоксамід

а) N-о-Толil-1H-імідазол-2-карбоксамід

15 До розчину 1H-імідазол-2-карбонової кислоти (0,52 г, 4,64 ммоль) в ДМФ (20 мл) додавали о-толуїдин (0,50 мл, 4,64 ммоль), EDC-HCl (1,35 г, 6,96 ммоль) і HOBT (0,94 г, 6,96 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16 год. Потім її виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Поєднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували насухо. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 2 до 3% MeOH/ДХМ) і одержували 0,93 г (99%) цільової сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 202 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-N-о-толil-1H-імідазол-2-карбоксамід

25 240 мг (6,02 ммоль) Гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі) додавали до охолодженого до 0°C розчину N-о-толil-1H-імідазол-2-карбоксаміду (0,93 г, 4,63 ммоль) в ДМФ (120 мл). Суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хв. і порціями додавали DPPONH₂ (1,51 г, 6,49 ммоль, що випускається фірмою Sigma Aldrich®, cat. no. 5994-87-6). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і потім її виливали в 200 мл насиченого водного розчину тіосульфату натрію і екстрагували етилацетатом. Поєднаний органічний шар сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 20 до 50% AcOEt/гексани) і одержували 0,55 г (55%) цільової сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 217 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 36

35 2-(Хлорметил)-3-о-толilімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Піридиній-п-толуолсульфонат (0,067 г, 0,27 ммоль) додавали до суспензії 1-аміно-N-о-толil-1H-імідазол-2-карбоксаміду (0,58 г, 2,68 ммоль) в 2-хлор-1,1,1-триметоксіетані (3,62 мл). Суміш перемішували при 100°C впродовж 5 год. Розчинник випарювали насухо і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 10 до 50% AcOEt/гексани) і одержували 0,360 г (вихід 49%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 275 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 37

1-Аміно-N-(3-фторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

45 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 1H-пірол-2-карбонової кислоти (0,67 г, 6 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1; одержували 0,525 г (вихід 39%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 220 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 38

50 1-Аміно-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 1H-пірол-2-карбонової кислоти (0,67 г, 6 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1; одержували 0,393 г (вихід 26%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 238 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 39

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

60 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 1-аміно-N-(3-фторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (525 мг, 2,39 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 22; одержували 42 мг (вихід 7%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 273 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 40

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 1-аміно-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (393 мг, 1,66 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 22; одержували 36 мг (вихід 7%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 291 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 41

1-Аміно-N-(піридин-2-іл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідних речовин 1H-пірол-2-карбонової кислоти (2 г, 18 ммоль) і 2-амінопіридину (3,40 г, 36 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 1; одержували 0,34 г (вихід 9%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 203 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 42

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ондигідрохлорид

а) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(піридин-2-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 1-аміно-N-(піридин-2-іл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (340 мг, 1,68 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 22а; одержували 440 мг (вихід 56%) цільової сполуки, препарату 42а.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ондигідрохлорид

Розчин бромиду (113 мкл, 2,21 ммоль) в дихлорметані (2 мл) в атмосфері азоту по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (558 мг, 2,13 ммоль) в дихлорметані (5 мл). Розчин перемішували впродовж 30 хв. і додавали триетиламін (494 мкл, 3,51 ммоль) і розчин (S)-трет-бутил-1-оксо-1-(2-(піридин-2-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату (440 мг, 0,94 ммоль) в 3 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3,5 год. і потім леткі речовини видаляли при зниженому тиску і залишок розтирали з толуолом і одержували тверду речовину, яку видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували насухо при зниженому тиску і залишок повторно розчиняли в 20 мл 7М метанольного розчину аміаку і перемішували в герметичній посудині при 80°C впродовж ночі. Потім розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% AcOEt/гексани) і одержували 0,19 г (вихід 57%) (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату. Цю сполуку (190 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в 2 мл діоксану і додавали 2 мл 4М розчину хлориду водню в діоксані. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім тверду речовину, що міститься в реакційній суміші, відфільтровували і промивали гексаном і одержували 127 мг цільової сполуки, препарату 42 (вихід 90%).

МСНР (m/z): 256 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 43

(S)-3-Феніл-2-(піролідин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-2-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбоксилат

(S)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбонову кислоту (1,80 г, 8,36 ммоль) розчиняли в 20 мл N,N-диметилформаміду і додавали ГАТУ (3,40 г, 8,95 ммоль), ДІЕА (2,60 мл, 14,89 ммоль) і 1-аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і розчинник видаляли в вакуумі. Залишок переносили в етилацетат і органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали насухо. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 30% гексану/AcOEt) і одержували 1,90 г (62%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

До розчину 2,50 г (9,54 ммоль) трифенілфосфіну в 20 мл метиленхлориду в атмосфері азоту по краплях додавали розчин 1,52 г (9,54 ммоль) бромиду в 10 мл дихлорметану. Після завершення додавання безбарвний розчин перемішували впродовж 5 хв. і потім додавали 3,32 мл (23,84 ммоль) триетиламіну і 1,90 г (4,77 ммоль) (S)-трет-бутил-2-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбоксилату. Потім реакційну суміш перемішували при кип'ятінні зі зворотним холодильником впродовж 3 год. і потім охолоджували і розчинник випарювали. Залишок переносили в холодний толуол і нерозчинні солі відфільтровували. Фільтрат випарювали і потім залишок повторно розчиняли в суміші тетрагідрофурану (30 мл) і

метанолу (10 мл) і додавали 1,00 г (14,31 ммоль) метантиолату натрію. Розчин перемішували при 60°C впродовж 3 год. Потім розчинники випарювали і залишок піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 20 до 40% гексану/АсОEt) і одержували 1,20 г (66%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

с) (S)-3-Феніл-2-(піролідин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

1,20 г (3,16 ммоль) (S)-трет-Бутил-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилату розчиняли в 2 мл метиленхлориду і додавали 2 мл трифтороцтової кислоти. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і реакційну суміш випарювали насухо. Потім залишок повторно розчиняли в дихлорметані і розчин промивали водним розчином бікарбонату натрію і розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі і одержували 0,80 г (91%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 281 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (dd, 1H), 7,55 - 7,42 (m, 4H), 7,41 - 7,37 (m, 1H), 6,93 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 3,14 - 2,97 (m, 1H), 2,39 (dd, 2H), 2,07 - 1,93 (m, 1H), 2,00 (s, 1H), 1,91 - 1,78 (m, 1H), 1,69 (tt, 1H), 1,60 - 1,49 (m, 1H).

ПРЕПАРАТ 44

1-Аміно-3-бром-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

3-Бром-N-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

В тригорлій круглодонній колбі в інертній атмосфері анілін (1,57 мл, 17,20 ммоль) розчиняли в 80 мл толуолу. До цього розчину додавали триметилалюміній (7,82 мл, 15,64 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хв. Потім додавали розчин метил-3-бром-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату (2,0 г, 5,81 ммоль) в 20 мл толуолу і реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 3 год. Потім суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали 20-30 мл води для гідролізу триметилалюмінію, що не прореагував, і також додавали 0,5М водний розчин дигідрату динатрійтартрату. Після перемішування впродовж деякого часу ці два шари розділяли і водну фазу екстрагували етилацетатом. Органічну суміш промивали таким же 0,5М водним розчином дигідрату динатрійтартрату (200 мл), водою і розсолем, сушили і концентрували в вакуумі і одержували 2,7 г залишку, який використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 405, 407 (M+1)⁺.

3-Бром-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

До розчину 3-бром-N-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (2,70 г неочищеної речовини) в 50 мл метанолу додавали 15 мл 1 н. водного розчину гідроксиду натрію і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год. В кінці цього періоду не виявляли вихідної речовини і реакційну суміш обробляли наступним чином: метанол випарювали і одержували осад, який відфільтровували і декілька разів промивали водою. Тверду речовину сушили у вакуумній сушильній шафі і одержували 1,14 г речовини і її використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 265, 267 (M+1)⁺.

1-Аміно-3-бром-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 3-бром-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (1,11 г, 4,19 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 0,78 г (вихід 67%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 280, 282 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 45

(S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(фенілкарбамоіл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 20a, із 810 мг (2,89 ммоль) 1-аміно-3-бром-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду і 656 мг (3,47 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (купували у фірми Aldrich). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гексан/етилацетат і одержували 670 мг (вихід 49%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 306, 308 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (670 мг, 1,48 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 42b. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гексан/етилацетат і одержували 500 мг (вихід 78%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 433, 435 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 46

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-йод-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Розчин (S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (254 мг, 0,59 ммоль), транс-1,2-біс(метиламіно)циклогексану (53 мг, 0,37 ммоль) і йодиду міді (50 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-діоксані (5 мл) перемішували при 120°C впродовж ночі. Неочищеній речовині давали охолонути до кімнатної температури і її фільтрували через целіт®, промиваючи етилацетатом. Фільтрат концентрували насухо, суспендували в 10 мл 1 н. розчину HCl і екстрагували етилацетатом (3×). Органічну суміш промивали водою і розсоллом, сушили (Mg₂SO₄) і концентрували і одержували 259 мг (вихід 92%) цільової сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-йод-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (259 мг, 0,47 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 26b. Одержували 185 мг (вихід 98%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат (180 мг, 0,43 ммоль) розчиняли в 2 мл діоксану і додавали 2 мл 4М розчину хлориду водню. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім реакційну суміш концентрували і залишок розчиняли в етилацетаті і 2 н. розчині NaOH. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Поєднаний органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували насухо. Одержували цільову сполуку (146 мг, вихід 97%) у вигляді безбарвного масла.

МСНР (m/z): 323 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 47

(S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

В герметизованій пробірці суміш метил-(S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (238 мг, 0,55 ммоль), диціаноцинк (129 мг, 1,10 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (64 мг, 0,06 ммоль) в ДМФ при перемішуванні нагрівали при 120°C впродовж ночі. Наступного дня додавали етилацетат і фільтрували через целіт®. Фази розділяли і водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Поєднаний органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували в вакуумі і одержували 580 мг залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат), і одержували 119 мг (вихід 57%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-ціано-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (119 мг, 0,31 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 67 мг (вихід 77%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 280 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 48

1-(4-Метоксибензил)-4-нітро-1H-піразол

4-Нітро-1H-піразол (1 г, 8,84 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (40 мл). Додавали карбонат калію (1,2 г, 8,68 ммоль) і 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,2 г, 8,96 ммоль) і суміш нагрівали при перемішуванні при 80°C впродовж 3 год. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш виливали в воду і екстрагували етилацетатом (×3). Органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник

випарювали при зниженому тиску і одержували 2,27 г кінцевої сполуки у вигляді масла. Продукт використовували на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 234 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 49

5 1-(4-Метоксибензил)-1H-піразол-4-амін

1-(4-Метоксибензил)-4-нітро-1H-піразол (2,17 г, 9,30 ммоль) розчиняли в етанолі (20 мл). Додавали хлорид амонію (50 мг, 0,93 ммоль) і залізо (порошкоподібне, 2,60 г, 46,56 ммоль) і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт® і розчинник випарювали насухо при зниженому тиску. Звичайна обробка водою і етилацетатом давала 1,77 г (вихід 94%) цільової сполуки у вигляді масла, яке використовували на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 204 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 50

(S)-Метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилат

15 Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 20a, із 6,1 г (18,38 ммоль) метил-1-аміно-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату і 3,5 г (28,50 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (купували у фірми Aldrich). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гексан/етилацетат (від 0 до 25%) і одержували 4,34 г (вихід 61%) цільової сполуки.

20 МСНР (m/z): 389, 391 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 51

(S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

25 Цю сполуку одержували з використанням як вихідних речовин (S)-метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (300 мг, 0,77 ммоль) і 1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-аміну (469 мг, 2,31 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27a; після очищення за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 70% AcOEt/гексани) одержували 271 мг (чистота 96%, вихід 60%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 562 (M+1)⁺.

30 ПРЕПАРАТ 52

(S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

35 В атмосфері азоту бром (35 мкл, 0,68 ммоль) по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (177 мг, 0,67 ммоль) в дихлорметані (3 мл). Розчин перемішували впродовж 30 хв. і додавали триетиламін (269 мкл, 1,93 ммоль) і розчин (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (271 мг, 0,48 ммоль) в 7 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при 60°C впродовж 1,5 год. і потім леткі речовини видаляли при зниженому тиску і залишок повторно розчиняли в 10 мл 7M метанольного розчину аміаку і перемішували в герметичній посудині при 80°C впродовж ночі. Потім розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% AcOEt/гексани) і одержували 154 мг (вихід 59%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 544 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 53

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

45 а) (S)-трет-Бутил-1-(5-йод-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

50 В герметизованій пробірці розчин (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (154 мг, 0,28 ммоль), транс-1,2-біс(метиламіно)циклогексану (24 мг, 0,17 ммоль) і йодиду міді (27 мг, 0,14 ммоль) в 1,4-діоксані (15 мл) перемішували при 120°C впродовж ночі. Неочищеній речовині давали охолонути до кімнатної температури і її фільтрували через целіт®, промиваючи етилацетатом. Фільтрат концентрували насухо, суспендували в 10 мл 1 н. розчину HCl і екстрагували етилацетатом (3×). Органічну суміш промивали водою і розсоллом, сушили (Mg₂SO₄) і концентрували і одержували 131 мг (вихід 69%) цільової сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 591 (M+1)⁺.

55 б) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

В герметизовану пробірку, обладнану магнітною мішалкою, поміщали (S)-трет-бутил-1-(5-йод-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат (131 мг, 0,20 ммоль) і ціанід міді (210 мг, 2,34 ммоль). Потім як розчинник додавали піридин (10 мл) і реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому апараті при 120°C впродовж 18 год. Після витрати вихідної речовини неочищену речовину фільтрували через целіт® і промивали етилацетатом. Органічну суміш промивали водою (2×) і розсолон, сушили (Na₂SO₄) і концентрували в вакуумі і одержували 132 мг залишку, який використовували на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 490 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-ціано-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (132 мг, 0,27 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 90 мг (вихід 81%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 390 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 54

трет-Бутил-(S)-1-(5-бром-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

а) трет-Бутил-(S)-1-(3-бром-2-((R)-1-фенілетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (1,27 г, 3,25 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27а. Одержували 600 мг (вихід 39%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 480 (M+1)⁺.

б) трет-Бутил-(S)-1-(5-бром-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

В атмосфері азоту бром (90 мкл, 1,76 ммоль) по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (460 мг, 1,75 ммоль) в дихлорметані (4 мл). Розчин перемішували впродовж 30 хв. і додавали триетиламін (700 мкл, 7,02 ммоль) і розчин трет-бутил-(S)-1-(3-бром-2-((R)-1-фенілетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (0,60 г, 1,25 ммоль) в 10 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при 60°C впродовж 2 год., виливали в 4% розчин бікарбонату натрію і екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу пропускали через пристрій для розділення фаз і розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в ДМФ (10 мл) і додавали тіометоксид натрію (263 мг, 3,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 год., виливали в 4% розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (×3). Органічну суміш промивали водою і розсолон, сушили (Mg₂SO₄) і концентрували і одержували 1,18 г неочищеної речовини, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 20% AcOEt/гексани), і одержували 470 мг (вихід 81%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 462 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 55

2-((S)-1-Аміноетил)-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

а) трет-Бутил-(S)-1-(5-йод-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із трет-бутил-(S)-1-(5-бром-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (470 мг, 1 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 53а. Одержували 507 мг (вихід 90%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 509 (M+1)⁺.

б) трет-Бутил-(S)-1-(5-ціано-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із трет-бутил-(S)-1-(5-йод-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (0,51 г, 1 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 53б. Одержували 410 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 408 (M+1)⁺.

с) 2-((S)-1-Аміноетил)-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували із трет-бутил-(S)-1-(5-ціано-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (498 мг, 1,22 ммоль) за

експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 241 мг (вихід 53%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 308 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 56

5 (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(2-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)карбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1Н-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,89 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27а. Одержували 188 мг (вихід 15%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 377 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

15 Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(2-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)карбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (180 мг, 0,41 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 54b. Одержували 64 мг (вихід 44%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 359 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

20 Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (64 мг, 0,18 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 46 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 259 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 57

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(1Н-піразол-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

25 а) (S)-трет-Бутил-1-(2-(1Н-піразол-3-іл)карбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1Н-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,89 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27а. Одержували 247 мг (вихід 17%) цільової сполуки.

30 МСНР (m/z): 363 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-(1Н-піразол-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

35 Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(2-(1Н-піразол-3-іл)карбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (247 мг, 0,49 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 54b. Одержували 220 мг (вихід 46%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 345 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(1Н-піразол-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

40 Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-(1Н-піразол-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (220 мг, 0,22 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 54 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 245 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 58

(S)-3-((1Н-Піразол-3-іл)метил)-2-(1-аміноетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

45 а) (S)-трет-Бутил-1-(2-((1Н-піразол-3-іл)метилкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1Н-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,89 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27а. Одержували 370 мг (вихід 14%) цільової сполуки.

50 МСНР (m/z): 377 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(3-((1Н-піразол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

55 Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(2-((1Н-піразол-3-іл)метилкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (370 мг, 0,41 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 54b. Одержували 784 мг (вихід 37%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 359 (M+1)⁺.

с) (S)-3-((1Н-Піразол-3-іл)метил)-2-(1-аміноетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-((1Н-піразол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (794 мг, 0,16 ммоль) за

експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 41 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 259 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 59

5 (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-імідазол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 20а, із 1,12 г (5,54 ммоль) 1-аміно-N-феніл-1H-імідазол-2-карбоксаміду, 1,26 г (6,65 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти і 1,03 г (6,65 ммоль) EDC-HCl. Одержану

10 тверду речовину розтирали з діізопропіловим ефіром і одержували 1,51 г (вихід 67%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 374 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

15 Розчин бромиду (370 мкл, 7,39 ммоль) в 10 мл дихлорметану по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (1,94 г, 7,39 ммоль) в 10 мл дихлорметану. Одержаний розчин перемішували впродовж 10 хв. і додавали триетиламін (2,58 мл, 18,48 ммоль) і (S)-трет-бутил-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-імідазол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат (1,50 г, 3,70 ммоль) в 30 мл дихлорметану. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником в атмосфері азоту впродовж 2 год., охолоджували і концентрували насуху. Одержану таким чином тверду

20 речовину розчиняли в суміші тетрагідрофуран/диметилформамід (90:10) і додавали 0,78 г (11,09 ммоль) метантіолату натрію. Суміш нагрівали при 60°C впродовж 2 год. і потім піддавали розподілу між насиченим водним розчином бікарбонату натрію і етилацетатом. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 20 до 100% гексану/AcOEt) і одержували 0,72 г (вихід 55%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 356 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

0,72 г (2,21 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату розчиняли в 3 мл дихлорметану і додавали 3 мл трифтороцтової кислоти. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Розчинники випарювали насуху і залишок піддавали розподілу між етилацетатом і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Одержували 372 мг (вихід 66%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 256 (M+1)⁺.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (d, 1H), 7,57 (d, 6H), 3,46 - 3,37 (m, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,18 (d, 3H).

ПРЕПАРАТ 60

2-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-4,4,4-трифторбутанова кислота

350 мг (2,23 ммоль) 2-Аміно-4,4,4-трифторбутанової кислоти (купували у фірми Alfa Aesar® cat. no. L13131) суспендували в 10 мл дихлорметану і охолоджували в бані з льодом. Додавали 534 мг (2,45 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і 621 мкл (4,46 ммоль) триетиламіну і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчин екстрагували водою і водний шар 2 н. розчином хлористоводневої кислоти підкисляли до pH = 3 і екстрагували дихлорметаном (×3). Поєднані органічні шари промивали розсолон, сушили над сульфатом

45 магнію, фільтрували і випарювали і одержували 425 мг (вихід 74%) білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 258 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,05 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,20 (td, 1H), 2,84 - 2,53 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

ПРЕПАРАТ 61

50 2-(1-Аміно-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) трет-Бутил-4,4,4-трифтор-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)бутан-2-ілкарбамат

421 мг (1,64 ммоль) 2-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-4,4,4-трифторбутанової кислоти суспендували в суміші N,N-диметилформаміду (5 мл) і дихлорметану (5 мл) і додавали ГАТУ (624 мг, 1,64 ммоль) і ДІЕА (286 мкл, 1,64 ммоль). Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і потім додавали 1-аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід (300 мг, 1,49 ммоль). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і дихлорметан видаляли в вакуумі. До розчину, що залишився, додавали 25 мл води і після енергійного перемішування тверду речовину, що утворилася, відфільтровували і промивали водою. Одержували 582 мг (вихід 89%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

b) трет-Бутил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

В атмосфері азоту розчин бромиду (81 мкл, 1,58 ммоль) в дихлорметані (5 мл) по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (415 мг, 1,58 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Розчин перемішували впродовж 15 хв. і додавали триетиламін (552 мкл, 3,97 ммоль) і розчин трет-бутил-4,4,4-трифтор-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)бутан-2-ілкарбамату (582 мг, 1,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. і потім леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в 80 мл 7М метанольного розчину аміаку і перемішували в герметичній посудині при 80°C впродовж ночі. Потім розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% AcOEt/гексани) і одержували 228 мг (вихід 41%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

c) 2-(1-Аміно-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

228 мг (0,54 ммоль) трет-Бутил-3,3,3-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату розчиняли в 5 мл дихлорметану і додавали 125 мкл (1,62 ммоль) трифтороцтової кислоти. Розчинник випарювали і залишок піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар тричі промивали розведеним водним розчином карбонату калію і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі і одержували 139 мг (80%) цільового продукту у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 323 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 62

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

a) (S)-трет-Бутил-1-(3-метил-2-(фенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Одержували із 2,00 г (9,29 ммоль) 1-аміно-3-метил-N-феніл-1Н-пірол-2-карбоксаміду і 2,11 г (11,15 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти за експериментальною методикою, що описана для препарату 22а. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10% метанолу в дихлорметані) одержували 825 мг (вихід 23%) цільового продукту.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

b) (S)-трет-Бутил-1-(5-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із 825 мг (2,13 ммоль) (S)-трет-бутил-1-(3-метил-2-(фенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату за експериментальною методикою, що описана для препарату 61b. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% AcOEt/гексани) одержували 330 мг (вихід 42%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 368 (M+1)⁺.

c) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

Одержували із 330 мг (0,90 ммоль) (S)-трет-бутил-1-(5-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату за експериментальною методикою, що описана для препарату 61c. Одержували 201 мг (вихід 84%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 268 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,59 – 7,38 (m, 6H), 6,41 (d, 1H), 3,41 – 3,35 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,15 (d, 3H).

ПРЕПАРАТ 63

(S)-1-(трет-Бутоксикарбоніл)-4,4-дифторпіролідін-2-карбонова кислота

1,08 г (4,08 ммоль) (S)-1-трет-Бутил-2-метил-4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбоксилату (купували у фірми Aldrich®; cat. no. 702463) розчиняли в суміші 10 мл метанолу і 10 мл тетрагідрофурану і додавали 6,12 мл 2М водного розчину гідроксиду натрію. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і потім органічні розчинники видаляли. Розчин, що залишився, розбавляли водою і додавали 6,12 мл 2М розчину хлористоводневої кислоти. Продукт, що осів, екстрагували дихлорметаном (×3), поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли. Одержували 1,01 г (вихід 99%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 250 (M-1)⁺.

ПРЕПАРАТ 64

(S)-2-(4,4-Дифторпіролідін-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

а) (S)-трет-Бутил-4,4-дифтор-2-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбоксилат

1-Аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід (500 мг, 2,48 ммоль), (S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4,4-дифторпіролідин-2-карбонову кислоту (687 мг, 2,73 ммоль), ГАТУ (1,04 г, 2,73 ммоль) і діізопропілетиламін (476 мкл, 2,73 ммоль) розчиняли в суміші 6 мл дихлорметану і 6 мл ДМФ і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Дихлорметан видаляли в вакуумі та у розчин, що залишився, вливали 25 мл води. Починалося випадання осаду і суспензію перемішували впродовж ночі. Тверду речовину відфільтровували і промивали водою і одержували 1,05 г (вихід 97%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 435 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-4,4-дифтор-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

До розчину 760 мг (1,20 ммоль) трифенілфосфіну в 20 мл дихлорметану в атмосфері азоту по краплях додавали розчин 150 мкл (1,18 ммоль) бром у 10 мл дихлорметану. Після завершення додавання безбарвний розчин перемішували впродовж 10 хв. і потім додавали 1,34 мл (9,61 ммоль) триетиламіну і 1,05 г (2,42 ммоль) (S)-трет-бутил-4,4-дифтор-2-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбоксилату. Потім реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 3 год. Додатково в окремій посудині до 760 мг (1,20 ммоль) трифенілфосфіну в 20 мл дихлорметану в атмосфері азоту по краплях додавали розчин 150 мкл (1,18 ммоль) бром у 10 мл дихлорметану і перемішували впродовж 15 хв. Потім до реакційної суміші додавали цей розчин і також додавали 1,34 мл триетиламіну. Через 3 год. при 40°C розчинник випарювали і залишок повторно розчиняли в суміші N,N-диметилформаміду (20 мл) і метанолу (20 мл) і додавали 500 мг (7,13 ммоль) метантіолату натрію. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинники випарювали і залишок піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 30% гексану/АсОEt) і одержували 823 мг (82%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(4,4-Дифторпіролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

580 мг (1,39 ммоль) (S)-трет-Бутил-4,4-дифтор-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилату розчиняли в дихлорметані (5 мл) і додавали 536 мкл (6,96 ммоль) трифтороцтової кислоти. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і потім леткі речовини видаляли в вакуумі. Залишок піддавали розподілу між етилацетатом і розведеним водним розчином карбонату калію і органічний шар двічі промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Одержували 418 мг (вихід 95%) цільової сполуки у вигляді жовтуватої твердої речовини.

МСНР (m/z): 317 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 – 7,46 (m, 5H), 7,46 – 7,20 (m, 1H), 7,06 – 6,85 (m, 1H), 6,71 – 6,56 (m, 1H), 4,47 (ddd, 1H), 3,93 – 3,67 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,47 – 2,27 (m, 1H).

ПРЕПАРАТ 65

1-Аміно-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-карбоксамід

а) N-(3,5-Дифторфеніл)-1H-імідазол-2-карбоксамід

До розчину 1H-імідазол-2-карбонової кислоти (2,50 г, 22,3 ммоль) в ДМФ (30 мл) додавали 3,5-дифторанілін (2,23 мл, 22,3 ммоль), EDC-HCl (6,41 г, 33,46 ммоль) і HOBt (4,52 г, 33,46 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли в вакуумі і неочищену речовину розчиняли в дихлорметані. Розчин промивали розведеним водним розчином карбонату калію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Одержували 2,75 г (вихід 55%) цільової сполуки у вигляді твердої речовини.

МСНР (m/z): 224 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-карбоксамід

Одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 33b, із 2,68 г (12,01 ммоль) N-(3,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-карбоксаміду. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (дихлорметан/метанол/гідроксид амонію, 100/8/1) і одержували 1,50 г (вихід 52%) цільової сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МСНР (m/z): 239 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 66

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)імідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-імідазол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

1,60 г (6,18 ммоль) 1-Аміно-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-імідазол-2-карбоксаміду, 1,64 г (8,65 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти і 1,34 г (8,65 ммоль) EDC·HCl розчиняли в 45 мл ТГФ і перемішували при 55°C впродовж ночі і при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Потім розчинник випарювали і неочищений залишок переносили в етилацетат і промивали розсоллом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Одержану тверду речовину повторно розчиняли в мінімальній кількості етилацетату і додавали діізопропіловий ефір до осадження твердої речовини, яку відфільтровували і одержували 1,51 г (вихід 57%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

b) (S)-трет-Бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 64b, із 1,51 г (3,28 ммоль) (S)-трет-бутил-1-(2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-імідазол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату з використанням 1,05 г (6,57 ммоль) бромиду, 1,72 г (6,57 ммоль) трифенілфосфіну, 2,29 мл (16,41 ммоль) триетиламіну. Через 3 год. дихлорметан видаляли і суміш обробляли за допомогою 0,69 г (9,85 ммоль) метантіолату натрію в суміші N,N-диметилформаміду і метанолу при 55°C впродовж 5 год. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 20 до 60% гексан/AcOEt) і одержували 2,46 г (чистота 40%) суміші цільової сполуки і трифенілфосфіноксиду, яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 392 (M+1)⁺.

c) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)імідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Суміш (S)-трет-бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату і трифенілфосфіноксиду, одержану вище, препарат 66b, розчиняли в 20 мл дихлорметану і додавали 2 мл трифтороцтової кислоти. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,2 год. і розчинник видаляли. Залишок піддавали розподілу між водою і діетиловим ефіром, ці два шари розділяли і водний шар ще двічі промивали діетиловим ефіром. Потім водний шар підлугували розведеним водним розчином гідроксиду натрію і продукт 3 рази екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Одержували 0,26 г цільової сполуки у вигляді твердої речовини. Вихід = 24% за 2 стадії.

МСНР (m/z): 292 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 67

2-(трет-Бутоксикарбоніламіно)-3,3,3-трифторпропанова кислота

650 мг (4,54 ммоль) 2-Аміно-3,3,3-трифторпропанової кислоти (купували у фірми Aldrich®; cat. no. 307556) і 866 мг (9,50 ммоль) тетраметиламонію суспендували в 30 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували впродовж 30 хв. до одержання прозорого розчину. Потім додавали 1,98 г (9,09 ммоль) ди-трет-бутилдикарбонату і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в воді і цей розчин двічі промивали діетиловим ефіром. Водний шар підкисляли 2M розчином хлористоводневої кислоти і продукт екстрагували етилацетатом (×3). Поєднані органічні шари промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі і одержували 830 мг (вихід 75%) білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 242 (M-1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,83 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 5,10 – 4,76 (m, 1H), 1,41 (s, 9H).

ПРЕПАРАТ 68

2-(1-Аміно-2,2,2-трифторетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

a) трет-Бутил-1,1,1-трифтор-3-оксо-3-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

1-Аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід (570 мг, 2,83 ммоль), 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-3,3,3-трифторпропанову кислоту (826 мг, 3,40 ммоль), ГАТУ (1,29 г, 3,40 ммоль) і N-метилморфолін (685 мкл, 6,23 ммоль) суспендували в 20 мл дихлорметану і перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш розбавляли додатковою кількістю дихлорметану і розчин промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку з виходом 47% (562 мг) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 427 (M+1)⁺.

b) трет-Бутил-2,2,2-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

До розчину 414 мг (1,58 ммоль) трифенілфосфіну в 10 мл дихлорметану в атмосфері азоту по краплях додавали розчин 81 мкл (1,58 ммоль) бром у 5 мл дихлорметану. Після завершення додавання безбарвний розчин перемішували впродовж 15 хв. і потім додавали 735 мкл (5,27 ммоль) триетиламіну і 562 мг (1,32 ммоль) трет-бутил-1,1,1-трифтор-3-оксо-3-(2-(фенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату. Потім реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж 3 днів. Додатково в окремій посудині до 414 мг (1,58 ммоль) трифенілфосфіну в 10 мл дихлорметану в атмосфері азоту по краплях додавали розчин 81 мкл (1,58 ммоль) бром у 5 мл дихлорметану і перемішували впродовж 15 хв. Потім до реакційної суміші додавали цей розчин і також додавали 734 мкл триетиламіну. Через 3 год. при 40°C розчинник випарювали і залишок повторно розчиняли в суміші N,N-диметилформаміду (10 мл) і метанолу (10 мл) і додавали 277 мг (3,95 ммоль) метантіолату натрію. Розчин перемішували при 60°C впродовж 4 год. і при кімнатній температурі впродовж ночі. Потім розчинники випарювали і залишок піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсол, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 40% гексану/АсОEt) і одержували 218 мг (41%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 409 (M+1)⁺.

с) 2-(1-Аміно-2,2,2-трифторетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

218 мг (0,53 ммоль) трет-Бутил-2,2,2-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату розчиняли в дихлорметані (2 мл) і додавали 205 мкл трифтороцтової кислоти. Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. і потім розчинник видаляли насухо. Залишок піддавали розподілу між етилацетатом і розведеним водним розчином карбонату калію і органічний шар двічі промивали водою і розсол, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Одержували 155 мг (вихід 94%) цільової сполуки у вигляді коричнюватої твердої речовини.

МСНР (m/z): 309 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (s, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 4H), 7,40 (d, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 1H), 2,63 (d, 2H).

ПРЕПАРАТ 69

6-Бром-9-(4-метоксибензил)-9Н-пурин

1,00 г (5,02 ммоль) 6-Бром-9Н-пурину (купували у фірми Aldrich®; cat. no. 104981) суспендували в 10 мл ДМФ і додавали карбонат калію (2,08 г, 15,05 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хв. і потім додавали 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (1,40 мл, 10,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 45°C впродовж ночі. Потім суміш випарювали насухо і залишок піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і розсол, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% гексану/АсОEt) і одержували 447 мг (28%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 320 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

ПРЕПАРАТ 70

3-Феніл-2-(2,2,2-трифтор-1-(9-(4-метоксибензил)-9Н-пурин-6-іламіно)етил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

2-(1-Аміно-2,2,2-трифторетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он (120 мг, 0,39 ммоль), 6-бром-9-(4-метоксибензил)-9Н-пурин (150 мг, 0,47 ммоль), БІНАФ (73 мг, 0,12 ммоль), карбонат цезію (190 мг, 0,58 ммоль) і ацетат паладію(II) (9 мг, 0,04 ммоль) суспендували в толуолі (2 мл) і перемішували в атмосфері азоту при 120°C впродовж ночі. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і розсол, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали насухо. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 30% гексану/АсОEt) і одержували 138 мг (65%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 547 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 71

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-бензилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат
(S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат (150 мг, 0,43 ммоль) суспендували в гексані (2 мл) і додавали бензилбромід (110 мкл, 0,92 ммоль) і

карбонат срібла(I) (150 мг, 0,54 ммоль). Суміш нагрівали за допомогою мікрохвильового випромінювання при 150°C впродовж 20 хв. Реакційну суміш фільтрували через целіт® і розчинник випарювали. Продукт виділяли із його суміші з побічними продуктами за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 40% гексану/АсОEt) і одержували 20 мг (13%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 369 (M+1)⁺.

b) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-бензилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

20 мг (0,05 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату розчиняли в 1 мл дихлорметану і додавали 1 мл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 год і леткі речовини видаляли в вакуумі і одержували 21 мг (вихід 100%) (S)-2-(1-аміноетил)-3-бензилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону у вигляді його трифторацетату.

МСНР (m/z): 269 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 72

1-Аміно-3-бром-N-(3,5-дихлорфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

a) 3-Бром-N-(3,5-дихлорфеніл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Одержували із 2,00 г (5,81 ммоль) метил-3-бром-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату і 2,82 г (17,41 ммоль) 3,5-дихлораніліну за експериментальною методикою, що описана для препарату 44a. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 40% гексану/АсОEt) і одержували 2,64 г (вихід 96%) цільової сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 474 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл BrCl₂.

b) 3-Бром-N-(3,5-дихлорфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Одержували із 2,64 г (5,57 ммоль) 3-бром-N-(3,5-дихлорфеніл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду за експериментальною методикою, що описана для препарату 44b. Одержували 1,51 г (вихід 81%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 334 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл BrCl₂.

c) 1-Аміно-3-бром-N-(3,5-дихлорфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 3-бром-N-(3,5-дихлорфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (1,51 г, 4,52 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 1,58 г (вихід 100%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 350 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл BrCl₂.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,23 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,21 (d, 1H).

ПРЕПАРАТ 73

(S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

a) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дихлорфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

До розчину 1,58 г (4,53 ммоль) 1-аміно-3-бром-N-(3,5-дихлорфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду в 30 мл ДМФ додавали 2,60 мл (14,93 ммоль) ДІЕА і 0,94 г (4,97 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти. Розчин охолоджували до 0°C і по краплях додавали 4 мл ТЗР® (50% розчин в ДМФ, 6,78 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і додатково додавали 2,60 мл (14,93 ммоль) ДІЕА, 0,94 г (4,97 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти і 4 мл ТЗР® (50% розчин в ДМФ, 6,78 ммоль). Перемішування продовжували впродовж ще 24 год. і до реакційної суміші додавали воду. Продукт тричі екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинники випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% гексану/АсОEt) і одержували 1,11 г (вихід 47%) цільової сполуки у вигляді бежевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 521 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл BrCl₂.

b) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

В атмосфері азоту розчин бромиду (130 мкл, 2,56 ммоль) в дихлорметані (3 мл) по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (670 мг, 2,55 ммоль) в дихлорметані (20 мл). Розчин перемішували впродовж 10 хв. і додавали триетиламін (1,2 мл, 2,56 ммоль) і розчин (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дихлорфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (1,11 г, 2,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Додатково в окремі посудині до 670 мг (2,55 ммоль) трифенілфосфіну в 20 мл дихлорметану в

атмосфері азоту по краплях додавали розчин 130 мкл (2,56 ммоль) бром у 5 мл дихлорметану і перемішували впродовж 15 хв. Потім до реакційної суміші додавали цей розчин і також додатково додавали 1,2 мл триетиламіну. Реакційну суміш перемішували при 40°C впродовж ночі і потім леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в 40

5

мл 7М метанольного розчину аміаку і перемішували в герметичній посудині при 100°C впродовж

ночі. Потім розчинник випарювали і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0

до 30% АсОЕт/гексани) і одержували 576 мг (вихід 54%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 503 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл BrCl₂.

ПРЕПАРАТ 74

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-

карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували відповідно до експериментальної методики, що описана для препарату 47а, із 570 мг (1,14 ммоль) (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 30% АсОЕт/гексани) і одержували 418 мг (вихід 82%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 509 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл Cl₂.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-

карбонітрил

418 мг (0,93 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-

дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату розчиняли в 5 мл дихлорметану і додавали 431 мкл трифтороцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. і леткі речовини видаляли в вакуумі. Залишок піддавали розподілу між водою і дихлорметаном і додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію до встановлення значення рН, що дорівнює 9. Потім органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку з виходом 58% (188 мг) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 349 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл Cl₂.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 7,91 – 7,82 (m, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,21 (d, 1H), 3,53 – 3,41 (m, 1H), 1,87 (s, 2H), 1,22 (d, 3H).

ПРЕПАРАТ 75

(R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-трет-бутоксіетилкарбамат

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-3-трет-бутоксі-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Одержували відповідно до експериментальної методики, що описана для препарату 61а, із 1,07 г (3,39 ммоль) 1-аміно-3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксаміду і 1,65 г (3,73 ммоль) (S)-3-трет-бутоксі-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти. Після перемішування реакційної суміші впродовж ночі додатково додавали надлишок, 1,65 г (3,73 ммоль), кислоти і реакційну суміш перемішували впродовж ще 24 год. Після осадження і фільтрування продукту вимагалось проведення двох стадій очищення. Перше очищення здійснювали за допомогою флеш-хроматографії (від 70 до 100% ДХМ/гексани) і друге очищення здійснювали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%). Виділяли 494 мг (вихід 26%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 559, 561 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл Br.

б) (R)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-трет-бутоксіетилкарбамат

Одержували відповідно до експериментальної методики, що описана для препарату 68b, із 494 мг (0,88 ммоль) (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-3-трет-бутоксі-1-оксопропан-2-ілкарбамату. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі і потім, після повторного додавання реагентів, впродовж ще 2 год. Кінцевий продукт

очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 40% AcOEt/гексани) і одержували 313 мг (вихід 66%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 541, 543 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл BrCl₂.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32 (d, 1H), 7,05 – 6,87 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 3,57 – 3,38 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).

ПРЕПАРАТ 76

(R)-2-(1-Аміно-2-гідроксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

а) (R)-трет-Бутил-2-трет-бутокс-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували із 150 мг (0,28 ммоль) (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-трет-бутоксіетилкарбамату за експериментальною методикою, що описана для препарату 47а. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 40% AcOEt/гексани) і одержували 105 мг (вихід 78%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 488 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38 (d, 1H), 7,08 – 6,92 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,63 – 4,52 (m, 1H), 3,57 – 3,41 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,10 (s, 9H).

б) (R)-2-(1-Аміно-2-гідроксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

105 мг (0,22 ммоль) (R)-трет-Бутил-2-трет-бутокс-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату в 5,5 мл 4М розчину хлориду водню в діоксані перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і потім при 50°C впродовж 2 год. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між водою і дихлорметаном і додавали 2М водний розчин гідроксиду натрію до встановлення значення рН, що дорівнює 8. Потім органічний шар промивали розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Одержували 71 мг (вихід 100%) цільового продукту.

МСНР (m/z): 332 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 77

(R)-трет-Бутил-2-трет-бутокс-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Розчин (R)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-трет-бутоксіетилкарбамату (150 мг, 0,28 ммоль), транс-1,2-біс(метиламіно)циклогексану (24 мг, 0,17 ммоль), йодиду натрію (165, 1,11 ммоль) і йодиду міді(І) (16 мг, 0,08 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) перемішували в атмосфері аргону при 120°C впродовж ночі. Неочищеній речовині давали охолонути до кімнатної температури і її фільтрували через целіт®, промиваючи етилацетатом. Органічний розчин промивали водою (×3) і розсолон, сушили над сульфатом магнію і концентрували і одержували 148 мг (вихід 91%) цільової сполуки, яку використовували без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 589 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 78

(R)-2-(1-Аміно-2-гідроксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (R)-трет-Бутил-2-трет-бутокс-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 26b, із 148 мг (0,25 ммоль) (R)-трет-бутил-2-трет-бутокс-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату. Одержували 133 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 531 (M+1)⁺.

б) (R)-2-(1-Аміно-2-гідроксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)-піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Одержували із (R)-трет-бутил-2-трет-бутокс-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (134 мг, 0,25 ммоль) за методикою, описаною для препарату 76b. Одержували 61 мг (вихід 65%) цільової сполуки і її безпосередньо використовували на наступній стадії.

МСНР (m/z): 375 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 79

(S)-трет-Бутил-1-(7-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

До розчину (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (500 мг, 1,41 ммоль) в суміші метанолу (5 мл) і тетрагідрофурану (5 мл) додавали N-бромсукцинімід (252 мг, 1,42 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 40 год. і потім додавали надлишок N-бромсукцинімиду (252 мг, 1,42 ммоль). Через 2 год. при кімнатній температурі розчинники видаляли в вакуумі і залишок піддавали розподілу між водою і дихлорметаном. Органічний шар промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Очищення за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 15% AcOEt/гексани) давало 233 мг (вихід 38%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 433, 435 (M+1)⁺. Ізотопний розподіл Br.

ПРЕПАРАТ 80

(S)-трет-Бутил-1-(7-йод-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували із 233 мг (0,54 ммоль) (S)-трет-бутил-1-(7-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату за експериментальною методикою, що описана для препарату 77. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 130 мг (вихід 50%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 481 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61 – 7,47 (m, 4H), 7,39 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,58 – 4,45 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,29 (d, 3H).

ПРЕПАРАТ 81

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-феніл-7-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-7-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 26b, із 22 мг (0,05 ммоль) (S)-трет-бутил-1-(7-йод-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату. Після очищення за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% AcOEt/гексани) одержували 17 мг (вихід 87%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-феніл-7-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-7-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат (17 мг, 0,04 ммоль) в 5 мл 4М розчину хлориду водню в діоксані перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску і одержували 14 мг (вихід 100%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду, і її безпосередньо використовували на наступній стадії.

МСНР (m/z): 323 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 82

(S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(7-ціано-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

В герметизованій пробірці суміш (S)-трет-бутил-1-(7-йод-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (130 мг, 0,27 ммоль), диціаноцинку (64 мг, 0,55 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (31 мг, 0,03 ммоль) в ДМФ при перемішуванні нагрівали при 120°C. Через 16 год. і 40 год. додавали додаткові кількості диціаноцинку (64 мг, 0,55 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)паладію(0) (31 мг, 0,03 ммоль). Після проведення реакції впродовж 64 год. суміші давали охолонути до кімнатної температури і додавали етилацетат. Одержану суспензію фільтрували через целіт®, дві фази розділяли і водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату. Поєднаний органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 50% AcOEt/гексани) і одержували 37 мг (вихід 36%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 380 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбонітрил

(S)-трет-Бутил-1-(7-ціано-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат (37 мг, 0,20 ммоль) в 5 мл 4М розчину хлориду водню в діоксані перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Леткі речовини випарювали при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між дихлорметаном і розведеним водним розчином карбонату калію. Органічний шар промивали розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і

розчинник видаляли в вакуумі і одержували 53 мг (вихід 100%) цільової сполуки, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

МСНР (m/z): 280 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 83

5 (S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(піридин-2-ілметилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

10 Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133a, із (S)-метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (374 мг, 0,96 ммоль) і піридин-2-ілметанаміну (0,30 мл, 2,87 ммоль). Після хроматографії з оберненою фазою одержували цільову сполуку (74 мг, 17%).

МСНР (m/z): 467 (M+1)⁺.

15 б) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133b, із (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(піридин-2-ілметилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (271 мг, 0,41 ммоль). Після хроматографії з оберненою фазою одержували цільову сполуку (50 мг, 27%)

20 МСНР (m/z): 449 (M+1)⁺.

с) (S)-трет-Бутил-1-(5-йод-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

25 Йодид натрію (67 мг, 0,45 ммоль), йодид міді(І) (11 мг, 0,06 ммоль) і (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-діамін (10 мг, 0,07 ммоль) додавали до розчину (S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (50 мг, 0,11 ммоль) в діоксані (5,4 мл). Суміш перемішували в герметизованій пробірці при 120°C впродовж 5 днів. Суміш концентрували в вакуумі. Додавали етилацетат і суміш промивали водою і розсоллом. Одержували цільову сполуку (59 мг, 88%).

МСНР (m/z): 496 (M+1)⁺.

30 d) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

35 Ціанід міді(І) (98 мг, 1,09 ммоль) додавали до розчину (S)-трет-бутил-1-(5-йод-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (59 мг, 0,01 ммоль) в піридині (5 мл). Суміш перемішували в герметизованій пробірці при 115°C впродовж ночі. Суміш концентрували в вакуумі. Додавали етилацетат і воду і суміш фільтрували через целіт. Органічну фазу промивали, сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (59 мг, чистота 87%, 100%).

МСНР (m/z): 395 (M+1)⁺.

40 е) (S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133c, із (S)-трет-бутил-1-(5-ціано-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (49 мг, 0,11 ммоль). Одержували цільову сполуку (39 мг, чистота 45%, 4%), достатньо чисту для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

45 МСНР (m/z): 295 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 84

2-((S)-1-Аміноетил)-4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

50 а) трет-Бутил-(2S)-1-(3-бром-2-(тетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 137a, із (S)-метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (4,00 г, 10,25 ммоль) і тетрагідро-2H-піран-3-амін-HCl (2,12 г, 15,41 ммоль). Одержували цільову сполуку (2,24 г, 48%).

55 МСНР (m/z): 460 (M+1)⁺.

б) трет-Бутил-(1S)-1-(5-бром-4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

60 Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 137b, із трет-бутил-(2S)-1-(3-бром-2-(тетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (2,14 г, 4,66 ммоль). Одержували цільову сполуку (3,91 г, чистота

50%, 95%), достатньо чисто для використання на наступній стадії реакції без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 442 (M+1)⁺.

5 c) трет-Бутил-(1S)-1-(5-йод-4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 83с, із трет-бутил-(1S)-1-(5-бром-4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (3,91 г, 4,43 ммоль). Після хроматографії з оберненою фазою цільову сполуку одержували (0,60 г, 28%)

10 МСНР (m/z): 489 (M+1)⁺.

d) трет-Бутил-(1S)-1-(5-ціано-4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 83d, із трет-бутил-(1S)-1-(5-йод-4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (280 мг, 0,57 ммоль). Одержували цільову сполуку (0,33 г, чистота 60%, 88%), достатньо чисто для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 388 (M+1)⁺.

20 e) 2-((S)-1-Аміноетил)-4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133с, із трет-бутил-(1S)-1-(5-ціано-4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (329 мг, 0,50 ммоль). Одержували цільову сполуку (0,12 г, чистота 57%, 47%), достатньо чисто для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

25 МСНР (m/z): 288 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 85

2-((S)-1-Аміноетил)-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

30 a) трет-Бутил-(1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-
дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

35 Йодид міді(І) (131 мг, 0,69 ммоль), гексаметилфосфорамід (ГМФА) (0,5 мл, 2,87 ммоль) і метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфоніл)ацетат (0,37 мл, 2,87 ммоль) додавали до розчину трет-бутил-(1S)-1-(5-йод-4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (280 мг, 0,57 ммоль) в диметилформаміді (5,5 мл). Суміш перемішували в герметизованій пробірці при 80°C впродовж ночі. Суміш концентрували в вакуумі, додавали етилацетат і суміш фільтрували через целіт. Суміш промивали водою і розсоллом. Одержували цільову сполуку (303 мг, чистота 51%, 63%), достатньо чисто для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 431 (M+1)⁺.

40 b) 2-((S)-1-Аміноетил)-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133с, із трет-бутил-(1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2Н-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (303 мг, 0,36 ммоль). Одержували цільову сполуку (0,16 г, чистота 41%, 55%), достатньо чисто для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 331 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 86

2-(1-Аміноетил)-3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

50 a) (S)-трет-Бутил-1-(2-((5-метилізоксазол-3-іл)метилкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-1-
оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1Н-пірол-2-карбоксилату (750 мг, 2,41 ммоль) і (5-метилізоксазол-3-іл)метанамінбромгідрату (698 мг, 3,62 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27а. Одержували 613 мг (вихід 63%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 392 (M+1)⁺.

b) (S)-трет-Бутил-1-(3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-
f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(2-((5-метилізоксазол-3-іл)метилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (613 мг, 1,57 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 54b. Одержували 1,07 г (вихід 62%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 374 (M+1)⁺.

5 с) 2-(1-Аміноетил)-3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (1,07, 0,97 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 300 мг (вихід 93%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 274 (M+1)⁺.

10 ПРЕПАРАТ 87

2-(1-Аміноетил)-3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) трет-Бутил-1-(2-(1-метил-1H-піразол-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,89 ммоль) і 1-метил-1H-піразол-3-аміну (421 мг, 4,33 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27а. Одержували 680 мг (вихід 36%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 377 (M+1)⁺.

20 б) (S)-трет-Бутил-1-(3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(2-(1-метил-1H-піразол-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (680 мг, 1,05 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 54b. Одержували 750 мг (вихід 50%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 359 (M+1)⁺.

25 с) 2-(1-Аміноетил)-3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (750 мг, 0,52 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 100 мг (вихід 72%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 259 (M+1)⁺.

30 ПРЕПАРАТ 88

(S)-2-(1-Аміноетил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) 5-Метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

35 Цільову сполуку одержували із етил-5-метил-1H-пірол-2-карбоксилату (1 г, 6,53 ммоль, купували у фірми Matrix) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44а. Розтирання з діізопропіловим ефіром давало цільову сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (0,65 г, вихід 98%).

МСНР (m/z): 201 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-5-метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

40 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 5-метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (0,64 г, 3,20 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 0,68 г (вихід 50%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 216 (M+1)⁺.

45 с) (S)-трет-Бутил-1-(2-метил-5-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана для препарату 20а, із 380 мг (1,77 ммоль) 1-аміно-5-метил-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду і 334 мг (1,77 ммоль) (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (купували у фірми Aldrich). Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гексан/етилацетат і одержували 500 мг (вихід 59%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

50 d) (S)-трет-Бутил-1-(7-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

55 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(2-метил-5-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (500 мг, 1,04 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 42b. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням суміші гексан/етилацетат і одержували 95 мг (вихід 24%) цільової сполуки.

60 МСНР (m/z): 369 (M+1)⁺.

е) (S)-2-(1-Аміноетил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он
Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(7-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (95 мг, 0,26 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 70 мг (вихід 97%) цільової сполуки.

5 МСНР (m/z): 269 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 89

7-Хлорпіразоло[1,5-*a*]піримідин

10 Піразоло[1,5-*a*]піримідин-7(4H)-он (0,50 г, 3,70 ммоль), оксихлорид фосфору (0,88 мл, 9,62 ммоль) і діізопропілетиламін (ДІЕА, 0,13 мл, 0,74 ммоль) змішували і перемішували при 90°C впродовж ночі. Суміш виливали у воду з льодом, екстрагували дихлорметаном і промивали розсоллом. Суміш сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Суміш очищали за допомогою хроматографії (силікагель, гексан/етилацетат 9:1) і одержували цільову сполуку (83 мг, 71%).

МСНР (m/z): 154 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ част./млн 6,93 (d, 1 H) 7,43 (d, 1 H) 8,37 (d, 1 H) 8,52 (d, 1 H)

15 ПРЕПАРАТ 90

(S)-2-(1-(Метиламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

20 До розчину (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (300 мг, 0,87 ммоль) і триетиламіну (302 мкл, 2,17 ммоль) в ДХМ (15 мл) додавали ди-трет-бутилдикарбонат (227 мг, 1,04 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали етилацетат і органічну фазу промивали водою, потім сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі і одержували цільову сполуку у вигляді масла (вихід 99%).

МСНР (m/z): 355 (M+1)⁺.

25 b) (S)-трет-Бутилметил(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етил)карбамат

30 До розчину (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (415 мг, 1,17 ммоль) в тетрагідрофурані (20 мл) додавали трет-бутоксид натрію (169 мг, 1,75 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і потім додавали метилйодид (109 мкл, 1,75 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі додавали етилацетат і органічний шар промивали водою і розсоллом. Потім органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Очищення за допомогою флеш-хроматографії з оберненою фазою (від 0 до 50% АЦН (ацетонітрил)/вода) давало 225 мг (вихід 52%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 369 (M+1)⁺.

35 с) (S)-2-(1-(Метиламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутилметил(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етил)карбамату (225 мг, 0,61 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 170 мг (вихід 87%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 305 (M+1)⁺.

40 ПРЕПАРАТ 91

1-Аміно-3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

а) 3-Бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

45 Цільову сполуку одержували із метил-3-бром-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату² (18 г, 52,2 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44а. Одержували 23 г (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 441, 443 (M+1)⁺.

b) 3-Бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

50 Цільову сполуку одержували із 3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (23 г, 52,2 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44b. Одержували 14,6 г (вихід 93%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 301, 303 (M+1)⁺.

с) 1-Аміно-3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

55 Цільову сполуку одержували із 3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (14,6 г, 48,6 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44с. Одержували 8,9 г (вихід 58%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 316, 318 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 92

(S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із 1-аміно-3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (7,87 г, 24,9 ммоль) і (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (купували у фірми Aldrich, 5,65 г, 29,9 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 45a. Одержували 6,6 г (вихід 51%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 487, 489 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (6,12 г, 12,6 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 45b. Одержували 2,6 г (вихід 44%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 469, 471 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 93

15 (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (500 мг, 1,07 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46a. Одержували 578 мг (вихід 77,5%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 517 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (578 мг, 0,83 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46b. Одержували 342 мг (вихід 87,5%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

30 с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (342 мг, 0,75 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46c. Одержували 132 мг (вихід 47%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 359 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 94

40 (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (500 мг, 1,07 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47a. Одержували 326 мг (вихід 73,7%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 416 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (326 мг, 0,78 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47b. Одержували 250 мг (вихід 90%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 352 (M+1)⁺.

55 ПРЕПАРАТ 95

(S)-2-(1-Амінопропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксобутан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із 1-аміно-3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (1 г, 3,16 ммоль) і (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти за експериментальною методикою, що описана для препарату 45a. Одержували 0,26 г (вихід 14%) цільової сполуки.

5 МСНР (m/z): 501, 503 (M+1)⁺.

b) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксобутан-2-ілкарбамату (263 мг, 0,52 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 45b. Одержували 113 мг (вихід 44%) цільової сполуки.

10 МСНР (m/z): 483, 485 (M+1)⁺.

c) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (113 мг, 0,23 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47a. Одержували 73 мг (вихід 71%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 430 (M+1)⁺.

20 d) (S)-2-(1-Амінопропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (73 мг, 0,17 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47b. Одержували 62 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

25 МСНР (m/z): 330 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 96

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід

Суспензію 60 мг (0,17 ммоль) (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу в сірчаній кислоті (2 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш повільно виливали в суміш води з льодом, нейтралізували 2 н. розчином NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом. Потім органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Одержували цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (38 мг, вихід 64%).

35 МСНР (m/z): 334 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 97

2-Аміно-4-хлорпіримідин-5-карбонітрил

До розчину 2,4-дихлорпіримідин-5-карбонітрилу (600 мг, 3,45 ммоль) в діоксані (20 мл) додавали 0,5M розчин NH₃ в діоксані (20 мл, 10 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Одержували суміш двох ізомерів та її розділяли за допомогою колонкової хроматографії з використанням суміші гексан/етилацетат (від 0 до 45% етилацетату). Встановлено, що цільова сполука (304 мг, вихід 56%) являла собою менш полярний ізомер.

МСНР (m/z): 153 (M-1)⁻.

45 ПРЕПАРАТ 98

2,4-Діаміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил

Суміш 2,4,6-трихлорпіримідин-5-карбонітрилу (200 мг, 0,96 ммоль) і 0,5M розчину NH₃ в діоксані (12 мл, 6 ммоль) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Одержували монозаміщений проміжний продукт і додавали ще 10 мл NH₃ в діоксані і суміш перемішували при 80°C впродовж вихідних днів. Одержували суспензію, тверду речовину відфільтровували і фільтрат концентрували і одержували тверду речовину, яку розтирали з діетиловим ефіром. Одержували цільову сполуку у вигляді бежевої твердої речовини (156 мг, вихід 78%).

МСНР (m/z): 170 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 99

55 (S)-2-(1-Аміноетил)-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

a) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

100 мг (0,23 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату, 95 мкл (0,3 ммоль) 2-(трибутилстаніл)тіазолу і 8 мг (0,01 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) в атмосфері аргону перемішували в

диметилформаміді (2 мл) при 100°C впродовж ночі. Потім додавали 95 мкл (0,3 ммоль) 2-(трибутилстаніл)тіазолу і 8 мг (0,01 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і суміш перемішували при 100°C впродовж ще 2 днів. Неочищену речовину фільтрували через целіт, промиваючи етилацетатом. Потім органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з нормальною фазою (гексан-діетиловий ефір, 0-60% з використанням 30 ОК (об'єм колонки)) і одержували цільову сполуку (48 мг, вихід 45%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 438(M+1)⁺.

b) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (48 мг, 0,11 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 26 мг (вихід 70%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 338 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 100

(S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (245 мг, 0,57 ммоль) і етеніл(трибутил)олова (214 мкл, 0,74 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 99а. Одержували 144 мг (вихід 65%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 101

(S)-трет-Бутил-1-(5-форміл-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

(S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат (120 мг, 0,32 ммоль) в суміші ацетон/вода (25 мл, 95/5) озонували в лабораторному озонаторі Sander (300.5) при швидкості потоку повітря, що дорівнює 20 л/год., і 40 мА, при -20°C впродовж 20 хв. Реакційну суміш концентрували і неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою і одержували кінцеву сполуку у вигляді білої твердої речовини (93 мг, вихід 77%).

МСНР (m/z): 383 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 102

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-(морфолінометил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

a) (S)-трет-Бутил-1-(5-(морфолінометил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

До розчину (S)-трет-бутил-1-(5-форміл-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (93 мг, 0,24 ммоль) в метанолі (9 мл), додавали морфолін (27 мкл, 0,31 ммоль) і оцтову кислоту (58 мкл, 1,01 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Потім додавали ціаноборогідрид натрію (10 мг, 0,16 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинники випарювали і залишок піддавали розподілу між водою і етилацетатом. Органічний шар промивали 4% NaHCO₃ розчином і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Одержували продукт у вигляді масла (125 мг, вихід 99%)

МСНР (m/z): 454 (M+1)⁺.

b) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(морфолінометил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-(морфолінометил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (125 мг, 0,24 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 95 мг (вихід 86%) цільової сполуки у вигляді її гідрохлориду, який використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 354 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 103

(S)-2-(1-(трет-Бутоксикарбоніламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонова кислота

(S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат (108 мг, 0,28 ммоль) в суміші етилацетат/піридин (15 мл, 80/20) озонували в лабораторному озонаторі Sander (300.5) при швидкості потоку повітря, що дорівнює 15 л/год., і

30 мА, при -25°C впродовж 10 год. Реакційну суміш концентрували і неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії з нормальною фазою (гексан/етилацетат) і одержували кінцеву сполуку (26 мг, вихід 23%).

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

5 ПРЕПАРАТ 104

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

50 мг (0,12 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату, 48 мг (0,23 ммоль) 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксaborолан-2-іл)-1Н-піразолу, 8 мг (0,01 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і 184 мкл 2М розчину карбонату натрію в воді перемішували в диметилформаміді (1 мл) в атмосфері аргону при 120°C впродовж 2 год. Неочищену речовину фільтрували через целіт, промиваючи етилацетатом. Потім органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти, від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (50 мг, вихід 87%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 435 (M+1)⁺.

20 б) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (50 мг, 0,1 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 50 мг (вихід 100%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого

25 додаткового очищення.

МСНР (m/z): 335 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 105

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-(2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-(2-гідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

30 100 мг (0,26 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату в тетрагідрофурані (8 мл) охолоджували до 0°C в бані з льодом. Потім повільно додавали 3,15 мл (1,58 ммоль) 9-ББН (9-борабіцикло[3.3.1]нонан, 0,5М розчин в ТГФ). Реакційну суміш витримували при 0°C впродовж ще 1 год. і потім при кімнатній температурі впродовж 4 год. Потім суміш охолоджували до 0°C і додавали 1,7 мл (3,4 ммоль) 2М розчину гідроксиду натрію і 3,8 мл (0,03 ммоль) пероксиду водню (35% розчин в воді). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 с.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

40 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-(2-гідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (160 мг, 0,2 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 160 мг (вихід 100%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

45 МСНР (m/z): 299 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 106

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-бром-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (50 мг, 0,12 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 42 мг (вихід 100%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 333, 335 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 107

55 (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(2-метоксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-(2-метоксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

60 До розчину (S)-трет-бутил-1-(5-(2-гідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (47 мг, 0,12 ммоль) в тетрагідрофурані (1 мл) додавали гідрид натрію (6 мг, 0,15 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

впродовж 10 хв. і потім додавали метилйодид (11 мкл, 0,18 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі додавали етилацетат і органічний шар промивали водою і розсоллом. Потім органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Неочищену речовину використовували без додаткового очищення

5 МСНР (m/z): 413 (M+1)⁺.

b) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(2-метоксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-(2-метоксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (50 мг, 0,08 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 50 мг (вихід 100%) гідрохлориду цільової сполуки, який використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 313 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 108

15 (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

a) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(3-(трифторметил)фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

20 Цільову сполуку одержували із (S)-метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (2 г, 5,13 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27a. Одержували 2,35 г (вихід 81%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 520 (M+1)⁺.

b) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

25 Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(3-(трифторметил)фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (2,30 г, 4,43 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 54b. Одержували 1,40 г (вихід 63%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 502 (M+1)⁺.

30 ПРЕПАРАТ 109

Метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилат

a) Метил-1-аміно-1H-пірол-2-карбоксилат

35 Гібрид натрію (4,40 г, 0,11 моль, 60% в гексанах) в атмосфері азоту суспендували в ДМФ (550 мл). Після охолодження до - 5°C по краплях додавали метил-1H-пірол-2-карбоксилат (11,0 г, 0,09 моль), розчинений в ДМФ (182 мл), і енергійно перемішували впродовж 30. Додавали ще 277 мл ДМФ і потім до реакційної суміші додавали О-(дифенілфосфорил)гідроксиламін (32,8 г, 0,14 моль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Після завершення реакції додавали 1 л насиченого розчину тіосульфату натрію (×5H₂O) і суміш нагрівали при 80°C впродовж 1 год. Після охолодження до кімнатної температури додавали 1 л етилового ефіру і фази розділяли. Водну фазу двічі екстрагували етиловим ефіром. Органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 10,41 г (вихід 81,1%) кінцевої сполуки.

МСНР (m/z): 141 (M+1)⁺.

b) Метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилат

45 Метил-1-аміно-1H-пірол-2-карбоксилат (6 г, 48,1 ммоль) і (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанову кислоту (8,10 г, 48,1 ммоль) розчиняли в етилацетаті (40 мл) і охолоджували в бані з льодом. В атмосфері аргону додавали діізопропілетиламін (24,6 мл, 141,2 ммоль) і після перемішування впродовж 15 хв. по краплях додавали розчин ТЗР (35,7 мл, 60 ммоль, 50% в етилацетаті). Після перемішування при 0°C впродовж 20 хв. реакційну суміш витримували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш виливали у воду і екстрагували етиловим ефіром. Органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 8,6 г (вихід 83%) кінцевого продукту і його використовували на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

55 МСНР (m/z): 312 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 110

(S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

60 a) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(3-метоксифенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (2 г, 5,13 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27a. Одержували 2,10 г (вихід 83%) цільової сполуки.

5 MСНР (m/z): 481, 483 (M+1)⁺.

b) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(3-метоксифенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (2,10 г, 4,36 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 54b. Одержували 1,00 г (вихід 50%) цільової сполуки.

10 MСНР (m/z): 463, 465 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 111

(S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

15 a) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (400 мг, 0,80 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47a. Одержували 228 мг (вихід 64%) цільової сполуки.

20 MСНР (m/z): 448 (M+1)⁺.

b) (S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Дигідрохлорид цільової сполуки одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-ціано-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (228 мг, 0,51 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47b. Одержували 229 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

25 MСНР (m/z): 348 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 112

30 (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

a) (S)-трет-Бутил-1-(5-ціано-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (453 мг, 0,98 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47a. Одержували 197 мг (вихід 49%) цільової сполуки.

35 MСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

40 b) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Дигідрохлорид цільової сполуки одержували із (S)-трет-бутил-1-(5-ціано-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (195 мг, 0,48 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 47b. Одержували 250 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

45 MСНР (m/z): 310 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 113

2-(Хлорметил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

a) Метил-1-(фенілсульфоніл)-3-вініл-1H-пірол-2-карбоксилат.

Тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0) (170 мг, 0,15 ммоль) додавали до розчину 3-бром-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату² (2 г, 5,8 ммоль) і етеніл(трибутил)олова (2,3 мл, 7,6 ммоль) в N,N-диметилформаміді (60 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C впродовж 23 год., охолоджували і випарювали в вакуумі. Залишок розчиняли в насиченому розчині фториду калію в метанолі і перемішували впродовж 2 год. Суміш випарювали в вакуумі і продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат) і одержували 1640 мг (вихід 97%) цільової сполуки.

55 b) Метил-3-форміл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилат

До розчину метил-1-(фенілсульфоніл)-3-вініл-1H-пірол-2-карбоксилату (1640 мг, 5,63 ммоль) в 45 мл тетрагідрофурану додавали 4-метилморфолін 4-оксид (1,36 г, 11,3 ммоль) і 2,4 мл (0,39 ммоль) 4% водного розчину тетраоксиду осмію і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після цього відбувалося повне витрачання вихідної речовини і

реакційну суміш фільтрували через шар целіту® з використанням тетрагідрофурану. Фільтрат випарювали насухо, переносили в етилацетат і промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували і одержували коричневий залишок, який безпосередньо використовували на наступній стадії. На цій стадії цей залишок розчиняли в тетрагідрофурані (28 мл) і воді (3,4 мл) і додавали твердий періодат натрію (1,8 г, 8,4 ммоль) і реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Наступного дня утворювалася суспензія і реакція завершувалася. Обробку здійснювали шляхом додавання 4% водного розчину бікарбонату натрію (200 мл) і екстракції етилацетатом (3×). Органічну суміш промивали водою і розсоллом, сушили (Na_2SO_4) і концентрували насухо і одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат), і одержували 1,46 г (вихід 88%) цільової сполуки.

с) Метил-3-(дифторметил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилат

В колбі Шленка до розчину метил-3-форміл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату (1,46 г, ммоль) в сухому дихлорметані (25 мл) в атмосфері аргону при -75°C додавали діетиламінотрифторид сірки (ДАТС) (1,64 мл, 12,5 ммоль) і суміші впродовж 3 год. давали нагрітисся до кімнатної температури і потім її перемішували при цій температурі впродовж ночі. Наступного дня реакція завершувалася і обережно додавали 200 мл 4% водного розчину бікарбонату натрію і енергійне перемішування продовжували впродовж 20 хв. Потім суміш екстрагували етилацетатом (3×) і органічні шари промивали розсоллом, сушили (Na_2SO_4) і концентрували в вакуумі і одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат), і одержували 1,4 г (вихід 85%) цільової сполуки.

d) 3-(Дифторметил)-N-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

Цільову сполуку одержували із метил-3-(дифторметил)-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату (1,16 г, 3,7 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44a. Одержували 0,96 г (вихід 70%) цільової сполуки.

MSHR (m/z): 377 (M+1)⁺.

e) 3-(Дифторметил)-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Цільову сполуку одержували із 3-(дифторметил)-N-феніл-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (0,96 г, 2,6 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44b. Одержували 0,6 г (вихід 98%) цільової сполуки.

MSHR (m/z): 237 (M+1)⁺.

f) 1-Аміно-3-(дифторметил)-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

1,1 мл (1,1 ммоль) 1M Розчину біс(триметилсиліл)аміду літію при кімнатній температурі додавали до розчину 3-(дифторметил)-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (100 мг, 0,42 ммоль) і DPPONH_2 (амід P,P-дифенілфосфінової кислоти, що випускається фірмою Sigma Aldrich®, cat. no. 5994-87-6) (250 мг, 1,1 ммоль) в ДМФ (4 мл). Одержували густу суспензію і додатково додавали 4 мл ДМФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. і потім її виливали в 50 мл води і екстрагували етилацетатом. Водний шар додатково екстрагували етилацетатом (2×). Поєднаний органічний шар промивали водою і розсоллом і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 33% AcOEt /гексани) і одержували 40 мг (вихід 38%) цільової сполуки.

MSHR (m/z): 252 (M+1)⁺.

г) 2-(Хлорметил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували із 1-аміно-3-(дифторметил)-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (0,167 г, 0,66 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 2. Одержували 57 мг (вихід 28%) цільової сполуки.

MSHR (m/z): 310 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 114

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Тетракіс(трифенілфосфан)паладій(0) (90 мг, 0,01 ммоль) додавали до розчину (S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (100 мг, 0,23 ммоль) і етеніл(трибутил)олова (90 мкл, 0,31 ммоль) в N,N-диметилформаміді (2,4 мл). Одержану суміш перемішували в атмосфері аргону при 100°C впродовж 24 год., охолоджували і випарювали в вакуумі. Залишок розчиняли в насиченому розчині фториду калію в метанолі і перемішували впродовж 1 год. Суміш випарювали в вакуумі і продукт очищали за допомогою

флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат) і одержували 65 мг (вихід 74%) цільової сполуки.

b) (S)-трет-Бутил-1-(5-форміл-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

До розчину трет-бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (37 мг, 0,1 ммоль) в 0,8 мл тетрагідрофурану додавали 4-метилморфолін 4-оксид (23 мг, 0,2 ммоль) і 42 мкл (0,01 ммоль) 4% водного розчину тетраоксиду осмію і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після цього відбувалося повне витрачання вихідної речовини і реакційну суміш фільтрували через шар целіту® з використанням тетрагідрофурану. Фільтрат випарювали насухо, переносили в етилацетат і промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили (Na_2SO_4) і концентрували і одержували коричневий залишок, який безпосередньо використовували на наступній стадії. На цій стадії цей залишок розчиняли в тетрагідрофурані (0,5 мл) і воді (60 мкл) і додавали твердий періодат натрію (31 мг, 0,14 ммоль) і реакційну суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Наступного дня утворювалася суспензія і реакція завершувалася. Обробку здійснювали шляхом додавання 4% водного розчину бікарбонату натрію і екстракції етилацетатом (3×). Органічну суміш промивали водою і розсоллом, сушили (Na_2SO_4) і концентрували насухо і одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат), і одержували 26 г (вихід 70%) цільової сполуки.

c) (S)-трет-Бутил-1-(5-(дифторметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

В колбі Шленка до розчину трет-бутил-1-(5-форміл-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (400 мг, 1,05 ммоль) в сухому дихлорметані (10 мл) в атмосфері аргону при -75°C додавали діетиламінотрифторид сірки (ДАТС) (1 мл, 7,63 ммоль) і суміші впродовж 3 год. давали нагрітися до кімнатної температури і потім її перемішували при цій температурі впродовж ночі. Наступного дня реакція завершувалася і обережно додавали 200 мл 4% водного розчину бікарбонату натрію і енергійне перемішування продовжували впродовж 20 хв. Потім суміш екстрагували етилацетатом (3×) і органічні шари промивали розсоллом, сушили (Na_2SO_4) і концентрували в вакуумі і одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат), і одержували 316 мг (вихід 75%) цільової сполуки.

d) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували із трет-бутил-1-(5-(дифторметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (316 мг, 0,78 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 219 мг (вихід 92%) цільової сполуки.

MSHR (m/z): 305 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 115

(R)-2-(1-Аміно-2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

a) (R)-трет-Бутил-3-трет-бутоксі-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із 1-аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (1 г, 5 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 42а. Одержували 0,72 г (вихід 32%) цільової сполуки.

MSHR (m/z): 445 (M+1)⁺.

b) (R)-трет-Бутил-2-трет-бутоксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цільову сполуку одержували із (R)-трет-бутил-3-трет-бутоксі-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату (0,62 г, 1,4 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 42b. Одержували 0,12 г (вихід 20%) цільової сполуки.

MSHR (m/z): 427 (M+1)⁺.

c) (R)-2-(1-Аміно-2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

110 мг (0,26 ммоль) (R)-трет-Бутил-2-трет-бутоксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату розчиняли в 40 мкл метиленхлориду і додавали 40 мкл трифтороцтової кислоти. Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі і реакційну суміш випарювали насухо. Потім залишок повторно розчиняли в діоксані (2 мл) і розчин обробляли 4M розчином HCl в діоксані (0,5 мл), перемішували при цій температурі впродовж 10 хв. і випарювали насухо і одержували 75 мг (91%) відповідного гідрохлориду цільової сполуки.

MSHR (m/z): 271 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 116

(S)-2-(1-Аміноетил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) 4-Фтор-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Цільову сполуку одержували із метил-4-фтор-1H-пірол-2-карбоксилату³ (1,14 г, 8,0 ммоль) і аніліну (2,2 мл, 24,0 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44a. Одержували 1,09 г (вихід 64%) цільової сполуки.

MCHP (m/z): 205 (M+1)⁺.

b) 1-Аміно-4-фтор-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 4-фтор-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (1,05 г, 5,1 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 1,14 г (вихід 84%) цільової сполуки.

MCHP (m/z): 220 (M+1)⁺.

с) (S)-трет-Бутил-1-(4-фтор-2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із 1-аміно-4-фтор-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (0,95 г, 3,6 ммоль) і (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти за експериментальною методикою, що описана для препарату 47b. Одержували 1,28 г (вихід 91%) цільової сполуки.

MCHP (m/z): 391 (M+1)⁺.

д) (S)-трет-Бутил-1-(6-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(4-фтор-2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (1,15 г, 2,95 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 73b; одержували 0,68 г (вихід 62%) цільової сполуки.

MCHP (m/z): 373 (M+1)⁺.е) (S)-2-(1-Аміноетил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(6-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (0,64 г, 1,64 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 71b, але при нагріванні реакційної суміші при 35°C впродовж 5 год.; одержували 0,59 г (вихід 96%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її трифторацетату.

MCHP (m/z): 273 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 117

2-((S)-1-Аміноетил)-3-((S)-1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-N-(1-Фенілетил)-1H-пірол-2-карбоксамід

Цільову сполуку одержували із метил-1H-пірол-2-карбоксилату (8,0 г, 0,06 моль) і (S)-1-фенілетанаміну (24,7 мл, 0,19 моль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44a. Одержували 10,4 г (вихід 75%) цільової сполуки.

MCHP (m/z): 215 (M+1)⁺.

б) (S)-1-Аміно-N-(1-фенілетил)-1H-пірол-2-карбоксамід

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-N-(1-фенілетил)-1H-пірол-2-карбоксаміду (11,5 г, 0,05 моль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 9,8 г (вихід 79%) цільової сполуки.

MCHP (m/z): 230 (M+1)⁺.

с) трет-Бутил-(S)-1-оксо-1-(2-((S)-1-фенілетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-1-аміно-N-(1-фенілетил)-1H-пірол-2-карбоксаміду (3,50 г, 15,3 ммоль) і (S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (2,89 г, 15,3 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73a. Одержували 5,78 г (вихід 92%) цільової сполуки.

д) трет-Бутил-(S)-1-(4-оксо-3-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини трет-бутил-(S)-1-оксо-1-(2-((S)-1-фенілетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату (5,23 г, 13,1 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 68b; одержували 4,40 г (вихід 85%) цільової сполуки.

MCHP (m/z): 383 (M+1)⁺.е) 2-((S)-1-Аміноетил)-3-((S)-1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини трет-бутил-(S)-1-(4-оксо-3-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (4,34 г, 11,4 ммоль) і

за експериментальною методикою, що описана для препарату 71b, але при нагріванні реакційної суміші при 35°C впродовж 5 год.; одержували 4,27 г (вихід 95%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її трифторацетату.

МСНР (m/z): 283 (M+1)⁺.

5 ПРЕПАРАТ 118

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(2,6-диметилфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) N-(2,6-Диметилфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

10 Цільову сполуку одержували із 1H-пірол-2-карбонової кислоти (2 г, 18 ммоль) і 2,6-диметиланіліну (2,75 г, 22,7 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44a. Одержували 900 мг (вихід 23%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 215 (M+1)⁺.

б) 1-Аміно-N-(2,6-диметилфеніл)-1H-пірол-2-карбоксамід

15 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини N-(2,6-диметилфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (1080 мг, 5,04 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 1b; одержували 324 мг (вихід 25%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 230 (M+1)⁺.

с) (S)-Бензил-1-(2-(2,6-диметилфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

20 Цільову сполуку одержували із 1-аміно-N-(2,6-диметилфеніл)-1H-пірол-2-карбоксаміду (324 мг, 1,41 ммоль) і (S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (347 г, 1,55 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73a. Одержували 458 мг (вихід 75%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 435 (M+1)⁺.

25 d) (S)-Бензил-1-(3-(2,6-диметилфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

30 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(2-(2,6-диметилфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (458 мг, 1,05 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 68b; одержували 252 мг (вихід 58%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

е) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(2,6-диметилфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

35 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(3-(2,6-диметилфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (126 мг, 0,3 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 128с; одержували 85 мг (вихід 100%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 283 (M+1)⁺.

40 ПРЕПАРАТ 119

(S)-2-(Амінометил)-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-2-оксо-2-(2-(1-фенілетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)етилкарбамат

45 Цільову сполуку одержували із (S)-1-аміно-N-(1-фенілетил)-1H-пірол-2-карбоксаміду (3,50 г, 15,3 ммоль) і 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)оцтової кислоти (2,67 г, 15,3 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73a. Одержували 5,79 г (вихід 89%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-(4-оксо-3-(1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метилкарбамат

50 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-2-оксо-2-(2-(1-фенілетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)етилкарбамату (5,75 г, 14,9 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 68b; одержували 2,34 г (вихід 35%, чистота 81%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 369 (M+1)⁺.

55 с) (S)-2-(Амінометил)-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

60 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-(4-оксо-3-(1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метилкарбамату (2,30 г, чистота 81%, 5,1 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 71b, але при нагріванні реакційної суміші при 35°C впродовж 4 год.; одержували 2,22 г (вихід 75%, чистота 65%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її трифторацетату.

МСНР (m/z): 269 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 120

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Розчин (S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (500 мг, 1,15 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл) поміщали в пробірку Шленка в атмосфері аргону і до нього при -78°C по краплях додавали 1,6 М розчин n-BuLi в гексанах (1,8 мл, 2,88 ммоль). Цю суміш перемішували при -78°C впродовж 30 хв. для здійснення реакції обміну галоген-метал. В кінці цього періоду по краплях додавали розчин N-фтор-N-(фенілсульфоніл)бензолсульфонамід (475 мг, 1,5 ммоль) в ТГФ (4 мл) і реакційній суміші впродовж ночі давали нагрітися до кімнатної температури і потім реакцію зупиняли шляхом додавання насиченого розчину хлориду амонію (15 мл). Додатково додавали деяку кількість води і суміш екстрагували етилацетатом (3×). Поєднану органічну фазу промивали розсоллом, сушили (сульфат натрію) і концентрували в вакуумі і одержували 606 мг залишку. Цю неочищену речовину очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 20% дихлорметану/AcOEt) і одержували 78 мг (вихід 18%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

б) 2-(1-Аміноетил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (78 мг, 0,21 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 65 мг (кількісний вихід) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

МСНР (m/z): 273 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 121

2-((S)-1-Аміноетил)-5-(1,2-дигідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) трет-Бутил-(1S)-1-(5-(1,2-дигідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

До розчину (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-феніл-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (1,85 г, 4,9 ммоль) в 40 мл тетрагідрофурану додавали 4-метилморфолін 4-оксид (1,15 г, 9,8 ммоль) і 4% водний розчин тетраоксиду осмію (2,1 мл, 0,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після цього відбувалося повне витрачання вихідної речовини і реакційну суміш фільтрували через шар целіту® з використанням тетрагідрофурану. Фільтрат випарювали насухо, переносили в етилацетат і промивали водою і розсоллом. Органічний шар сушили (Na₂SO₄) і концентрували і одержували 1,98 г (вихід 98%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 415 (M+1)⁺.

б) 2-((S)-1-Аміноетил)-5-(1,2-дигідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини трет-бутил-(1S)-1-(5-(1,2-дигідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (200 мг, 0,5 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 112 мг (вихід 66%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

МСНР (m/z): 315 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 122

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-(гідроксиметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(5-(гідроксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

До розчину (S)-трет-бутил-1-(5-форміл-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (400 мг, 1,1 ммоль) в 20 мл метанолу додавали NaBH₄ (30 мг, 0,8 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3,5 год. Розчинник випарювали і залишок піддавали розподілу між насиченим водним розчином хлориду амонію і етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 30% гексану/AcOEt) і одержували 301 мг (75%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(гідроксиметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-(гідроксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (300 мг, 0,8 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 233 мг (вихід 93%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

МСНР (m/z): 285 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 123

(S)-2-(1-Аміноетил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
а) (S)-трет-Бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-

5 f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (1,00 г, 2,1 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 114а; одержували 0,71 г (вихід 76%) цільової сполуки.

10 МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-форміл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-вініл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (0,70 г, 1,7 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 114b; одержували 0,62 г (вихід 88%) цільової сполуки.

15 МСНР (m/z): 419 (M+1)⁺.

с) (S)-трет-Бутил-1-(5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

20 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-форміл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (0,62 г, 1,5 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 114с; одержували 0,45 г (вихід 68%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

25 d) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (0,45 г, 1,0 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 0,36 г (вихід 94%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

30 МСНР (m/z): 341 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 124

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-

35 карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(3-бром-2-(2-хлорбензилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-3-бром-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (310 мг, 0,8 ммоль) і (2-хлорфеніл)метанаміну (385 мкл, 3,2 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44а. Одержували 259 мг (вихід 65%) цільової сполуки.

40 МСНР (m/z): 499, 501 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

45 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(3-бром-2-(2-хлорбензилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (296 мг, 0,6 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 73b; одержували 38 мг (вихід 13%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 481, 483 (M+1)⁺.

50 с) (S)-трет-Бутил-1-(3-(2-хлорбензил)-5-ціано-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (38 мг, 0,08 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 47а; одержували 20 мг (вихід 59%) цільової сполуки.

55 МСНР (m/z): 428 (M+1)⁺.

д) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (16 мг, 0,04

ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 13 мг (вихід 95%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

МСНР (m/z): 328 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 125

- 5 (S)-Метил-1-(2-(бензилоксикарбоніламіно)пропанамідо)-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилат
а) Метил-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилат

До розчину метил-3-бром-1-(фенілсульфоніл)-1H-пірол-2-карбоксилату² (6,59 г, 19,2 ммоль) в 132 мл метанолу додавали MeONa (1,55 г, 28,7 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Розчинник випарювали і залишок піддавали розподілу між насиченим водним розчином хлориду амонію і етилацетатом. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 30% гексану/AcOEt) і одержували 3,32 г (85%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 203, 205 (M+1)⁺.

- 15 б) Метил-1-аміно-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини метил-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату (3,30 г, 16,2 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 35b; одержували 3,42 г (вихід 48%, чистота 50%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 218, 220 (M+1)⁺.

- 20 с) (S)-Метил-1-(2-(бензилоксикарбоніламіно)пропанамідо)-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилат

Цільову сполуку одержували із метил-1-аміно-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату (9,05 г, 25,6 ммоль) і (S)-2-(бензилоксикарбоніламіно)пропанової кислоти (5,72 г, 25,6 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73a. Одержували 9,73 г (вихід 84%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 424, 426 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 126

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-Бензил-1-(3-бром-2-(5-фторпіридин-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

- 30 Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(бензилоксикарбоніламіно)пропанамідо)-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату (2,00 г, 4,7 ммоль) і 5-фторпіридин-3-аміну (4,23 г, 37,6 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44a. Одержували 1,65 г (вихід 69%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 504, 506 (M+1)⁺.

- 35 б) (S)-Бензил-1-(5-бром-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(3-бром-2-(5-фторпіридин-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (1,50 г, 3,0 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 73b; одержували 0,40 г (вихід 28%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 486, 488 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(5-бром-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (100 мг, 0,21 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 127c; одержували 53 мг (вихід 95%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 274 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 127

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(піримідин-5-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

- 50 а) (S)-Бензил-1-(3-бром-2-(піримідин-5-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(бензилоксикарбоніламіно)пропанамідо)-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату (0,81 г, 1,91 ммоль) і піримідин-5-аміну (1,45 г, 15,3 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44a. Одержували 0,58 г (вихід 62%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 487, 489 (M+1)⁺.

б) (S)-Бензил-1-(5-бром-4-оксо-3-(піримідин-5-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

- 60 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(3-бром-2-(піримідин-5-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (0,57 г, 1,17 ммоль) і

за експериментальною методикою, що описана для препарату 73b; одержували 0,33 г (вихід 61%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 469, 471 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(піримідин-5-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

5 До розчину (S)-бензил-1-(5-бром-4-оксо-3-(піримідин-5-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (40 мг, 0,09 ммоль) в 4 мл метанолу додавали Et₃N (24 мкл, 0,18 ммоль) і 10% Pd/C (20 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (30 фунт-сила/дюйм²) впродовж 15 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт® і фільтрат випарювали насухо і одержували 20 мг (89%) цільової сполуки.

10 МСНР (m/z): 257 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 128

(S)-2-(1-Аміно-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-4-(бензилоксі)-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)бутан-2-ілкарбамат

15 Цільову сполуку одержували із 1-аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (0,65 г, 3,2 ммоль) і (S)-4-(бензилоксі)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (1,0 г, 3,2 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73a. Одержували 1,57 г (вихід 96%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 493 (M+1)⁺.

20 b) (S)-трет-Бутил-3-(бензилоксі)-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-4-(бензилоксі)-1-оксо-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)бутан-2-ілкарбамату (1,57 г, 3,2 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 73b; одержували 0,81 г (вихід 53%) цільової сполуки.

25 МСНР (m/z): 475 (M+1)⁺.

с) (S)-трет-Бутил-3-гідроксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

30 До розчину (S)-трет-бутил-3-(бензилоксі)-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (0,65 г, 1,37 ммоль) в 33 мл метанолу додавали 10% Pd/C (0,65 г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню (30 фунт-сила/дюйм²) впродовж 15 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт® і фільтрат випарювали насухо і одержували 0,52 г (99%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

35 d) (S)-2-(1-Аміно-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-3-гідроксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (0,30 г, 0,8 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 0,24 г (вихід 85%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

40 МСНР (m/z): 285 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 129

(S)-2-(1-Аміно-3-гідроксипропіл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-3-(бензилоксі)-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

45 Цю сполуку одержували як побічний продукт при одержанні препарату 128b.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-3-гідроксі-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

50 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-3-(бензилоксі)-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (200 мг, 0,5 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 128c; одержували 152 мг (вихід 93%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 309 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміно-3-гідроксипропіл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

55 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-3-гідроксі-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (150 мг, 0,5 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 96 мг (вихід 73%, чистота 91%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

МСНР (m/z): 245 (M+1)⁺.

60 ПРЕПАРАТ 130

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-Бензил-1-(3-бром-2-(6-(трифторметил)піридин-2-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(2-(бензилоксикарбоніламіно)пропанамідо)-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату (2,00 г, 4,7 ммоль) і 6-(трифторметил)піридин-2-аміну (3,00 г, 18,5 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44а. Одержували 1,32 г (вихід 51%) цільової сполуки.

МСНР (*m/z*): 554, 556 (*M*+1)⁺.

б) (S)-Бензил-1-(5-бром-4-оксо-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(3-бром-2-(6-(трифторметил)піридин-2-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (1,32 г, 2,4 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 68b; одержували 0,71 г (вихід 55%) цільової сполуки.

МСНР (*m/z*): 536, 538 (*M*+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(5-бром-4-оксо-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (1,00 мг, 1,9 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 127с; одержували 0,55 г (вихід 92%) цільової сполуки.

МСНР (*m/z*): 324 (*M*+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 131

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

а) (S)-Бензил-1-(5-ціано-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(5-бром-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (240 мг, 0,5 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 47а; одержували 170 мг (вихід 71%, чистота 90%) цільової сполуки.

МСНР (*m/z*): 433 (*M*+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-бензил-1-(5-ціано-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (170 г, 0,4 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 128с, але суміш гідрували при тиску, що дорівнює 14 фунт-сила/дюйм²; одержували 114 мг (вихід 97%) цільової сполуки.

МСНР (*m/z*): 299 (*M*+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 132

2-(1-Аміноциклопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) трет-Бутил-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-ілкарбамоїл)циклопропілкарбамат

Цільову сполуку одержували із 1-аміно-N-феніл-1H-пірол-2-карбоксаміду (0,30 г, 1,5 ммоль) і 1-(трет-бутоксикарбоніламіно)циклопропанкарбонової кислоти (0,30 г, 1,5 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73а. Одержували 0,55 г (вихід 91%) цільової сполуки.

МСНР (*m/z*): 385 (*M*+1)⁺.

б) трет-Бутил-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)циклопропілкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини трет-бутил-1-(2-(фенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-ілкарбамоїл)циклопропілкарбамату (0,54 г, 1,4 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 68b; одержували 0,42 г (вихід 74%) цільової сполуки.

МСНР (*m/z*): 367 (*M*+1)⁺.

с) 2-(1-Аміноциклопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини трет-бутил-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)циклопропілкарбамату (0,41 г, 1,1 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 0,33 г (вихід 98%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

МСНР (*m/z*): 267 (*M*+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 133

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

5 Тетрагідро-2H-піран-4-амін (900 мкл, 8,69 ммоль) додавали до розчину (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,89 ммоль, препарат 109) в толуолі (36 мл). Додавали 2М розчин триметилалюмінію в толуолі (7 мл, 14,00 ммоль) і суміш перемішували при 80°C впродовж ночі. Додавали воду (50 мл) і 0,5М розчин тартрату натрію (25 мл). Суміш екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали водою. Їх сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (617 мг, 56%).

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

b) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

15 Бром (200 мкл, 3,905 ммоль) додавали до розчину трифенілфосфіну (500 мг, 1,91 ммоль) в сухому дихлорметані (10 мл) і суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Додавали триетиламін (1,14 мл, 8,179 ммоль) і суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж 5 хв. До одержаного вище розчину додавали розчин (S)-трет-бутил-1-оксо-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату (517 мг, 1,36 ммоль) в сухому дихлорметані (5 мл) і суміш перемішували в інертній атмосфері при 60°C впродовж 1 год. До неочищеної реакційної суміші додавали 4% водний розчин NaHCO₃ (100 мл) і дихлорметан (75 мл). Органічний шар пропускали через картридж для розділення фаз і концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в 10 мл суміші ТГФ/ДМФ складу 9:1 і додавали метантіолат натрію (172 мг, 2,45 ммоль). Суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж ночі. До неочищеної реакційної суміші додавали 4% водний розчин NaHCO₃ і етилацетат. Органічну фазу промивали водою і розсоллом. Її сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (1180 мг, чистота приблизно 60%, 100%), достатньо чисту для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 363 (M+1)⁺.

30 c) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
4М Розчин HCl в діоксані (24 мл, 96 ммоль) додавали до (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (1180 мг, чистота 60%, 1,95 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Суміш концентрували в вакуумі. Додавали воду і суміш промивали дихлорметаном. До водної фази додавали насичений водний розчин карбонату калію та її екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (287 мг, чистота 85%, 48%).

МСНР (m/z): 263 (M+1)⁺.

40 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,41 (d, 3 H) 1,55 - 1,82 (m, 2 H) 2,13 (s, 2 H) 2,64 - 2,89 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 3,80 - 4,01 (m, 2 H) 4,10 - 4,27 (m, 1 H) 4,58 - 4,75 (m, 1 H) 6,52 (dd, 1 H) 6,82 (dd, 1 H) 7,41 - 7,55 (m, 1 H)

ПРЕПАРАТ 134

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(2,2,2-трифторетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-оксо-1-(2-(2,2,2-трифторетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

45 2,2,2-Трифторетанамін (680 мкмоль, 8,66 ммоль) додавали до розчину (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,89 ммоль) в толуолі (36 мл). Додавали 2М розчин триметилалюмінію в толуолі (7 мл, 14,00 ммоль) і суміш перемішували при 80°C впродовж ночі. Додавали воду (50 мл) і 0,5М розчин тартрату натрію (25 мл). Суміш екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали водою. Їх сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (1,021 г, 93%).

МСНР (m/z): 379 (M+1)⁺.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ част./млн 1,20 - 1,30 (d, 3 H) 1,34 - 1,43 (s, 9 H) 3,80 - 4,03 (m, 2 H) 4,03 - 4,17 (m, 1 H) 6,00 - 6,20 (m, 1 H) 6,80 - 6,93 (m, 2 H) 6,96 - 7,17 (m, 1 H) 8,39 - 8,56 (m, 1 H) 11,09 - 11,27 (s, 1 H)

b) (S)-трет-Бутил-1-(4-оксо-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

60 Бром (350 мкл, 6,83 ммоль) додавали до розчину трифенілфосфіну (895 мг, 3,41 ммоль) в сухому дихлорметані (18 мл) і суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Додавали триетиламін (2,00 мл, 14,35 ммоль) і суміш

перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж 5 хв. До одержаного вище розчину додавали розчин (S)-трет-бутил-1-оксо-1-(2-(2,2,2-трифторетилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату (921 мг, 2,43 ммоль) в сухому дихлорметані (9 мл) і суміш перемішували в інертній атмосфері при 60°C впродовж 1 год. До неочищеної реакційної суміші

5 додавали 4% водний розчин NaHCO_3 (180 мл) і дихлорметан (135 мл). Органічний шар пропускали через картридж для розділення фаз і концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в 18 мл суміші ТГФ/ДМФ складу 9:1 і додавали метантіолат натрію (307 мг, 4,38 ммоль). Суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж ночі. До неочищеної реакційної суміші додавали 4% водний розчин NaHCO_3 і етилацетат. Органічну фазу промивали

10 водою і розсоллом. Її сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (2300 мг, чистота приблизно 50%, 100%), достатньо чисту для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 361 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(2,2,2-трифторетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

15 4М Розчин HCl в діоксані (37 мл, 148 ммоль) додавали до (S)-трет-бутил-1-(4-оксо-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (2,30 г, чистота 50%, 3,19 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Суміш концентрували в вакуумі. Додавали воду і суміш промивали дихлорметаном. До водної фази додавали насичений водний розчин карбонату калію (50 мл) та її екстрагували дихлорметаном.

20 Органічну фазу сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (526 мг, вихід 58%).

МСНР (m/z): 261 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ част./млн 1,42 (d, 3 H) 2,20 (s, 2 H) 3,86 - 4,16 (q, 1 H) 4,88 - 5,40 (m, 2 H) 6,60 (dd, 1 H) 6,99 (dd, 1 H) 7,47 - 7,81 (m, 1 H)

ПРЕПАРАТ 135

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-циклобутилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(2-(циклобутилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133а, із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,66 ммоль) і циклобутанаміну (0,68 мл, 7,98 ммоль). Після хроматографії з оберненою фазою одержували цільову сполуку (229 мг, 25%).

МСНР (m/z): 351 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(3-циклобутил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133b, із (S)-трет-бутил-1-(2-(циклобутилкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (204 мг, 0,58 ммоль). Одержували цільову сполуку (424 мг, чистота 25%, 50%), достатньо чисту для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 333 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-циклобутилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133с, із (S)-трет-бутил-1-(3-циклобутил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (424 мг, чистота 25%, 0,32 ммоль). Одержували цільову сполуку (107 мг, чистота 83%, 100%)

МСНР (m/z): 233 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 136

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-циклопропілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(2-(циклопропілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133а, із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (900 мг, чистота 80%, 2,28 ммоль) і циклопропанаміну (0,48 мл, 6,86 ммоль). Після перемішування при 80°C впродовж 3,5 год. одержували цільову сполуку (589 мг, 77%).

МСНР (m/z): 337 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(3-циклопропіл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133b, із (S)-трет-бутил-1-(2-(циклопропілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (589 мг, 1,75 ммоль). Одержували цільову сполуку (1,18 г, 100%).

МСНР (m/z): 319 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-циклопропілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он
Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133с, із (S)-трет-бутил-1-(3-циклопропіл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (1,18 г, 3,37 ммоль). Одержували цільову сполуку (311 мг, чистота 69%, 29%).

5 МСНР (m/z): 219 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 137

2-((S)-1-Аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) трет-Бутил-(2S)-1-оксо-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамат

10 Безводний триетиламін (600 мкл, 4,31 ммоль) додавали до розчину тетрагідро-2H-піран-3-амін-HCl (600 мг, 4,36 ммоль) в толуолі (10 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Додавали розчин (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,90 ммоль) в толуолі (36 мл) і 2М розчин триметилалюмінію в толуолі (7 мл, 14 ммоль). Одержаний розчин перемішували при 80°C впродовж 2 год. Додавали воду (70 мл) і 0,5М розчин тартрату натрію (35 мл). Суміш екстрагували етилацетатом. Поєднані органічні шари промивали водою. Їх сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (750 мг, 68%).

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

20 б) трет-Бутил-(1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Бром (283 мкл, 5,52 ммоль) додавали до розчину трифенілфосфіну (727 мг, 2,77 ммоль) в сухому дихлорметані (15 мл) і суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Додавали триетиламін (1,65 мл, 11,83 ммоль) і суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж 5 хв. До одержаного вище розчину додавали розчин трет-бутил-(2S)-1-оксо-1-(2-(тетрагідро-2H-піран-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)пропан-2-ілкарбамату (750 мг, 1,97 ммоль) в сухому дихлорметані (7 мл) і суміш перемішували в інертній атмосфері при 60°C впродовж 1 год. До неочищеної реакційної суміші додавали 4% водний розчин NaHCO₃ (145 мл) і дихлорметан (110 мл). Органічний шар пропускали через картридж для розділення фаз і концентрували в вакуумі. Залишок розчиняли в 15 мл суміші ТГФ/ДМФ складу 9:1 і додавали метантіолат натрію (250 мг, 3,57 ммоль). Суміш перемішували в інертній атмосфері при кімнатній температурі впродовж ночі. До неочищеної реакційної суміші додавали 4% водний розчин NaHCO₃ і етилацетат. Органічну фазу промивали водою і розсоллом. Її сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (1163 мг, чистота приблизно 60%, 100%), достатньо чисту для використання на наступній стадії синтезу без додаткового очищення.

МСНР (m/z): 363 (M+1)⁺.

с) 2-((S)-1-Аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

4М Розчин HCl в діоксані (24 мл, 96 ммоль) додавали до трет-бутил-(1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (1163 мг, 1,93 ммоль, чистота 60%) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 год. Суміш концентрували в вакуумі. Додавали воду і суміш промивали дихлорметаном. До водної фази додавали насичений водний розчин карбонату калію (50 мл) та її екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили, фільтрували і концентрували в вакуумі. Одержували цільову сполуку (278 мг, 55%).

45 МСНР (m/z): 263 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 138

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-(ізоксазол-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-1-(2-(ізоксазол-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

50 Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133а, із (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (854 мг, 2,17 ммоль) і ізоксазол-3-аміну (0,48 мл, 6,50 ммоль). Одержували цільову сполуку (919 мг, чистота 55%, 64%).

МСНР (m/z): 364 (M+1)⁺.

55 б) (S)-трет-Бутил-1-(3-(ізоксазол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133b, із (S)-трет-бутил-1-(2-(ізоксазол-3-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (919 мг, чистота 55%, 1,39 ммоль). Одержували цільову сполуку (1,34 г, чистота 17%, 47%).

60 МСНР (m/z): 346 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(ізоксазол-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-он
Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній для препарату 133с, із (S)-трет-бутил-1-(3-(ізоксазол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)етилкарбамату (1,34 г, чистота 17%, 0,66 ммоль). Одержували цільову сполуку (188 мг, 100%).

5 МСНР (m/z): 246 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 139

(S)-трет-Бутил-3-(бензилокси)-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)пропілкарбамат

а) (S)-Метил-1-(4-(бензилокси)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилат

Цільову сполуку одержували із метил-1-аміно-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату (2,83 г, 12,9 ммоль) і (S)-4-(бензилокси)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанової кислоти (4,0 г, 12,9 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 73а. Одержували 6,12 г (вихід 93%) цільової сполуки.

15 МСНР (m/z): 510, 512 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксобутан-2-ілкарбамат

Цільову сполуку одержували із (S)-метил-1-(4-(бензилокси)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)бутанамідо)-3-бром-1H-пірол-2-карбоксилату (4,0 г, 7,8 ммоль) і 3,5-дифтораніліну (5,1 г, 39,0 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 44а. Одержували 3,2 г (вихід 66%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 607, 609 (M+1)⁺.

с) (S)-трет-Бутил-3-(бензилокси)-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)пропілкарбамат

25 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-4-(бензилокси)-1-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксобутан-2-ілкарбамату (2,14 г, 3,52 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 68b; одержували 1,66 г (вихід 80%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 589, 591 (M+1)⁺.

30 ПРЕПАРАТ 140

(S)-2-(1-Аміно-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-он

а) (S)-трет-Бутил-3-(бензилокси)-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)пропілкарбамат

35 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-3-(бензилокси)-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)пропілкарбамату (0,81 г, 1,37 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 26а; одержували 0,80 г (вихід 54%, чистота 59%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 637 (M+1)⁺.

40 б) (S)-трет-Бутил-3-(бензилокси)-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)пропілкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-3-(бензилокси)-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)пропілкарбамату (0,40 г, 0,63 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 26b; одержували 0,32 г (вихід 87%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 579 (M+1)⁺.

с) (S)-трет-Бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)-3-гідроксипропілкарбамат

50 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-3-(бензилокси)-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)пропілкарбамату (0,32 г, 0,55 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 128с; одержували 0,26 г (вихід 98%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 489 (M+1)⁺.

д) (S)-2-(1-Аміно-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-он

55 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)-3-гідроксипропілкарбамату (0,25 г, 0,51 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 81b; одержували 0,21 г (вихід 95%) цільової сполуки, виділеної у вигляді її гідрохлориду.

МСНР (m/z): 389 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 141

а) (S)-трет-Бутил-3-(бензилокси)-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-3-(бензилокси)-1-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (0,81 г, 1,37 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 47а; одержували 0,57 г (вихід 77%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 536 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-Аміно-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

В атмосфері азоту до розчину (S)-трет-бутил-3-(бензилокси)-1-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропілкарбамату (0,25 г, 0,47 ммоль) в 1,9 мл дихлорметану при -78°C додавали 1,0 М розчин триброміду бору в метиленхлориді (1,41 мл, 1,41 ммоль) і суміш перемішували при такій же температурі впродовж 1 год. Потім додавали насичений водний розчин NaHCO₃ і суміш тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали в вакуумі і одержували 0,17 г (вихід 77%, чистота 73%) цільової сполуки, яку використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 346 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 142

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

а) (S)-трет-Бутил-1-(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамат

Цю сполуку одержували з використанням як вихідних речовин (S)-метил-1-(2-(трет-бутоксикарбоніламіно)пропанамідо)-1H-пірол-2-карбоксилату (900 мг, 2,89 ммоль) і 1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-аміну (1,24 г, 6,10 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 27а; після очищення за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 100% AcOEt/гексани) одержували 1,02 г (чистота 100%, вихід 73%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 483 (M+1)⁺.

б) (S)-трет-Бутил-1-(3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамат

В атмосфері азоту бром (151 мкл, 2,95 ммоль) по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (780 мг, 2,97 ммоль) в дихлорметані (8 мл). Розчин перемішували впродовж 30 хв. і додавали триетиламін (1,18 мл, 8,47 ммоль) і розчин (S)-трет-бутил-1-(2-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-ілкарбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-1-оксопропан-2-ілкарбамату (1,02 г, 2,11 ммоль) в 16 мл дихлорметану. Реакційну суміш перемішували при 60°C впродовж 2 год. і потім виливали в 4% розчин NaHCO₃. Після екстракції дихлорметаном органічну фазу сушили над сульфатом магнію і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в суміші 40 мл тетрагідрофурану і 4 мл диметилформаміду, додавали тіометоксид натрію (0,44 г, 6,28 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. Суміш виливали в 4% розчин NaHCO₃, потім її екстрагували дихлорметаном, органічну фазу сушили над сульфатом магнію і леткі речовини видаляли при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 70% AcOEt/гексани) і одержували 0,86 г (вихід 88%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 465 (M+1)⁺.

с) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували із (S)-трет-бутил-1-(3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (860 мг, 1,85 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с. Одержували 540 мг (вихід 75%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 365 (M+1)⁺.

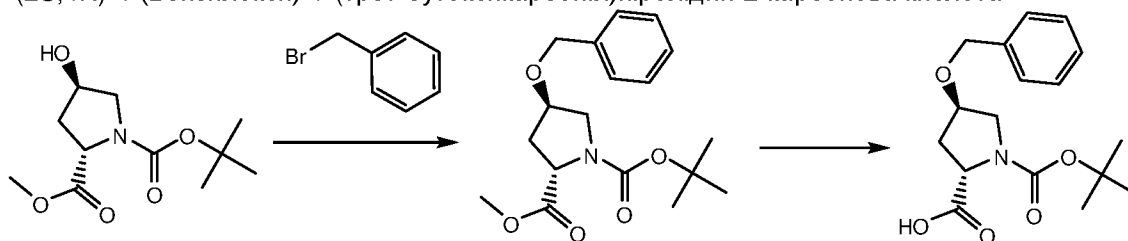
д) (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (290 мг, вихід 39%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 483 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 143

(2S,4R)-4-(Бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбонова кислота



а) (2S,4R)-1-трет-Бутил-2-метил-4-(бензилокси)піролідин-1,2-дикарбоксилат

5 (2S,4R)-1-трет-Бутил-2-метил-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксилат (2,65 г, 10,80 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (75 мл) і охолоджували в бані з льодом. Додавали гідрид натрію (60% в гексанах, 0,57 г, 23,75 ммоль) і перемішували впродовж 10 хв. До цього розчину по краплях додавали бензилбромід (1,39 мл, 11,69 ммоль), розчинений в дихлорметані (9 мл), і реакційну суміш при кімнатній температурі впродовж ночі перемішували. Розчинник випарювали при зниженому тиску і залишок повторно розчиняли в етилацетаті. Цю органічну фазу промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 3,93 г (вихід 77%) кінцевого продукту, достатньо чистого для використання на наступній стадії синтезу.

МСНР (m/z): 336 (M+1)⁺.

б) (2S,4R)-4-(Бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбонова кислота

15 (2S,4R)-1-трет-Бутил-2-метил-4-(бензилокси)піролідин-1,2-дикарбоксилат (2,78 г, 8,29 ммоль) розчиняли в суміші MeOH і ТГФ складу 1:1 (30 мл) і додавали 2 н. розчин NaOH (12,5 мл, 26 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 год. органічні розчинники випарювали при зниженому тиску і водну фазу двічі екстрагували дихлорметаном. Потім водну фазу охолоджували до 0°C і потім підкисляли концентрованою хлористоводневою кислотою. Цю фазу двічі екстрагували дихлорметаном. Органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 2,01 г (вихід 76%) кінцевої сполуки, достатньо чистої для використання на наступній стадії синтезу.

МСНР (m/z): 322 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 144

(2S,4R)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-2-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

а) (2S,4R)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-2-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбоксилат

30 1-Аміно-3-бром-N-(3,5-дифторфеніл)-1Н-пірол-2-карбоксамід (1,5 г, 4,75 ммоль), (2S,4R)-4-(бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбоніл)піролідин-2-карбонову кислоту (0,99 г, 3,08 ммоль) і діізопропілетиламін (2,8 мл, 16,08 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (30 мл) і суміш охолоджували до 0°C. До цієї суміші по краплях додавали ТЗР (50% розчин в етилацетаті, 2,1 мл, 7,19 ммоль), розчинений в ДМФ (5 мл). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 год. До цієї суміші додавали воду та її двічі екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинники випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 25% гексанів/AcOEt) і одержували 1,42 г (вихід 74%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 620 (M+1)⁺.

б) (2S,4R)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-2-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

45 Цільову сполуку одержували із (2S,4R)-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(3-бром-2-(3,5-дифторфенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-ілкарбамоїл)піролідин-1-карбоксилату (1,42 г, 2,29 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 142b. Одержували 648 мг (вихід 47%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 602 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 145

(2S,4R)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-2-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

а) (2S,4R)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-2-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

50 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (2S,4R)-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(5-бром-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-

іл)піролідин-1-карбоксилату (648 мг, 1,08 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 26а; одержували 326 мг (вихід 47%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 649 (M+1)⁺.

b) (2S,4R)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-2-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-

5 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат

(2S,4R)-трет-Бутил-4-(бензилокси)-2-(3-(3,5-дифторфеніл)-5-йод-4-оксо-3,4-

дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилат (125 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в піридині (10 мл) і додавали ціанід міді(I) (210 мг, 2,32 ммоль). Посудину для проведення реакції закривали, продували азотом і нагрівали в мікрохвильовому апараті при 120°C впродовж 5 год. Реакційну суміш фільтрували через целіт® і розчинники випарювали при зниженому тиску. Залишок повторно розчиняли в воді і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали при зниженому тиску. Одержували 105 мг (вихід 100%) кінцевої сполуки, достатньо чистої для використання на наступній стадії синтезу.

15 МСНР (m/z): 548 (M+1)⁺.

ПРЕПАРАТ 146

2-((2S,4R)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іл)-4-(бензилокси)піролідин-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

a) 2-((2S,4R)-4-(Бензилокси)піролідин-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-

20 дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (2S,4R)-трет-бутил-4-(бензилокси)-2-(5-ціано-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-карбоксилату (105 мг, 0,19 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 37 мг (вихід 43%) цільової сполуки.

25 МСНР (m/z): 448 (M+1)⁺.

b) 2-((2S,4R)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іл)-4-(бензилокси)піролідин-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

2-((2S,4R)-4-(Бензилокси)піролідин-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-

30 f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил (37 мг, 0,08 ммоль), 23 мг (0,12 ммоль) 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (одержували відповідно до методики, що описана в WO2010151735A2) і 60 мкл (0,34 ммоль) діізопропіламіну в 5 мл трет-бутанолі при перемішуванні нагрівали при 100°C впродовж ночі. Потім розчинник видаляли в вакуумі і продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (20 мг, вихід 43%) у вигляді білої твердої речовини.

35 МСНР (m/z): 566 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 1

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-о-толїлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

40 Суміш 5-хлор-2-(хлорметил)-3-о-толїлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (90 мг, 0,25 ммоль) і аденіну (43 мг, 0,32 ммоль) суспендували в N,N-диметилформаміді (2 мл) і додавали карбонат калію (44 мг, 0,32 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. В кінці цього періоду додавали дихлорметан і нерозчинні речовини відфільтровували. Фільтрат концентрували насухо і вимочували в диметилсульфоксиді і одержували 57 мг (вихід 51%) твердої речовини, яка відповідає цільовій сполуці.

45 МСНР (m/z): 407 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,54 – 7,33 (m, 4H), 7,25 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,03 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 17,1 Гц, 1H), 2,11 (s, 3H).

50 ПРИКЛАД 2

2-((6-Амінопіримідин-4-іламіно)метил)-5-хлор-3-о-толїлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

У пробірці для мікрохвильової печі суміш 2-(амінометил)-5-хлор-3-о-толїлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (85 мг, 0,29 ммоль), 6-бромпіримідин-4-аміну (102 мг, 0,59 ммоль) і ДІЕА (205 мкл, 1,2 ммоль) розчиняли в трет-бутанолі (3 мл) і при перемішуванні нагрівали при 140°C впродовж 20 год. Наступного дня додавали етилацетат і органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили (Na₂SO₄) і концентрували і одержували 180 мг залишку, який очищали з використанням картриджа Bond Elut, що містить 5 г діоксиду кремнію, при елююванні сумішшю дихлорметан/метанол і одержували 5 мг цільової сполуки (вихід 4%).

60 МСНР (m/z): 382 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 3

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-циклопропіл-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 2-(хлорметил)-5-циклопропіл-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (107 мг, 0,29 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 1. Виділення сполуки здійснювали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 12 мг (вихід 10%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 413 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,05 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 5H), 7,22 (s, 2H), 6,14 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 0,94 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 0,70 – 0,56 (m, 2H).

ПРИКЛАД 4

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

До розчину 2-(хлорметил)-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (90 мг, 0,23 ммоль) в сухому N,N-диметилформаміді (4 мл) додавали 9Н-пурин-6-амін (38 мг, 0,28 ммоль) і карбонат калію (38 мг, 0,27 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш фільтрували через целіт® і концентрували в вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол). Одержували цільовий продукт (25 мг, вихід 29%).

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,53 - 7,62 (m, 1 H), 7,50 (d, J = 7,42 Гц, 1 H), 7,34 - 7,48 (m, 3 H), 7,25 (s, 2 H), 7,00 (dd, J = 4,30, 1,56 Гц, 1 H), 6,58 (dd, J = 4,30, 2,74 Гц, 1 H), 5,07 (d, J = 16,80 Гц, 1 H), 4,82 (d, J = 16,80 Гц, 1 H), 2,09 (s, 3 H).

ПРИКЛАД 5

2-((6-Амінопіримідин-4-іламіно)метил)-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

100 мг (0,39 ммоль) 2-(Амінометил)-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону, 76 мг (0,44 ммоль) 6-бромпіримідин-4-аміну і 140 мкл (0,80 ммоль) ДІЕА суспендували в 2 мл трет-бутанолу і одержану суміш перемішували при 80°C впродовж ночі. Після додаткового додавання 76 мг (0,44 ммоль) 6-бромпіримідин-4-аміну і 140 мкл (0,80 ммоль) ДІЕА реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 70 год. Потім розчинники випарювали в вакуумі і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і потім за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Symmetry Prep C₁₈, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 20% В до 20% В за 10 хв.) і одержували 18 мг (вихід 13%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 348 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 6

4-((4-Оксо-3-о-толilл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піколінамід

Суміші 2-(амінометил)-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (102 мг, 0,4 ммоль), 4-бромпіколінамід (105 мг, 0,52 ммоль) і ДІЕА (200 мкл, 1,13 ммоль) в н-бутанолі (2,2 мл) давали реагувати, нагріваючи її мікрохвильовим випромінюванням при 190°C впродовж 22 год. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 7 мг цільової сполуки (4,6%).

МСНР (m/z): 375 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,38 (s, 2 H), 8,01 (d, J = 5,86 Гц, 1 H), 7,90 (m, 1 H), 7,61 - 7,73 (m, 1 H), 7,48 - 7,58 (m, 1 H), 7,39 - 7,48 (m, 1 H), 7,23 - 7,40 (m, 2 H), 7,03 - 7,14 (m, 1 H), 6,93 - 7,04 (m, 1 H), 6,62 (dd, J = 4,30, 2,74 Гц, 1 H), 6,38 - 6,53 (m, 1 H), 3,86 - 3,99 (m, 2 H), 2,08 (s, 3 H)

ПРИКЛАД 7

2-((2-Амінопіридин-4-іламіно)метил)-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

150 мг (0,59 ммоль) 2-(Амінометил)-3-о-толilлпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону, 104 мг (0,60 ммоль) 4-бромпіридин-2-аміну і 105 мкл (0,60 ммоль) ДІЕА розчиняли в 2 мл трет-бутанолу і перемішували при нагріванні мікрохвильовим випромінюванням при 180°C впродовж 5,5 год. Потім розчинник випарювали в вакуумі і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/MeOH/NH₄OH, 100:8:1) і одержували 57 мг (вихід 28%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 347 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,69 (s, 1H), 7,55 – 7,29 (m, 5H), 6,99 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,40 (s, 1H), 3,85 – 3,66 (m, 2H), 2,08 (s, 3H).

ПРИКЛАД 8

2-((9H-Пурин-6-іламіно)метил)-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

100 мг (0,39 ммоль) 2-(Амінометил)-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 86 мг (0,43 ммоль) 6-бром-9H-пурину і 151 мкл (0,87 ммоль) ДІЕА розчиняли в 5 мл трет-бутанолу і перемішували при 80°C впродовж ночі. Потім розчинник випарювали в вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті і промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Розчин сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 42 мг (вихід 29%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,95 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,42 – 7,22 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 4,20 (br s, 2H), 2,19 (s, 3H).

ПРИКЛАД 9

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-il)метил)-3-циклогексилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

2-(Хлорметил)-3-циклогексилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (140 мг, 0,53 ммоль), 9H-пурин-6-амін (91 мг, 0,67 ммоль) і карбонат калію (93 мг, 0,67 ммоль) в атмосфері аргону суспендували в N,N-диметилформаміді і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Наступного дня додавали дихлорметан і одержану тверду речовину відфільтровували. Фільтрат концентрували насуху і одержували 176 мг залишку, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол) і одержували 7 мг цільової сполуки (вихід 3,4%).

МСНР (m/z): 365 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,19 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,46 (br s, 1H), 7,32 (brs, 2H), 6,90 – 6,77 (m, 1H), 6,57 – 6,47 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,86 (s, 1H), 1,63 – 0,96 (m, 10H).

ПРИКЛАД 10

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-il)метил)-5-метил-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

50 мг (0,17 ммоль) 2-(Хлорметил)-5-метил-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 25,8 мг (0,19 ммоль) 9H-пурин-6-аміну і 26,4 мг карбонату калію розчиняли в 2,5 мл ДМФ і перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 год. Потім реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, фільтрували і випарювали насуху. Одержане масло очищали за допомогою флеш-хроматографії (від ДХМ до суміші 5% MeOH/ДХМ) і одержували 52 мг (вихід 77%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 11

2-((9H-Пурин-6-ilтіо)метил)-5-метил-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

До розчину 2-(хлорметил)-5-метил-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (108 мг, 0,38 ммоль) в 7,5 мл N,N-диметилформаміду додавали 9H-пурин-6-тіол (57 мг, 0,37 ммоль) і карбонат калію (52 мг, 0,38 ммоль) і перемішування продовжували при кімнатній температурі впродовж ночі. Наступного дня реакційну суміш концентрували насуху і залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 35 мг цільової сполуки (23%).

МСНР (m/z): 404 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,46 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,24 (m, 3H), 6,42 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 4,38 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

ПРИКЛАД 12

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-il)метил)-6-метил-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

289 мг (1,00 ммоль) 2-(Хлорметил)-6-метил-3-о-толilлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 163 мг (1,21 ммоль) 9H-пурин-6-аміну і 278 мг (2,01 ммоль) карбонату калію розчиняли в 8 мл ДМФ і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок переносили в етилацетат, промивали розсоллом, фільтрували і випарювали насуху. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Symmetry Prep C₁₈, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 40% В до 52% В за 12 хв.) і одержували 116 мг (вихід 29%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,04 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,52 - 7,29 (m, 5H), 7,24 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,04 (d, J = 17,0 Гц, 1H), 4,80 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

ПРИКЛАД 13

2-((9H-Пурин-6-ілтіо)метил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

289 мг (1,00 ммоль) 2-(Хлорметил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 183 мг (1,21 ммоль) 7H-пурин-6-тіолу і 277 мг (2,01 ммоль) карбонату калію розчиняли в 8 мл ДМФ і перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Розчинник видаляли в вакуумі і продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Symmetry Prep C₁₈, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 50% В до 63% В за 13 хв.) і одержували 133 мг (вихід 50%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 404 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,47 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,51 - 7,16 (m, 5H), 6,79 (s, 1H), 4,41 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 4,29 (d, J = 15,2 Гц, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

ПРИКЛАД 14

2-(1-(6-Аміно-9H-пурин-9-іл)етил)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

До розчину 100 мг (0,37 ммоль) 2-(1-хлоретил)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону в 5 мл ДМФ додавали 55 мг (0,41 ммоль) 9H-пурин-6-аміну і 55 мг (0,40 ммоль) карбонату калію. Суміш перемішували при 60°C впродовж ночі. Потім суміш фільтрували через целіт® і концентрували в вакуумі. Одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії (5% MeOH в дихлорметані). Одержували 20 мг (вихід 15%) цільового продукту.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ част./млн 8,27 - 7,80 (m, 2H), 7,82 - 6,88 (d, J = 7,03 Гц, 1H), 6,64 (m, 1H), 5,49 (q, J = 6,25 Гц, 1H), 1,71 (d, J = 5,86 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 15

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

90 мг (0,34 ммоль) (S)-2-(1-Амінопропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 134 мг (0,67 ммоль) 6-бром-9H-пурину і 174 мг (1,35 ммоль) ДІЕА суспендували в 3 мл трет-бутанолу і суміш нагрівали при 100°C впродовж 40 год. Потім розчинник видаляли в вакуумі і залишок переносили в AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (59 мг, вихід 45%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 8,10 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,53-7,34 (m, 4H), 6,93 (dd, 1H), 6,64 - 6,54 (m, 1H), 4,65 (s, 1H), 1,98 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

ПРИКЛАД 16

(S)-2-(1-(6-Амінопіримідин-4-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

100 мг (0,37 ммоль) (S)-2-(1-Амінопропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 130 мг (0,75 ммоль) 6-бромпіримідин-4-аміну і 130 мкл (0,75 ммоль) діізопропілетиламіну суспендували в 2 мл трет-бутанолу і суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 190°C впродовж 3 год. Потім розчинник випарювали і продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Symmetry Prep C₁₈, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 5% В до 45% В за 30 хв.). Одержували 10 мг (вихід 7%) сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 362 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,52 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,67 - 7,38 (m, 5H), 7,04 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,64 - 6,49 (m, 1H), 6,05 (s, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 1,90 - 1,71 (m, 2H), 0,70 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 17

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

60 мг (0,34 ммоль) (S)-2-(1-Амінопропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 76 мг (0,45 ммоль) 6-хлор-9H-пурин-2-аміну і 78 мкл (0,45 ммоль) діізопропілетиламіну суспендували в 2 мл трет-бутанолу і суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 150°C впродовж 1,5 год. Потім розчинник випарювали і продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Symmetry Prep C₁₈, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 10% В до 40% В за 25 хв.). Одержували 12 мг (вихід 13%) сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 402 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,11 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,62 – 7,42 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 1,83 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 18

5 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил

Суспензію 125 мг (0,33 ммоль) (S)-2-(1-амінопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 56 мг (0,36 ммоль) 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (одержували відповідно до методики, що описана в WO2010151735A2) і 170 мкл (0,98 ммоль) діізопропіламіну в 4 мл трет-бутанолу при перемішуванні нагрівали при 120°C впродовж ночі. Потім розчинник видаляли в вакуумі і продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/MeOH/NH₄OH, 100:8:1), потім здійснювали друге очищення за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (58 мг, вихід 45%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 3,5 Гц, 2H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,23 (s, 2H), 6,95 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 6,64 – 6,57 (m, 1H), 4,68 (dd, J = 13,3, 7,3 Гц, 1H), 1,86 (ddt, J = 28,8, 13,9, 7,1 Гц, 2H), 0,75 (t, J = 7,2 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 19

(R)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

25 70 мг (0,26 ммоль) Рацемічного 2-(1-амінопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 106 мг (0,53 ммоль) 6-бром-9H-пурину і 134 мг (1,04 ммоль) ДІЕА суспендували в 4 мл трет-бутанолу і суміш нагрівали при 80°C впродовж 40 год. Потім розчинник видаляли в вакуумі і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 50 мг (вихід 50%) рацемічного 2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону.

30 Два енантіомера розділяли за допомогою хіральної ВЕРХ з використанням колонки Chiralpack IA (5 мкм, 20×250 мм) при елююванні сумішшю гептан/ізопропанол/діетиламін (85/15/0,1) і одержували 15 мг (вихід 15%) цільового енантіомера, що відповідає другому піку, що елюється (ЕН (енантіомерний надлишок) > 99,5%).

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,88 (s, 1H), 8,11 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,62 - 7,56 (m, 1H), 7,56 - 7,41 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 4,2, 1,4 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 4,2, 2,7 Гц, 1H), 4,65 (s, 1H), 1,95 (m, 2H), 0,75 (t, J = 7,0 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 20

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

40 90 мг (0,34 ммоль) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 134 мг (0,67 ммоль) 6-бром-9H-пурину і 174 мкл (1,35 ммоль) діізопропілетиламіну суспендували в 3 мл трет-бутанолу і суміш нагрівали при 100°C впродовж 40 год. Потім розчинник видаляли в вакуумі і залишок переносили в AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (59 мг, вихід 45%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 8,19 – 7,95 (m, 3H), 7,68 – 7,42 (m, 4H), 7,29 (d, J = 17,2 Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 4,2, 2,7 Гц, 1H), 4,95 – 4,69 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 21

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

55 75 мг (0,29 ммоль) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 100 мг (0,59 ммоль) 6-хлор-9H-пурин-2-аміну і 154 мкл (0,88 ммоль) діізопропілетиламіну суспендували в 2 мл 2-пропанолу і суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 170°C впродовж 1 год. Потім розчинник видаляли в вакуумі і залишок переносили в AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об.

мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (26 мг, вихід 23%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 388 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,51 (s, 2H), 7,46 – 7,28 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,57 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 22

(S)-2-(1-(6-Амінопіримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

100 мг (0,39 ммоль) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 136 мг (0,78 ммоль) 6-бромпіримідин-4-аміну і 274 мкл (1,57 ммоль) діізопропілетиламіну суспендували в 2 мл N-метилпіролідону і суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 170°C впродовж 1 год., потім при 180°C впродовж 2 год. і потім при 200°C впродовж 4 год. Потім до реакційної суміші додавали воду і продукт екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промивали водою і розсоллом, сушили над MgSO₄, фільтрували і розчинник випарювали в вакуумі. Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Symmetry Prep C₁₈, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 5% В до 45% В за 30 хв.). Одержували 23 мг (вихід 17%) сполуки у вигляді твердої речовини.

МСНР (m/z): 348 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,80 (s, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 3H), 7,47 – 7,38 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 6,93 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 6,12 (s, 2H), 5,39 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 1,30 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 23

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

35 мг (0,14 ммоль) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 23 мг (0,15 ммоль) 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (одержували відповідно до методики, що описана в WO2010151735A2) і 72 мкл (0,41 ммоль) діізопропілетиламіну нагрівали в трет-бутанолі (2 мл) впродовж 21 год. Потім розчинник видаляли в вакуумі і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (0-10% метанолу в дихлорметані) і одержували 26 мг (вихід 51%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 348 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,76 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,0, 4,6, 2,3 Гц, 1H), 7,38 – 7,26 (m, 3H), 7,20 (s, 2H), 6,95 (dd, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 6,61 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 4,99 – 4,77 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 24

2-(1-(6-Аміно-9H-пурин-9-іл)етил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

340 мг (0,90 ммоль) 2-(1-Йодетил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 194 мг (1,44 ммоль) 9H-пурин-6-аміну і 310 мг (2,24 ммоль) карбонату калію нагрівали в ДМФ (10 мл) при 50°C впродовж ночі. Потім розчинник видаляли в вакуумі і додавали воду до залишку. Осаджувалася біла тверда речовина і суміш перемішували в воді впродовж ночі. Потім тверду речовину відфільтровували і промивали водою і продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/MeOH/NH₄OH, 100:8:1) і одержували 116 мг (вихід 34%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (dd, J = 6,7, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,49 (td, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,30 (tt, J = 7,5, 1,2 Гц, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,09 (td, J = 7,7, 1,4 Гц, 1H), 6,76 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,45 (dd, J = 2,7, 0,7 Гц, 1H), 5,44 (q, J = 6,8 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,68 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 25

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-3-о-толіл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини 2-(хлорметил)-3-о-толіл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (2 мг, 0,006 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 1. Виділення сполуки здійснювали шляхом очищення з використанням картриджа Bond Elut, що містить 5 г діоксиду кремнію, при елююванні сумішшю дихлорметан/метанол і одержували 1 мг (вихід 50%) чистої цільової сполуки.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 26

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) До розчину ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-*d*][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (125 мг, 0,2 ммоль) в 2,5 мл сухого 1,4-діоксану в атмосфері аргону додавали 132 мкл аніліну (1,45 ммоль) і суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. В кінці цього періоду реакційну суміш виливали в 50 мл 4% водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2×40 мл). Органічні шари поєднували і промивали додатковою кількістю 4% водного розчину бікарбонату натрію, водою і розсоллом, і сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували 187 мг твердої речовини, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (гексан/етилацетат). Після очищення одержували 136 мг ди-трет-бутил-9-(2-([2-(анілінокарбоніл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (вихід 91%).

б) До розчину ди-трет-бутил-9-(2-([2-(анілінокарбоніл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (120 мг, 0,2 ммоль) в 1,6 мл сухого 1,4-діоксану в атмосфері аргону додавали 179 мкл оксихлориду фосфору (2 ммоль) в 0,8 мл сухого 1,4-діоксану і суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Потім реакційну суміш концентрували насухо, випарювали з толуолом для видалення слідів кількостей оксихлориду фосфору і залишок суспендували в 1,2 мл 7 н. розчину аміаку в метанолі і реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж ночі. В кінці цього періоду охолоджену реакційну суміш виливали в 25 мл суміші вода/розсіл складу 1/1 і екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічні шари поєднували і промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували 45 мг твердої речовини, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол). Після очищення одержували 14 мг цільової сполуки цього прикладу (вихід 18%).

МСНР (m/z): 393 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,53 - 7,46 (m, 5H), 7,23 (s, 2H), 6,66 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H).

ПРИКЛАД 27

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(3-метоксифеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

а) До розчину ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-*d*][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (110 мг, 0,21 ммоль) в 2 мл сухого 1,4-діоксану в атмосфері аргону додавали 160 мкл 3-метоксіаніліну (1,25 ммоль) і суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж ночі. В кінці цього періоду реакційну суміш виливали в 50 мл 4% водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (2×40 мл). Органічні шари поєднували і промивали додатковою кількістю 4% водного розчину бікарбонату натрію, водою і розсоллом і сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували 280 мг залишку, який очищали з використанням картриджа Bond Elut, що містить 10 г діоксиду кремнію, при елююванні сумішшю гексан/етилацетат. Після очищення одержували 65 мг ди-трет-бутил-9-(2-([2-(3-метоксифенілкарбамоїл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (вихід 42%).

б) До розчину ди-трет-бутил-9-(2-([2-(3-метоксифенілкарбамоїл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (65 мг, 0,09 ммоль) в 1 мл сухого 1,4-діоксану в атмосфері аргону додавали 100 мкл оксихлориду фосфору (1,1 ммоль) в 0,5 мл сухого 1,4-діоксану і суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Потім реакційну суміш концентрували насухо, випарювали з толуолом для видалення слідів кількостей оксихлориду фосфору і залишок суспендували в 1 мл 7 н. розчину аміаку в метанолі і реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж ночі. В кінці цього періоду охолоджену реакційну суміш виливали в 25 мл 4% водного розчину бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом (3×25 мл). Органічні шари поєднували і промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували залишок, який очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол). Після очищення одержували 12 мг цільової сполуки цього прикладу (вихід 30%).

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,02 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 9,1, 7,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 4,99 (d, J = 16,8 Гц, 1H), 3,73 (s, 3H).

ПРИКЛАД 28

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(2,4-дифторфеніл)піроло-[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

а) Гексаметилдисилазид натрію (1М розчин в тетрагідрофурані, 965 мкл, 0,97 ммоль) в атмосфері аргону додавали до розчину 2,4-дифтораніліну (118 мкл, 1,16 ммоль) в 0,5 мл сухого тетрагідрофурану і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хв. В кінці цього періоду суміш поміщали в баню із води з льодом і додавали розчин ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-д][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (100 мг, 0,19 ммоль) в 2 мл тетрагідрофурану і перемішування продовжували при кімнатній температурі впродовж 30 хв. Потім реакційну суміш виливали в 25 мл насиченого водного розчину хлориду амонію і екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Органічні шари поєднували і промивали водою і розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували 145 мг масла, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол). Після очищення одержували 68 мг трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(2,4-дифторфенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (вихід 65%).

б) До розчину трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(2,4-дифторфенілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (60 мг, 0,09 ммоль) в 0,8 мл сухого 1,4-діоксану в атмосфері аргону додавали 85 мкл оксихлориду фосфору (0,93 ммоль) в 0,4 мл сухого 1,4-діоксану і суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Потім реакційну суміш концентрували насуху, випарювали з толуолом для видалення слідів кількостей оксихлориду фосфору і залишок суспендували в 2,4 мл 7 н. розчину аміаку в метанолі і реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж ночі. В кінці цього періоду охолоджену реакційну суміш виливали в 25 мл суміші вода/розсіл складу 1/1 і екстрагували хлороформом (3×25 мл). Органічні шари поєднували і промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували 41 мг твердої речовини, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол). Після очищення одержували 9 мг цільової сполуки цього прикладу (вихід 23%).

МСНР (m/z): 429 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,64 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,04 (dd, J = 16,7 Гц, 2H).

ПРИКЛАД 29

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-бензил-5-хлорпіроло[1,2-f][1,2,4]-триазин-4(3Н)-он

а) До розчину ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-д][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (100 мг, 0,2 ммоль) в 2 мл сухого 1,4-діоксану в атмосфері аргону додавали 127 мкл бензиламіну (1,16 ммоль) і суміш перемішували при 30°C впродовж 2 год. В кінці цього періоду реакційну суміш концентрували насуху при зниженому тиску і залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол). Після очищення одержували 95 мг трет-бутил-9-(2-(2-(бензилкарбамоїл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (вихід 92%).

б) До розчину трет-бутил-9-(2-(2-(бензилкарбамоїл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (95 мг, 0,18 ммоль) в 1,32 мл сухого 1,4-діоксану в атмосфері аргону додавали 165 мкл оксихлориду фосфору (1,8 ммоль) в 0,6 мл сухого 1,4-діоксану і суміш при перемішуванні кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 2 год. Потім реакційну суміш концентрували насуху, випарювали з толуолом для видалення слідів кількостей оксихлориду фосфору і залишок суспендували в 3,8 мл 7 н. розчину аміаку в метанолі і реакційну суміш нагрівали при 60°C впродовж ночі. В кінці цього періоду охолоджену реакційну суміш виливали в 25 мл суміші вода/розсіл складу 1/1 і екстрагували хлороформом (3×25 мл). Органічні шари поєднували і промивали розсоллом, сушили (MgSO₄) і концентрували при зниженому тиску і одержували 57 мг твердої речовини, яку очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%). Після очищення одержували 11 мг цільової сполуки цього прикладу (вихід 15%).

МСНР (m/z): 407 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,49 – 7,28 (m, 5H), 7,25 (s, 2H), 6,64 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,33 (s, 2H).

ПРИКЛАД 30

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

9Н-Пурин-6-амін (85 мг, 0,63 ммоль) і карбонат калію (87 мг, 0,63 ммоль) додавали до розчину 2-(хлорметил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (137 мг, 0,53 ммоль) в 10 мл ДМФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 21 год. Розчинник випарювали насуху і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 10 до 20% MeOH/ДХМ) і одержували 100 мг (вихід 53%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 360 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ 8,05 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,53 (m, 6H), 7,25 (br s, 2H), 5,04 (s, 2H).

ПРИКЛАД 31

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-3-о-толілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

9H-Пурин-6-амін (207 мг, 1,53 ммоль) і карбонат калію (211 мг, 1,53 ммоль) додавали до розчину 2-(хлорметил)-3-о-толілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (350 мг, 1,27 ммоль) в 20 мл ДМФ. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 год. і виливали в воду. Додавали 10% водний розчин гідроксиду натрію до встановлення значення рН розчину, що дорівнює 11, і потім продукт екстрагували дихлорметаном. Поеднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували і розчинник випарювали. Неочищений продукт розтирали з дихлорметаном (5 мл) і метанолом (5 мл) і одержували 130 мг (вихід 27%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 374 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (250 МГц, ДМСО) δ 8,02 (m, 3H), 7,51 (m, 5H), 7,24 (br s, 2H), 5,12 (s, J = 16,0 Гц, 1H), 4,86 (s, J = 16,0 Гц, 1H), 2,13 (s, 3H)

ПРИКЛАД 32

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(піридин-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) До суспензії 4-амінопіридину (164 мг, 1,74 ммоль) в 3,3 мл дихлорметану в інертній атмосфері додавали 2М розчин триметилалюмінію в толуолі (0,87 мл, 1,74 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хв. Потім цю суміш охолоджували в бані із води з льодом і додавали розчин ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4H-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9H-пурин-6-ілімідодикарбонату (150 мг, 0,29 ммоль) в 2,2 мл сухого дихлорметану і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. В кінці цього періоду реакційну суміш охолоджували в бані із води з льодом і додавали 5 мл води, потім 5% водний розчин дигідрату динатрійтартрату. Одержану суміш відразу очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти, від 0 до 100%). Після очищення одержували 139 мг трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(піридин-4-іл)карбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9H-пурин-6-ілкарбамату (вихід 93%).

б) з використанням як вихідної речовини трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(піридин-4-іл)карбамоїл)-1H-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9H-пурин-6-ілкарбамату (131 мг, 0,26 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26b, одержували 4,2 мг (вихід 3,5%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 394 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,61 (dd, J = 4,5, 1,6 Гц, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,59 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 4,5, 1,6 Гц, 2H), 7,18 (s, 2H), 6,64 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,97 (s, 2H).

ПРИКЛАД 33

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4H-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9H-пурин-6-ілімідодикарбонату (131 мг, 0,26 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26a, але при нагріванні реакційної суміші при 80°C впродовж 4 год., одержували 170 мг (вихід 70%) ди-трет-бутил-9-[2-оксо-2-((2-((тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)карбоніл)-1H-пірол-1-іл)аміно)етил]-9H-пурин-6-ілімідодикарбонату.

б) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-[2-оксо-2-((2-((тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)карбоніл)-1H-пірол-1-іл)аміно)етил]-9H-пурин-6-ілімідодикарбонату (131 мг, 0,26 ммоль) та з використанням умов, описаних в прикладі 26b, але виділяючи продукт наступним чином: неочищену суміш концентрували насухо і одержаний залишок осаджували із суміші диметилсульфоксид/4% водний розчин бікарбонату натрію складу 1/1, після фільтрування одержували 43 мг (вихід 36%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,22 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 2H), 6,62 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,08 – 2,99 (m, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 1,35 – 1,26 (m, 2H).

ПРИКЛАД 34

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-метилпіперидин-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4H-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9H-пурин-6-ілімідодикарбонату (150 мг, 0,29 ммоль) і за

експериментальною методикою, що описана в прикладі 26а, але при нагріванні реакційної суміші при 100°C впродовж 4 год., одержували 136 мг (вихід 86%) трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату.

б) з використанням як вихідної речовини трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(1-метилпіперидин-4-ілкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (128 мг, 0,24 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 33b, одержували 21 мг (вихід 21%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,21 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,36 (s, 2H), 6,62 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,90 – 3,67 (m, 1H), 2,74 – 2,54 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,63 – 1,44 (m, 2H), 1,31 – 1,13 (m, 2H).

ПРИКЛАД 35

(S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (23 мг, 0,08 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, одержували 18 мг (вихід 50%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 8,11-8,00 (2s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 – 7,07 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 36

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (23 мг, 0,08 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 13 мг (вихід 36%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78, 7,74 (2s, 1H), 7,73-7,67 (m, 1H), 7,55-7,27 (m, 2H), 7,22 (br s, 2H), 7,17-7,11 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 5,07 – 4,92 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 37

(S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (17 мг, 0,06 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, одержували 18 мг (вихід 71%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 409 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 8,15 – 7,95 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,99 – 6,94 (m, 1H), 6,66 – 6,58 (m, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,7 Гц, 2H).

ПРИКЛАД 38

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (17 мг, 0,06 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 13 мг (вихід 41%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 409 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 7,78 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 2,7, 1,7 Гц, 1H), 7,66 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,99 (dd, J = 4,2, 1,7 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 5,15 – 5,04 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,6 Гц, 2H).

ПРИКЛАД 39

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-метилпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

а) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-*d*][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (150 мг, 0,29 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26а, але з використанням як розчинник тетрагідрофурану і при перемішуванні реакційної суміші при кімнатній температурі впродовж 2 год., одержували 126 мг (вихід 97%) трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(метилкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату.

б) з використанням як вихідної речовини трет-бутил-9-(2-(3-хлор-2-(метилкарбамоїл)-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (125 мг, 0,28 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26b, одержували 46 мг (вихід 48%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 331 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,15 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,42 (d, J = 3 Гц, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,57 (d, J = 3 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,46 (s, 3H).

ПРИКЛАД 40

2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-((1r,4r)-4-аміноциклогексил)-5-хлорпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (150 мг, 0,29 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26а, але при нагріванні реакційної суміші при 50°C впродовж 2 год., одержували 138 мг (вихід 82%) трет-бутил-9-(2-(2-((1r,4r)-4-аміноциклогексилкарбамоїл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату.

б) з використанням як вихідної речовини трет-бутил-9-(2-(2-((1r,4r)-4-аміноциклогексилкарбамоїл)-3-хлор-1Н-пірол-1-іламіно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (130 мг, 0,24 ммоль) та з використанням умов, описаних в прикладі 26b, але виділяючи продукт наступним чином: неочищену суміш концентрували насухо і одержаний залишок очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти, від 0 до 100%), після очищення одержували 14 мг (вихід 13%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 8,20 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,50 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,35 (s, 2H), 6,61 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,40 – 2,37 (m, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 4H), 1,35 – 1,27 (m, 2H), 0,83 – 0,74 (m, 4H).

ПРИКЛАД 41

(R)-2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (150 мг, 0,29 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26а, але при нагріванні реакційної суміші при 40°C впродовж 1,5 год., одержували 138 мг (вихід 78%) трет-бутил-9-(2-([3-хлор-2-((1R)-1-фенілетил)аміно}карбоніл)-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-іл]карбамату.

б) Розчин бромиду (37 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметані (100 мкл) в атмосфері азоту по краплях додавали до розчину трифенілфосфіну (63 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметані (1 мл). Розчин перемішували впродовж 30 хв. і додавали триетиламін (78 мкл, 0,56 ммоль) і трет-бутил-9-(2-([3-хлор-2-((1R)-1-фенілетил)аміно}карбоніл)-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-іл]карбамат (100 мг, 0,19 ммоль). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником впродовж 1,5 год і реакцію зупиняли 10% водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу відокремлювали, сушили (сульфат натрію) і концентрували і одержували масло, яке обробляли в герметичній посудині при 60°C за допомогою 6 мл 7М метанольного розчину аміаку. Потім розчинник випаровували і одержували 66 мг (вихід 34%, чистота 48%) трет-бутил-9-([5-хлор-4-оксо-3-((1R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-іл]метил)-9Н-пурин-6-іл]карбамату.

с) трет-Бутил-9-([5-хлор-4-оксо-3-((1R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-іл]метил)-9Н-пурин-6-іл]карбамат (66 мг, чистота 48%, 0,061 ммоль) розчиняли в 4 мл 4М розчин хлориду водню в діоксані і нагрівали при 45°C впродовж 1 год. Потім неочищену суміш концентрували насухо і одержаний залишок очищали за допомогою флеш-хроматографії на діоксиді кремнію (дихлорметан/метанол). Після очищення одержували 22 мг цільової сполуки цього прикладу (вихід 85%).

МСНР (m/z): 421 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,40 – 7,21 (m, 7H), 6,58 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,58 (m, 2H), 1,81 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 42

(S)-2-((6-Аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (150 мг, 0,29 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26а, але при нагріванні реакційної суміші при 40°C впродовж 1,5 год., одержували 132 мг (вихід 75%) трет-бутил-9-(2-([3-хлор-2-(((1S)-1-фенілетил)аміно}карбоніл)-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-іл]карбамату.

б) з використанням як вихідної речовини трет-бутил-9-(2-([3-хлор-2-(((1S)-1-фенілетил)аміно}карбоніл)-1Н-пірол-1-іл]аміно)-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-іл]карбамату (132 мг,

0,24 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 41b, одержували 132 мг (вихід 55%, чистота 52%) трет-бутил-[9-({5-хлор-4-оксо-3-[(1S)-1-фенілетил]-3,4-дигідропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-іл)метил)-9H-пурин-6-іл]карбамату.

с) з використанням як вихідної речовини трет-бутил-[9-({5-хлор-4-оксо-3-[(1S)-1-фенілетил]-3,4-дигідропіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-2-іл)метил)-9H-пурин-6-іл]карбамату (132 мг, чистота 52%, 0,13 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 41с, одержували 48 мг цільової сполуки цього прикладу (вихід 87%).

МСНР (m/z): 421 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,47 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,39 – 7,20 (m, 7H), 6,59 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,53 (m, 2H), 1,81 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 43

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ондигідрохлориду (60 мг, 0,13 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 8 мг (вихід 9%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 374 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,47 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 7,83 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,21 (bs, 2H), 7,01 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,65 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 5,10 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,7 Гц, 4H).

ПРИКЛАД 44

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

45 мг (0,16 ммоль) (S)-3-Феніл-2-(піролідин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 35 мг (0,17 ммоль) 6-бром-9H-пурину і 25 мкл (0,17 ммоль) дізопропілетиламіну перемішували в трет-бутанолі (5 мл) при 80°C впродовж ночі. Потім розчинник видаляли в вакуумі і залишок переносили в AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (22 мг, вихід 80%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 45

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (53 мг, вихід 58%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,83 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,17 (m, 5H), 6,99 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,89 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 1,36 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 46

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (53 мг, вихід 58%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,95 (s, 1H), 8,19 – 8,02 (m, 3H), 7,78 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,85 (m, 1H), 1,47 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 47

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (67 мг, вихід 59%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,81 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,40 – 7,12 (m, 6H), 6,91 (s, 1H), 4,97 – 4,85 (m, 1H), 1,38 (d, 3H).

ПРИКЛАД 48

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (42 мг, вихід 60%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 423 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,94 (s, 1H), 8,20 – 7,99 (m, 2H), 7,86 – 6,80 (m, 9H), 4,86 (s, 1H), 1,46 (d, 3H).

ПРИКЛАД 49

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (80 мг, 0,31 ммоль), 6-бром-9H-пурин (125 мг, 0,63 ммоль) і ДІПЕА (діізопропілетиламін, 162 мкл, 1,25 ммоль) перемішували в трет-бутанолі при 100°C впродовж 24 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані. Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 47 мг (вихід 40%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 374 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (s, 1H), 8,13 – 8,00 (m, 1H), 7,70 – 7,42 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 4,83 (q, 1H), 1,47 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 50

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Одержували відповідно до експериментальної методики, що описана в прикладі 48, із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (70 мг, 0,27 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (51 мг, 0,33 ммоль). Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 43 мг (вихід 42%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 374 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 4,90 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

ПРИКЛАД 51

2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

2-(1-Аміно-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (70 мг, 0,22 ммоль), 6-бром-9H-пурин (86 мг, 0,43 ммоль) і ДІЕА (151 мкл, 0,87 ммоль) перемішували в трет-бутанолі при 100°C впродовж 16 год. Додавали надлишок, 150 мкл, ДІЕА і суміш перемішували при 100°C впродовж ще 24 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/MeOH/NH₄OH, 100:8:1) і одержували 24 мг (вихід 25%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,02 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H).

ПРИКЛАД 52

4-Аміно-6-(3,3,3-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил

2-(1-Аміно-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (70 мг, 0,22 ммоль), 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (67 мг, 0,43 ммоль) і ДІЕА (151 мкл, 0,87 ммоль) перемішували в трет-бутанолі при 100°C впродовж 16 год. Додавали надлишок, 150 мкл, ДІЕА і суміш перемішували при 100°C впродовж ще 24 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 5% MeOH/ДХМ) і одержували 40 мг (вихід 42%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,94 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 2H), 7,38 (ddd, 4H), 6,97 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 5,22 (dd, 1H), 3,09 – 2,91 (m, 2H).

ПРИКЛАД 53

(S)-4-Аміно-6-(2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

(S)-3-Феніл-2-(піролідин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (50 мг, 0,18 ммоль), 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (61 мг, 0,40 ммоль) і ДІЕА (150 мкл, 0,86 ммоль) перемішували в трет-бутанолі при 120°C впродовж 16 год. Додавали надлишок, 50 мг, 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу і суміш перемішували при 100°C впродовж ще 24 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані. Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 3% MeOH/ДХМ) і одержували 30 мг (вихід 41%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 399 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,03 (s, 1H), 7,69 – 7,46 (m, 6H), 7,28 (s, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 2,26 – 2,08 (m, 3H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 2H).

ПРИКЛАД 54

(S)-3-Феніл-2-(1-(піразоло[1,5-a]піримідин-7-іламіно)етил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
Цільову сполуку (38 мг, вихід 35%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 22) і 7-хлорпіразоло[1,5-a]піримідину (препарат 89) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26.

МСНР (m/z): 372 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,45 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 12,8, 7,2 Гц, 2H), 6,97 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 6,87 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 6,63 (dd, J = 4,1, 2,8 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 5,59 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,62 – 4,47 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 55

2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (36 мг, вихід 52%) одержували із 2-(хлорметил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і аденіну за експериментальною методикою, що описана в прикладі 1.

МСНР (m/z): 409 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,04 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 – 7,42 (m, 5H), 7,35 – 7,11 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 5,03 (s, 2H).

ПРИКЛАД 56

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(S)-3-Феніл-2-(піролідин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (70 мг, 0,25 ммоль), 6-бром-9H-пурин-2-амін (169 мг, 1,00 ммоль) і ДІЕА (174 мкл, 1,00 ммоль) перемішували в трет-бутанолі при нагріванні мікрохвильовим випромінюванням при 150°C впродовж 1,5 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані. Органічний розчин промивали розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 104 мг (вихід 100%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 57

(S)-2-(1-(4,6-Діаміно-1,3,5-триазин-2-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (26 мг, вихід 24%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 22) і 6-хлор-1,3,5-триазин-2,4-діаміну (купували у фірми Aldrich) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26.

МСНР (m/z): 364 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,65 – 7,57 (m, 2H), 7,45 (m, 4H), 6,91 (dd, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,56 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 5,99 (br s, 4H), 4,48 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 58

(S)-2-((6-Аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-9-((5-хлор-4-оксо-4Н-піроло[1,2-d][1,3,4]оксадіазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (150 мг, 0,29 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26а, але при нагріванні реакційної суміші при 30°C впродовж 2 год., одержували 188 мг (вихід 81%) ди-трет-бутил-[9-(2-((3-хлор-2-((1S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)аміно)карбоніл)-1Н-пірол-1-іл)аміно}-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату.

б) з використанням як вихідної речовини ди-трет-бутил-[9-(2-((3-хлор-2-((1S)-1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)аміно)карбоніл)-1Н-пірол-1-іл)аміно}-2-оксоетил)-9Н-пурин-6-ілімідодикарбонату (185 мг, 0,28 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 41b, одержували 232 мг (вихід 47%, чистота 31%) (S)-трет-бутил-9-((5-хлор-3-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату.

с) з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-9-((5-хлор-3-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метил)-9Н-пурин-6-ілкарбамату (232 мг, чистота 31%, 0,13 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 41с, одержували 44 мг цільової сполуки цього прикладу (вихід 75%).

МСНР (m/z): 440 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,41 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,80 – 7,63 (m, 1H), 7,61 – 7,45 (m, 2H), 7,30 (s, 2H), 6,59 (d, 1H), 5,91 – 5,44 (m, 3H), 1,85 (d, 3H).

ПРИКЛАД 59

(S)-2-(1-(2-Аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (11 мг, вихід 20%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-хлор-9Н-пурин-2-аміну за експериментальною методикою, що описана в прикладі 21.

МСНР (m/z): 424 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,04 (d, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,67 – 7,65 (m, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 2H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 6,99 – 6,93 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 5,57 (s, 2H), 4,95 – 4,85 (m, 1H), 1,43 (d, 3H).

ПРИКЛАД 60

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (35 мг, вихід 74%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 398 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 3H), 7,24 (br s, 1H), 7,21 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,91 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 61

(S)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (35 мг, вихід 74%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 6-бром-9Н-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 398 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,83 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,64 – 7,45 (m, 3H), 7,42 – 7,29 (m, 1H), 7,18 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 4,92 – 4,74 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 62

(R)-2-(1-(9Н-Пурин-6-іламіно)-2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (25 мг, вихід 50%) одержували із (R)-2-(1-аміно-2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9Н-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 389 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,98 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,52 – 7,21 (m, 6H), 6,92 (dd, 1H), 6,56 (dd, 1H), 5,04 (t, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 3,86 (td, 1H), 3,69 (td, 1H).

ПРИКЛАД 63

(R)-4-Аміно-6-(2-гідроксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (20 мг, вихід 39%) одержували із (R)-2-(1-аміно-2-гідроксietил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 389 (M+1)⁺.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,82 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,50 – 7,24 (m, 8H), 6,93 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 3,79 (dt, 1H), 3,55 (dt, 1H).

ПРИКЛАД 64

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

10 (S)-2-(1-Аміноетил)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (80 мг, 0,31 ммоль), 6-хлор-9H-пурин-2-амін (106 мг, 0,63 ммоль) і ДІЕА (109 мкл, 0,63 ммоль) перемішували в 1-бутанолі (2 мл) при нагріванні мікрохвильовим випромінюванням при 150°C впродовж 2 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/MeOH/NH₄OH, 100:8:1) і одержували 25 мг (вихід 20%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 389 (M+1)⁺.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,10 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,75 – 7,27 (m, 7H), 5,59 (s, 2H), 4,71 (s, 1H), 2,48 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

ПРИКЛАД 65

20 (S)-2-(1-(7H-Піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (17 мг, вихід 13%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 22) і 4-хлорпіроло[2,3-D]піримідину (купували у фірми Alfa Aesar) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26.

25 МСНР (m/z): 372 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,53 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (br s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,57 – 7,46 (m, 3H), 7,34 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,95 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 6,59 (dd, J = 4,9, 2,1 Гц, 2H), 4,93 – 4,69 (m, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 66

30 (S)-4-Аміно-6-(метил(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (24 мг, вихід 22%) одержували із (S)-2-(1-(метиламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

35 МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,74 (dd, J = 2,6, 1,7 Гц, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 6,9, 1,1 Гц, 1H), 7,35 (td, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 4H), 6,97 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,64 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 5,79 (q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,02 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 67

40 (S)-2-(1-(Метил(9H-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (35 мг, вихід 32%) одержували із (S)-2-(1-(метиламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

45 МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 68

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

100 мг (0,37 ммоль) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 148 мг (0,74 ммоль) 6-бром-9H-пурину і 260 мкл (1,49 ммоль) діізопропілетиламіну нагрівали в трет-бутанолі (2 мл) при 100°C впродовж 16 год. Потім розчинник видаляли в вакуумі і неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від дихлорметану до суміші дихлорметан/MeOH/NH₄OH, 100:8:1) і одержували 94 мг (вихід 65%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,48 (t, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,39 (d, 1H), 4,88 – 4,73 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,43 (d, 3H).

ПРИКЛАД 69

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

60 Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 68, із (S)-2-(1-аміноетил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,37 ммоль) і

4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (115 мг, 0,74 ммоль). Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 5% MeOH/ДХМ) і одержували 94 мг (вихід 65%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

5 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,02 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (dd, 2H), 7,54 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,32 (t, 1H), 6,96 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 5,22 (s, 1H), 3,17 – 2,97 (m, 2H).

ПРИКЛАД 70

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

10 Цільову сполуку (35 мг, вихід 68%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

15 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,92 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 – 7,98 (m, 2H), 7,49 (m, 2H), 7,41 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 1H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,87 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,94 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,47 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 71

(S)-4-Аміно-6-(1-(7-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

20 Цільову сполуку (35 мг, вихід 68%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 2H), 7,27 (m, 5H), 6,88 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 1H), 2,47 (s, 3H).

ПРИКЛАД 72

(S)-2-(4,4-Дифтор-1-(9H-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

30 Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 68, із (S)-2-(4,4-дифторпіролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,32 ммоль) і 6-бром-9H-пурину (126 мг, 0,63 ммоль). Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від ДХМ до суміші ДХМ/MeOH/NH₄OH, 100:8:1) і одержували 109 мг (вихід 85%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 435 (M+1)⁺.

35 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (суміш 2 конформаційних ізомерів) 13,18 (s, 1H), 8,40 – 8,01 (m, 3H), 7,80 – 7,36 (m, 5H), 6,99 – 6,82 (m, 1H), 6,58 – 6,38 (m, 1H), 5,02 – 3,98 (m, 3H), 3,11 – 2,85 (m, 2H).

ПРИКЛАД 73

(S)-4-Аміно-6-(4,4-дифтор-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

40 Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 68, із (S)-2-(4,4-дифторпіролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,32 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (59 мг, 0,38 ммоль). Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 7% MeOH/ДХМ) і одержували 57 мг (вихід 42%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 435 (M+1)⁺.

45 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (s, 1H), 7,80 – 7,40 (m, 7H), 6,95 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 – 4,21 (m, 2H), 3,01 – 2,74 (m, 1H), 2,48 – 2,40 (m, 1H).

ПРИКЛАД 74

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

50 Цільову сполуку (136 мг, вихід 47%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник n-бутанолу.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

55 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,83 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,59 – 7,11 (m, 6H), 6,83 (d, 1H), 4,91 – 4,77 (m, 1H), 1,45 (d, 3H).

ПРИКЛАД 75

(S)-4-Аміно-6-(1-(6-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (241 мг, вихід 75%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за

експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 – 7,09 (m, 7H), 6,85 (d, 1H), 4,95 – 4,83 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

ПРИКЛАД 76

2-((S)-1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-((S)-1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (238 мг, вихід 64%) одержували із 2-((S)-1-аміноетил)-3-((S)-1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,98 (s, 1H), 8,45 – 8,03 (m, 3H), 8,13 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,48 – 7,01 (m, 5H), 6,74 (dd, 1H), 5,95 – 5,55 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 1,72 – 1,42 (m, 3H).

ПРИКЛАД 77

4-Аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (247 мг, вихід 70%) одержували із 2-((S)-1-аміноетил)-3-((S)-1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,18 – 7,88 (m, 2H), 7,60 (dd, 1H), 7,46 – 7,00 (m, 7H), 6,77 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,83 – 5,59 (m, 1H), 5,59 – 5,25 (m, 1H), 1,87 (d, 3H), 1,67 – 1,37 (m, 3H).

ПРИКЛАД 78

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(2,6-диметилфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (27 мг, вихід 22%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(2,6-диметилфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 130°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,87 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,27 – 7,10 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 7,01 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,09 – 4,97 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,38 (d, 3H).

ПРИКЛАД 79

(S)-2-((9H-Пурин-6-іламіно)метил)-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (116 мг, вихід 41%) одержували із (S)-2-(амінометил)-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 80°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,95 (s, 1H), 8,38 – 7,94 (m, 3H), 7,54 (dd, 1H), 7,44 – 7,06 (m, 5H), 6,77 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 5,99 – 5,53 (m, 1H), 4,90 – 4,80 (bm, 2H), 1,86 (d, 3H).

ПРИКЛАД 80

(S)-4-Аміно-6-((4-оксо-3-(1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (107 мг, вихід 38%) одержували із (S)-2-(амінометил)-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 50°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,00 (s, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,47 – 7,18 (m, 7H), 6,79 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 5,83 – 5,49 (bm, 1H), 4,81 – 4,46 (bm, 2H), 1,85 (d, 3H).

ПРИКЛАД 81

(S)-2-(1-(5-Фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (10 мг, вихід 13%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 22) і 4-хлор-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (купували у фірми Matrix Scientific) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26.

МСНР (m/z): 390 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,39 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,14 (td, J = 7,8, 0,8 Гц, 1H), 7,06 (t, J = 2,4 Гц, 1H), 6,94 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 4,2, 2,7 Гц, 1H), 4,97 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 1,45 (d, J = 6,7 Гц, 3H)

5 ПРИКЛАД 82

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(2,6-диметилфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
Цільову сполуку (25 мг, вихід 20%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(2,6-диметилфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 130°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 401 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,68 (s, 1H), 8,16 – 7,80 (m, 3H), 7,77 (dd, 1H), 7,24 – 7,11 (m, 1H), 7,09 – 6,96 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,60 – 6,48 (m, 1H), 5,19 – 5,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,45 (d, 3H).

15 ПРИКЛАД 83

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (24 мг, вихід 42%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 5H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 1,50 (d, 3H).

25 ПРИКЛАД 84

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (17 мг, вихід 35%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 391 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,73 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98 (br s, 1H), 7,57 - 7,41 (m, 5H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,52 (m, 1H), 5,18 (s, 1H), 1,50 (d, 3H).

35 ПРИКЛАД 85

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (84 мг, вихід 54%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 434 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,31 – 7,18 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,10 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 6,6 Гц, 3H)

45 ПРИКЛАД 86

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

75 мг (0,26 ммоль) (S)-2-(1-Аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)імідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону, 52 мг (0,33 ммоль) 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу і 134 мкл (0,77 ммоль) діізопропілетиламіну в трет-бутанолі (3 мл) нагрівали при 120°C впродовж 48 год. Розчинник видаляли в вакуумі і залишок розчиняли в дихлорметані. Органічний розчин промивали водою і розсоллом, сушили і розчинник видаляли при зниженому тиску. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 30 мг (вихід 28%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,19 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 5,09 (m, 1H), 1,43 (d, 3H).

55 ПРИКЛАД 87

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (31 мг, вихід 20%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-5-карбонітрилу і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 434 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (br s, 1H), 8,14 (m, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,92 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,23 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,13 (t, J = 9,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 5,20 – 4,97 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,1 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 88

4-Аміно-6-((1S)-1-(5-(1,2-дигідроксietил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-

f)[1,2,4]тріазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (14 мг, вихід 10%) одержували із 2-((S)-1-аміноетил)-5-(1,2-дигідроксietил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 433 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (d, 1H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,52 – 7,16 (m, 7H), 6,66 – 6,57 (m, 1H), 5,18 – 5,04 (m, 2H), 4,93 – 4,81 (m, 1H), 4,69 – 4,60 (m, 1H), 1,34 (d, 3H).

ПРИКЛАД 89

(S)-4-аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-

f)[1,2,4]тріазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (60 мг, вихід 68%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 477 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,91 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,30 (br s, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 5,10 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 90

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-

f)[1,2,4]тріазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (58 мг, вихід 65%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 477 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,95 (br s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,87 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,11 (t, J = 8,9 Гц, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 5,25 – 4,96 (m, 1H), 1,50 (d, J = 6,2 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 91

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(гідроксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (5 мг, вихід 44%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(гідроксиметил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 403 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,08 (s, 1H), 7,64 – 7,53 (m, 3H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,76 (d, 1H), 5,50 (br s, 2H), 5,11 – 4,98 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 1,42 (d, 3H).

ПРИКЛАД 92

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-

f)[1,2,4]тріазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (17 мг, вихід 16%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону (препарат 22) і 6-хлор-5-(трифторметил)піримідин-4-аміну (одержували, як описано в WO2005047279) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26.

МСНР (m/z): 416 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (s, 1H), 7,68 – 7,62 (m, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 6,94 (dd, J = 4,2, 1,6 Гц, 1H), 6,74 (br s, 2H), 6,65 (dd, J = 6,8, 1,7 Гц, 1H), 6,60 (dd, J = 4,2, 2,7 Гц, 1H), 5,02 – 4,85 (m, 1H), 1,35 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 93

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-5-карбонітрил

До розчину (S)-2-(1-аміноетил)-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-5-карбонітрилу (39 мг, 0,06 ммоль) в бутан-1-олі (1,5 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (9 мг, 0,06 ммоль) і DIEA (73 мкл, 0,42 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж ночі. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (3 мг, 6%).

МСНР (m/z): 413 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 94

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (95 мг, вихід 64%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,94 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,09 – 7,95 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,16 – 6,96 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 5,18 – 4,99 (m, 1H), 1,50 (d, 3H).

ПРИКЛАД 95

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)імідазо[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-он

Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 86, із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)імідазо[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону (67 мг, 0,23 ммоль) і 6-бром-9H-пурину (100 мг, 0,50 ммоль). Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 28 мг (вихід 30%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 410 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,91 (s, 1H), 8,36 – 6,86 (m, 7H), 5,07 (s, 1H), 1,51 (d, 3H).

ПРИКЛАД 96

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (111 мг, вихід 74%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,39 – 7,14 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,16 – 5,03 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

ПРИКЛАД 97

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (44 мг, вихід 28%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-ону і 6-хлор-9H-пурин-2-аміну за експериментальною методикою, що описана в прикладі 21, але при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 474 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,07 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,59 (br s, 2H), 4,99 – 4,81 (m, 1H), 1,44 (d, 3H).

ПРИКЛАД 98

(S)-2-(1-(2-Аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (45 мг, вихід 35%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-5-карбонітрилу і 6-хлор-9H-пурин-2-аміну за експериментальною методикою, що описана в прикладі 21.

МСНР (m/z): 449 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,07 (br s, 1H), 7,87 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (d, J = 7,7 Гц, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 3H), 5,60 (bs, 2H), 4,88 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 99

2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-2,2,2-трифторетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]тріазин-4(3H)-он

3-Феніл-2-(2,2,2-трифтор-1-(9-(4-метоксибензил)-9H-пурин-6-іламіно)етил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (138 мг, 0,25 ммоль) розчиняли в трифтороцтовій кислоті (2 мл). Розчин перемішували при 60°C впродовж ночі і при 80°C впродовж 4 год. Леткі речовини видаляли при зниженому тиску і залишок піддавали розподілу між етилацетатом і розведеним водним розчином карбонату калію. Органічний шар промивали водою і розсолон, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли в вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 17 мг (вихід 16%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 427 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,01 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,92 – 7,73 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,14 – 6,83 (m, 3H), 6,69 (dd, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,07 (s, 1H).

ПРИКЛАД 100

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 68, із (S)-2-(1-аміноетил)-3-бензилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (одержували як побічний продукт при одержанні препарату 22) (30 мг, 0,11 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (34 мг, 0,22 ммоль). Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 19 мг (вихід 44%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 387 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,38 (d, 3H), 7,26 (s, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,15 (m, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,13 (p, 1H), 4,20 (s, 2H), 1,52 (d, 3H).

ПРИКЛАД 101

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
Цільову сполуку (20 мг, вихід 37%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 5,6-дифторпіримідин-4-аміну за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 24 год.

МСНР (m/z): 366 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,70 – 7,29 (m, 7H), 7,18 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,36 (br s, 2H), 4,71 – 4,55 (m, 1H), 1,36 (d, 3H).

ПРИКЛАД 102

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (11 мг, вихід 33%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 5,6-дифторпіримідин-4-аміну за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 6 год.

МСНР (m/z): 452 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (t, 2H), 7,23 – 7,16 (m, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 1H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 1H), 5,00 – 4,90 (m, 1H), 4,74 (br s, 2H), 1,48 (d, 3H).

ПРИКЛАД 103

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)пропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (84 мг, вихід 54%) одержували із (S)-2-(1-амінопропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 448 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,93 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 2H), 7,25 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,91 (m, 1H), 2,07 – 1,89 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 0,84 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 104

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 68, із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-

карбонітрилу (100 мг, 0,29 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (54 мг, 0,35 ммоль). Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 91 мг (вихід 68%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 467 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,97 (d, 1H), 7,83 – 7,69 (m, 2H), 7,56 – 7,48 (m, 2H), 7,39 – 7,19 (m, 3H), 5,23 – 5,02 (m, 2H), 1,39 (d, 3H).

ПРИКЛАД 105

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (49 мг, вихід 69%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 5,6-дифторпіримідин-4-аміну за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 72 год.

МСНР (m/z): 427 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (s, 1H), 7,59 – 7,40 (m, 2H), 7,34 – 7,02 (m, 4H), 6,43 (br s, 2H), 4,92 – 4,74 (m, 1H), 1,41 (d, 3H).

ПРИКЛАД 106

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (12 мг, вихід 16%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу (препарат 47) і 6-хлор-5-(трифторметил)піримідин-4-аміну (одержували, як описано в WO2005047279) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,85 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,0 Гц, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,20 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 6,76 (br s, 2H), 6,62 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 5,03 – 4,89 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 107

(R)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)-2-гідроксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 86, із (R)-2-(1-аміно-2-гідроксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу (71 мг, 0,21 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (40 мг, 0,26 ммоль). Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10% MeOH/ДХМ) і одержували 32 мг (вихід 33%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 450 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,92 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 – 7,51 (m, 1H), 7,46 – 7,28 (m, 4H), 7,24 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,04 – 4,90 (m, 2H), 3,94 – 3,80 (m, 1H), 3,70 – 3,54 (m, 1H).

ПРИКЛАД 108

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-карбамоїлпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід

Суспензію 30 мг (0,07 ммоль) (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу (приклад 85) в сірчаній кислоті (2 мл) нагрівали при 60°C впродовж 2 год. Реакційну суміш повільно виливали в суміш води з льодом, нейтралізували 2 н. водним розчином NaHCO₃ і екстрагували етилацетатом. Потім органічний шар промивали розсоллом, сушили над сульфатом магнію і концентрували. Одержували цільову сполуку у вигляді білої твердої речовини (29 мг, вихід 88%).

МСНР (m/z): 470 (M+1)⁺.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,43 – 7,36 (m, 3H), 7,33 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,95 – 4,76 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 109

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід

Цільову сполуку (25 мг, вихід 49%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксаміду і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 452 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,16 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,60 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,30 (br s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,10 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 1,41 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

5 ПРИКЛАД 110

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (6 мг, вихід 36%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 446 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 111

2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил - перший діастереоізомер

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній в прикладі 93, із 2-((S)-1-аміноетил)-4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу (118 мг, 0,23 ммоль). Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється першим) (64 мг, 68%)

20 МСНР (m/z): 406 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 0,88 - 1,03 (m, 1 H) 1,46 (d, 3 H) 1,52 - 1,64 (m, 1 H) 1,67 - 1,86 (m, 1 H) 2,55 - 2,78 (m, 1 H) 2,57 - 2,75 (m, 1 H) 3,09 - 3,30 (m, 1 H) 3,60 - 3,78 (m, 1 H) 3,87 (d, 1 H) 4,10 - 4,31 (m, 1 H) 5,64 - 5,92 (m, 1 H) 7,05 - 7,22 (m, 1 H) 7,40 (m, 1H) 7,80 (d, 1 H) 8,00 (m, 1H) 8,17 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H)

25 ПРИКЛАД 112

(R)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-гідроксietiламіно)піримідин-5-карбонітрил

Одержували із (R)-2-(1-аміно-2-гідроксietiл)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (61 мг, 0,16 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (30 мг, 0,19 ммоль) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 86, але при нагріванні при 120°C впродовж тільки 16 год. Продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 8 мг (вихід 10%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

35 МСНР (m/z): 493 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,87 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,48 – 7,25 (m, 5H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,05 – 4,84 (m, 2H), 4,00 – 3,79 (m, 2H), 3,72 – 3,52 (m, 1H).

ПРИКЛАД 113

40 (S)-2-(1-(2-Аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (22 мг, вихід 33%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-хлор-5-фторпіримідин-2-аміну (купували у фірми Ark Pharm) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

45 МСНР (m/z): 427 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,91 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,29 (tt, J = 9,3, 2,3 Гц, 1H), 7,22 (m, 2H), 5,87 (s, 2H), 4,76 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 114

50 (S)-2-(1-(2-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (34 мг, вихід 50%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 2-аміно-4-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

55 МСНР (m/z): 427 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,12 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,97 (br s, 1H), 5,05 (p, J = 6,5 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 115

((S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(2H-тетразол-5-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

В герметизованому реакторі 40 мг (0,1 ммоль, приклад 87) (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 31 мг (0,15 ммоль) азидотриметилстанану в толуолі (2 мл) перемішували при 100°C впродовж 3 днів. Потім розчинник видаляли в вакуумі і залишок переносили в AcOEt, промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з нормальною фазою (ДХМ-AcOEt, 0-100% з використанням 40 ОК) і одержували цільову сполуку (19 мг, вихід 43%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 477(M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ част./млн 1,53 (d, J = 6,64 Гц, 3H), 5,13 (q, 1H), 6,98-7,15 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,89-8,27 (m, 4H), 12,94 (s, 1H)

ПРИКЛАД 116

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (120 мг, вихід 34%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-((5-метилізоксазол-3-іл)метил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 59) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 392 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,73 (m, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,47 - 5,33 (m, 3H), 2,39 (d, 3H), 1,53 (d, 3H).

ПРИКЛАД 117

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-7-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 112, із 14,5 мг (0,04 ммоль) (S)-2-(1-аміноетил)-3-феніл-7-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-онгідрохлориду і 7 мг (0,05 ммоль) 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу. Продукт очищали спочатку за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10% MeOH/ДХМ) і потім за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Waters XBridge C18 OBD, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 80% В до 100% В за 10 хв.) і одержували 10 мг (вихід 56%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 118

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбонітрил

Одержували за експериментальною методикою, що описана в прикладі 112, із (S)-2-(1-аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбонітрилу (27 мг, 0,10 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (33 мг, 0,21 ммоль). Продукт очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (колонка Waters SymmetryPrep C18, суміш елюентів А/В, градієнтний режим, від 45% В до 75% В за 20 хв.) і одержували 15 мг (вихід 39%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 398 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 119

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (9 мг, вихід 10%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 508 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 0,7 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 6,84 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 5,68 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 5,26 (dq, J = 13,8, 7,0 Гц, 1H), 3,81 (d, J = 3,0 Гц, 3H), 1,58 (s, 4H), 1,43 (d, J = 6,9 Гц, 2H).

ПРИКЛАД 120

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (26 мг, 0,08 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 12 мг (вихід 34%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 491 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 1,44 (d, J = 7,03 Гц, 3 H) 5,04 (q, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 5,73 (d, J = 7,82 Гц, 1 H) 7,31 (d, J = 3,13 Гц, 1 H) 7,33 - 7,39 (m, J = 2,74 Гц, 2 H) 7,43 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,47 - 7,63 (m, 4 H) 7,77 - 7,89 (m, J = 3,13 Гц, 1 H) 8,11 (s, 1 H)

5 ПРИКЛАД 121

(S)-2-(1-(2,6-Діаміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (20 мг, вихід 29%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 2,4-діаміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 449 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,94 (dd, J = 2,9, 1,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 7,10 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,28 (s, 2H), 5,05 - 4,89 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

15 ПРИКЛАД 122

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(морфолінометил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Форміат цільової сполуки (63 мг, вихід 53%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-(морфолінометил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23.

МСНР (m/z): 472 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,21 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,42 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 7,28 (m, 4H), 6,56 (s, 1H), 4,96 - 4,79 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,39 (s, 4H), 1,36 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

25 ПРИКЛАД 123

2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (27 мг, вихід 9%) одержували із 2-((S)-1-аміноетил)-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 426 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,62 (d, J = 26,3 Гц, 2H), 5,36 (s, 2H), 2,01 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,60 (d, J = 6,2 Гц, 7H).

35 ПРИКЛАД 124

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (60 мг, вихід 28%) одержували із (S)-4-аміно-6-(1-(3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (290 мг, 0,6 ммоль) шляхом нагрівання з ТФК (трифтороцтова кислота, 1,40 мл, 18,17 ммоль) в дихлорметані (15 мл) і додаткового очищення.

МСНР (m/z): 363 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 13,02 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (bs, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,50 (bs, 1H), 7,30 (bs, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 5,10 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

45 ПРИКЛАД 125

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

а) 45 мг (0,1 ммоль) (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу (приклад 87), 14 мг (0,21 ммоль) гідроксиламінгідрохлориду і 28 мг (0,21 ммоль) карбонату калію в етанолі (2 мл) перемішували при 80°C впродовж 48 год. Потім осад відфільтровували, промивали етанолом і діетиловим ефіром і одержували (S,Z)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-N'-гідроксі-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксимідамід (70 мг, вихід >100%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 467 (M+1)⁺.

б) В реакторі високого тиску 70 мг (0,1 ммоль) (S,Z)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-N'-гідроксі-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксимідаміду в оцтовій кислоті (0,5 мл) охолоджували до 0°C. Потім додавали 507 мкл оцтового ангідриду (5,37 ммоль) і неочищену речовину нагрівали при 90°C впродовж 2 год. і одержували ацетиловану цільову сполуку. Розчинник видаляли і додавали метанол (2 мл) і 4M розчин HCl в діоксані (2 мл) і одержану суміш нагрівали при 70°C впродовж 5 год. Розчинник видаляли в вакуумі і

залишок безпосередньо очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти, від 0 до 100%) і одержували (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (10 мг, вихід 13%).

5 МСНР (m/z): 491 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ част./млн 1,25 (s, 3 H) 1,59 (d, J = 6,25 Гц, 3 H) 5,06 - 5,35 (m, 1 H) 6,44 (s, 1 H) 6,88 - 6,99 (m, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 1 H) 7,28 - 7,44 (m, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 12,22 - 12,76 (m, 1 H)

ПРИКЛАД 126

10 4-Аміно-6-((1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил - перший діастереоізомер

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній в прикладі 93, із 2-((S)-1-аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (158 мг, 0,20 ммоль). Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється першим) (36 мг, 41%)

МСНР (m/z): 449 (M+1)⁺.

20 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 0,82 (d, 1 H) 1,45 (d, 3 H) 1,50 - 1,64 (m, 1 H) 1,66 - 1,81 (m, 1 H) 2,60 - 2,77 (m, 1 H) 3,02 - 3,23 (m, 2 H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 3,76 - 3,94 (m, 1 H) 4,11 - 4,30 (m, 1 H) 5,69 - 5,90 (m, 1 H) 6,95 (d, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,74 (d, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,12 - 8,23 (m, 1 H) 8,37 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 127

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

25 Цільову сполуку (9 мг, вихід 12%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 377 (M+1)⁺.

30 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 2,6, 1,7 Гц, 1H), 7,04 (dd, J = 4,3, 1,7 Гц, 1H), 6,49 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,93 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,52 (s, 2H), 5,19 (dq, J = 13,7, 6,8 Гц, 1H), 3,58 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 128

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонова кислота

35 а) (S)-2-(1-Аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонова кислота

Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонової кислоти (26 мг, 0,07 ммоль, препарат 103) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 28 мг (вихід 99%) цільової сполуки у вигляді її дигідрохлориду, який використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 299 (M+1)⁺.

б) (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонова кислота

45 Форміат цільової сполуки (21 мг, вихід 67%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонової кислоти (приклад 128а) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (td, J = 7,7, 1,6 Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,27 (br s, 2H), 7,18 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,95 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 129

2-((S)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил - другий діастереоізомер

55 Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній в прикладі 93, із 2-((S)-1-аміноетил)-4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу (118 мг, 0,23 ммоль). Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється другим) (3 мг, 3%)

МСНР (m/z): 406 (M+1)⁺.

60 ПРИКЛАД 130

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (39 мг, вихід 39%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-

бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 100°C впродовж 5 год.

МСНР (m/z): 392 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,53 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,82 – 7,57 (m, 3H), 7,26 (br s, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,71 – 6,61 (dd, 1H), 5,13 – 4,95 (m, 1H), 1,39 (d, 3H).

ПРИКЛАД 131

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1H-піразол-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (8 мг, вихід 10%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(1H-піразол-3-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 363 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (s, 1H), 7,69 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 2,7, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 4,4, 1,7 Гц, 1H), 6,58 (dd, J = 4,4, 2,7 Гц, 1H), 6,45 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 5,90 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,23 (dq, J = 13,6, 6,8 Гц, 1H), 3,56 – 3,42 (m, 1H), 2,62 (s, 1H), 1,49 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 132

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піримідин-5-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (4 мг, вихід 14%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(піримідин-5-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-

бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 375 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 133

4-Аміно-6-((1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил - другий діастереоізомер

Одержували з використанням методики, що аналогічна описаній в прикладі 93, із 2-((S)-1-аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (158 мг, 0,20 ммоль). Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється другим) (10 мг, 11%)

МСНР (m/z): 449 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,46 (d, 3H) 1,55 - 1,77 (m, 1H) 1,83 - 2,03 (m, 1H) 2,33 (d, 1H) 2,53 - 2,79 (m, 2H) 3,01 - 3,25 (m, 1H) 3,55 - 3,78 (m, 1H) 3,80 - 4,02 (m, 1H) 4,24 (t, 1H) 5,58 - 5,87 (m, 1H) 6,95 (d, 1H) 7,37 (s, 2H) 7,74 (d, 1H) 7,95 (d, 1H) 8,05 - 8,21 (m, 1H)

ПРИКЛАД 134

(S)-2,4-Діаміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (17 мг, вихід 33%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 22) і 2,4-діаміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20.

МСНР (m/z): 388 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,67 (dd, J = 2,6, 1,7 Гц, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 6,99 – 6,90 (m, 2H), 6,60 (dd, J = 4,3, 2,7 Гц, 1H), 6,49 (br s, 2H), 6,20 (bs, 2H), 4,80 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 1,31 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 135

(S)-4-(1-(3-((1H-Піразол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)-6-амінопіримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (8 мг, вихід 10%) одержували із (S)-3-((1H-піразол-3-іл)метил)-2-(1-аміноетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 377 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,22 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,34 (dt, J = 16,1, 8,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 4,4, 2,6 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 5,82 (dq, J =

13,4, 6,7 Гц, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,49 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 5,34 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 136

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

До розчину (S)-2-(1-аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,38 ммоль, препарат 133) в бутан-1-олі (4 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (61 мг, 0,39 ммоль) і ДІЕА (200 мкл, 1,14 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж 8 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (70 мг, вихід 48%).

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,38 - 1,44 (m, 1 H) 1,62 - 1,75 (m, 1 H) 2,62 - 2,84 (m, 2 H) 3,03 - 3,17 (m, 1 H) 3,23 - 3,30 (m, 1 H) 3,71 - 3,83 (m, 1 H) 3,83 - 3,95 (m, 2 H) 5,81 (q, 1 H) 6,49 - 6,63 (m, 1 H) 6,79 - 6,91 (m, 1 H) 7,31 - 7,54 (s, 2 H) 7,52 - 7,66 (m, 1 H) 8,08 - 8,24 (m, 2 H)

ПРИКЛАД 137

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

До розчину (S)-2-(1-аміноетил)-3-(2,2,2-трифторетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,38 ммоль, препарат 134) в бутан-1-олі (4 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (60 мг, 0,38 ммоль) і ДІЕА (200 мкл, 1,14 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж 8 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (81 мг, вихід 56%).

МСНР (m/z): 379 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,52 (d, 3 H) 4,45 - 4,65 (m, 1 H) 5,05 - 5,25 (m, 1 H) 5,53 (q, 1 H) 6,64 (dd, 1 H) 7,03 (dd, 1 H) 7,34 - 7,56 (m, 2 H) 7,67 - 7,82 (m, 1 H) 7,95 (d, 1 H) 8,11 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 138

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-циклобутил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

До розчину (S)-2-(1-аміноетил)-3-циклобутилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (107 мг, 0,38 ммоль, препарат 135) в бутан-1-олі (4 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (59 мг, 0,38 ммоль) і ДІЕА (466 мкл, 2,68 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж 12 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (70 мг, вихід 53%).

МСНР (m/z): 351 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,26 - 1,56 (m, 4 H) 1,66 - 1,95 (m, 2 H) 1,97 - 2,22 (m, 1 H) 2,82 - 3,05 (m, 1 H) 3,04 - 3,22 (m, 1 H) 4,28 - 4,64 (m, 1 H) 5,56 - 5,79 (m, 1 H) 6,54 (dd, 1 H) 6,86 (dd, 1 H) 7,39 (s, 2 H) 7,46 - 7,64 (m, 1 H) 7,99 (d, 1 H) 8,15 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 139

(S)-2-Аміно-4-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (29 мг, вихід 35%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 22) і 2-аміно-4-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (препарат 97) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 26.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (s, 1H), 7,73 – 7,64 (m, 2H), 7,48 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 6,97 (m, 2H), 6,76 (br s, 1H), 6,65 – 6,58 (m, 1H), 5,03 – 4,76 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 140

4-Аміно-6-(1-(5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (78 мг, 0,16 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 27 мг (вихід 36%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 453 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 1,63 (s, 3H) 3,85 (s, 3H) 4,94 - 5,10 (m, 1 H) 5,37 (s, 2 H) 5,78 (d, J = 7,82 Гц, 1 H) 6,74 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,34 (d, J = 7,82 Гц, 1 H) 7,38 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H) 7,49 - 7,64 (m, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,35 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 141

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-циклопропіл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

До розчину (S)-2-(1-аміноетил)-3-циклопропілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (311 мг, 1,28 ммоль, препарат 136) в бутан-1-олі (11,5 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (198 мг, 1,28 ммоль) і ДІЕА (1,5 мл, 8,61 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж 6 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (246 мг, вихід 57%).

МСНР (m/z): 337 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 0,75 - 1,06 (m, 3 H) 1,07 - 1,22 (m, 1 H) 2,70 - 2,84 (m, 1 H) 5,63 - 6,06 (m, 1 H) 6,51 (dd, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 7,33 (s, 2 H) 7,45 - 7,58 (m, 1 H) 7,81 (d, 1 H) 8,07 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 142

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

а) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-бромпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

837 мг (2,34 ммоль) (S)-трет-Бутил-1-(5-бром-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (одержували як побічний продукт при одержанні препарату 45b) в 4М розчині хлористоводневої кислоти в діоксані перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 год. Леткі речовини видаляли в вакуумі і залишок піддавали розподілу між етилацетатом і розведеним водним розчином карбонату калію. Органічні шари промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник видаляли.

МСНР (m/z): 258 (M+1)⁺.

б) (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Одержували із (S)-2-(1-Аміноетил)-5-бромпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (570 мг, 2,22 ммоль) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу (377 мг, 2,44 ммоль) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 68, при температурі, що дорівнює 120°C. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10% MeOH/ДХМ) і одержували 563 мг (вихід 68%) цільової сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 376 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,79 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,49 – 7,18 (m, 3H), 6,66 (d, 1H), 5,17 – 5,02 (m, 1H), 1,51 (d, 3H).

ПРИКЛАД 143

4-Аміно-6-((1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил - перший діастереоізомер

До розчину 2-((S)-1-аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,38 ммоль) в бутан-1-олі (4 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (60 мг, 0,38 ммоль) і ДІЕА (200 мкл, 1,14 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж 12 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється першим) (34 мг, 23%).

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 0,77 - 0,94 (m, 1 H) 1,06 - 1,20 (m, 1 H) 1,46 (d, 3 H) 1,52 - 1,62 (m, 1 H) 1,70 - 1,82 (m, 1 H) 2,66 (d, 1 H) 3,07 - 3,24 (m, 1 H) 3,68 (d, 1 H) 3,71 - 3,91 (m, 1 H) 4,17 - 4,34 (m, 1 H) 5,65 - 5,86 (m, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,84 (dd, 1 H) 7,41 (s, 2 H) 7,52 - 7,64 (m, 1 H) 8,06 - 8,22 (m, 2 H)

ПРИКЛАД 144

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-5-бром-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (213 мг, 0,58 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 203 мг (вихід 78%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 451, 453 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 1H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,27 – 7,17 (br s, 2H), 6,76 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,85 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 1,35 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 145

2-((3-Йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-іламіно)метил)-5-метил-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

До розчину 317 мг (1,10 ммоль) 2-(хлорметил)-5-метил-3-о-толілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону в ДМФ (10 мл) додавали 3-йод-1H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-амін (316 мг, 1,21

ммоль) і карбонат калію (167 мг, 1,21 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 год. і розчинник видаляли в вакуумі. Залишок піддавали розподілу між водою і дихлорметаном і органічний шар промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і розчинник випарювали. Продукт очищали спочатку за допомогою флеш-хроматографії (від 0 до 10% MeOH/ДХМ) і потім за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували 30 мг (вихід 6%) цільової сполуки, якою був другорядний ізомер, що містився в реакційній суміші.

МСНР (m/z): 513 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 146

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (15 мг, вихід 10%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,59 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,71 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,12 (m, 3H), 5,16 – 4,93 (m, 1H), 1,40 (d, 3H).

ПРИКЛАД 147

4-Аміно-6-((1S)-1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил - другий діастереоізомер

До розчину 2-((S)-1-аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,38 ммоль) в бутан-1-олі (4 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (60 мг, 0,38 ммоль) і ДІЕА (200 мкл, 1,14 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж 12 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється другим) (14 мг, 10%).

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,47 (d, 3 H) 1,60 - 1,79 (m, 1 H) 1,81 - 1,97 (m, 1 H) 2,66 (d, 1 H) 3,06 - 3,21 (m, 2 H) 3,56 - 3,72 (m, 2 H) 3,73 - 3,91 (m, 1 H) 4,17 - 4,34 (m, 1 H) 5,60 - 5,81 (m, 1 H) 6,56 (dd, 1 H) 6,84 (d, 1 H) 7,36 (s, 2 H) 7,60 (s, 1 H) 8,02 - 8,20 (m, 2 H)

ПРИКЛАД 148

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

В атмосфері аргону 40 мг (0,09 ммоль) (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу, 33 мг (0,17 ммоль, приклад 144) 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу, 6 мг (0,01 ммоль) тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) і 136 мкл 2M розчину карбонату натрію в воді перемішували в диметилформаміді (1 мл) при 120°C впродовж ночі. Неочищену речовину фільтрували через целіт, промиваючи етилацетатом. Потім органічну фазу промивали водою і розсолем, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію С-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти, від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (10 мг, вихід 27%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 439 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 1,41 (d, J = 6,64 Гц, 3 H) 2,00 (s, 1 H) 4,95 - 5,08 (m, 1 H) 5,47 (s, 2 H) 5,83 (d, J = 8,21 Гц, 1 H) 6,74 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,33 (d, J = 7,42 Гц, 1 H) 7,39 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,42 - 7,48 (m, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 3 H) 8,07 (s, 1 H) 8,23 (s, 2 H)

ПРИКЛАД 149

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(ізоксазол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

До розчину (S)-2-(1-аміноетил)-3-(ізоксазол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (188 мг, 0,77 ммоль) в бутан-1-олі (7 мл) додавали 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрил (118 мг, 0,77 ммоль) і ДІЕА (0,94 мл, 5,37 ммоль). Суміш перемішували при 120°C впродовж 8 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (82 мг, 29%).

МСНР (m/z): 364 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,43 (d, 3 H) 4,98 - 5,24 (m, 1 H) 6,58 - 6,83 (m, 2 H) 7,07 (dd, 1 H) 7,26 (s, 2 H) 7,67 - 7,85 (m, 2 H) 7,93 (s, 1 H) 8,98 (d, 1 H)

ПРИКЛАД 150

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-N,N-диметил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід

Цільову сполуку (24 мг, вихід 72%) одержували із (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонової кислоти (30 мг, 0,07 ммоль, приклад 128) і диметиламіну (2М розчин в метанолі, 0,09 ммоль) за експериментальною методикою, що описана для препарату 20а.

МСНР (m/z): 444 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,64 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,19 (br s, 2H), 6,63 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 5,02 - 4,83 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 151

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (50 мг, вихід 33%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 377 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (s, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,54 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,25 (dq, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,49 - 1,46 (m, 3H).

ПРИКЛАД 152

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-N-пропіл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід

Цільову сполуку (24 мг, вихід 72%) одержували із (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонової кислоти (30 мг, 0,07 ммоль, приклад 128) і пропан-1-аміну (7 мкл, 0,09 ммоль) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 150.

МСНР (m/z): 458 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,87 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,60 - 7,55 (m, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 1H), 7,42 - 7,38 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,22 (br s, 2H), 7,12 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,90 (p, J = 6,6 Гц, 1H), 3,21 (q, J = 6,5 Гц, 2H), 1,46 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,39 (d, J = 6,7 Гц, 3H) 0,84 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 153

2-((S)-1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он - перший діастереоізомер

До розчину 2-((S)-1-аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (89 мг, 0,34 ммоль) в трет-бутанолі (4 мл) додавали 6-бром-9H-пурин (68 мг, 0,34 ммоль) і ДІЕА (415 мкл, 2,38 ммоль). Суміш перемішували при 80°C впродовж 18 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється першим) (37 мг, 29%).

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 0,92 - 1,06 (m, 1 H) 1,15 - 1,30 (m, 1 H) 1,57 (d, 3 H) 1,60 - 1,75 (m, 1 H) 2,96 - 3,15 (m, 2 H) 3,49 - 3,66 (m, 1 H) 3,75 - 3,91 (m, 1 H) 3,93 - 4,11 (m, 1 H) 4,23 (d, 1 H) 5,75 - 5,97 (m, 1 H) 6,41 - 6,62 (m, 1 H) 6,83 (dd, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 8,28 - 8,49 (m, 1 H)

ПРИКЛАД 154

2-((S)-1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он - другий діастереоізомер

До розчину 2-((S)-1-аміноетил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (89 мг, 0,34 ммоль) в трет-бутанолі (4 мл) додавали 6-бром-9H-пурин (68 мг, 0,34 ммоль) і ДІЕА (415 мкл, 2,38 ммоль). Суміш перемішували при 80°C впродовж 18 год. Суміш концентрували в вакуумі і очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою. Одержували цільову сполуку (діастереоізомер, що елюється другим) (13 мг, 10%).

МСНР (m/z): 381 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ част./млн 1,34 - 1,75 (m, 4 H) 1,81 - 1,99 (m, 1 H) 2,22 - 2,39 (m, 1 H) 2,58 - 2,79 (m, 1 H) 2,86 - 3,17 (m, 2 H) 3,47 - 3,68 (m, 1 H) 4,00 - 4,33 (m, 2 H) 5,65 - 5,89 (m, 1 H) 6,54 (dd, 1 H) 6,75-6,85 (m, 1H) 7,57 (s, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,20 - 8,42 (m, 2 H)

ПРИКЛАД 155

(S)-4-Аміно-6-(3-гідроксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (92 мг, вихід 61%) одержували із (S)-2-(1-аміно-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 403 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,84 (s, 1H), 7,74 – 7,57 (m, 2H), 7,53 – 7,32 (m, 5H), 7,24 (br s, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 4,92 – 4,79 (m, 1H), 4,53 (t, 1H), 3,46 – 3,34 (m, 2H), 2,12 – 1,99 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H).

ПРИКЛАД 156

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (28 мг, вихід 18%) одержували із (S)-2-(1-аміно-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 403 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,89 (s, 1H), 8,22 – 8,04 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,55 – 7,13 (m, 5H), 6,93 (dd, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,00 – 4,78 (m, 1H), 4,51 (t, 1H), 3,49 – 3,34 (m, 2H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,06 – 1,93 (m, 1H).

ПРИКЛАД 157

(R)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)-2-гідроксіетиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (9,2 мг) одержували як побічний продукт в ході синтезу сполуки прикладу 112.

МСНР (m/z): 425 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 158

4-Аміно-6-((4-оксо-3-о-толіл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (34 мг, вихід 45%) одержували із 2-(амінометил)-3-о-толілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (препарат 9) і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 373 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,49 - 7,34 (m, 4H), 7,20 (d, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,66 - 6,53 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,23 (ddd, 2H), 2,21 (s, 3H).

ПРИКЛАД 159

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-гідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-5-(2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (35 мг, 0,08 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 12 мг (вихід 32%) цільової сполуки цього прикладу.

МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 1,40 (d, J = 7,03 Гц, 3 H) 3,16 (t, J = 6,06 Гц, 2 H) 3,87 (t, J = 5,86 Гц, 2 H) 4,97 - 5,12 (m, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 5,77 (d, J = 8,21 Гц, 1 H) 6,44 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,44 (d, J = 7,03 Гц, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 3 H) 8,08 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 160

(S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (41 мг, вихід 25%) одержували із (S)-2-(1-аміно-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 464 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,89 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,39 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,04 – 4,95 (m, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,46 – 3,37 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H).

ПРИКЛАД 161

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (2 мг, вихід 3%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 417 (M+1)⁺.

ПРИКЛАД 162

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-метилоксазол-5-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (18 мг, вихід 34%) одержували із (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (52 мг, 0,12 ммоль, приклад 144) і 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)оксазолу (48 мг, 0,23 ммоль) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 148.

МСНР (m/z): 454 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 1,43 (d, J = 6,64 Гц, 3 H) 2,50 (s, 3 H) 4,98 - 5,08 (m, 1 H) 5,35 (s, 2 H) 5,75 (d, J = 8,21 Гц, 1 H) 6,86 (d, J = 3,13 Гц, 1 H) 7,34 (d, J = 7,42 Гц, 1 H) 7,39 (d, J = 3,13 Гц, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H) 7,52 - 7,64 (m, 3 H) 7,85 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 163

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(2-метоксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

З використанням як вихідної речовини (S)-2-(1-аміноетил)-5-(2-метоксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (40 мг, 0,10 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, одержували 8 мг (вихід 18%) цільової сполуки.

МСНР (m/z): 431 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 1,40 (d, J = 7,03 Гц, 3 H) 3,19 (t, J = 6,64 Гц, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,66 (t, J = 6,64 Гц, 2 H) 4,99 - 5,08 (m, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 5,80 (d, J = 7,82 Гц, 1 H) 6,46 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 8,07 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 164

(S)-Пропіл-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилат

До розчину (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонової кислоти (55 мг, 0,08 ммоль, приклад 128) в ДМФ (2 мл) додавали карбонат калію (22 мг, 0,16 ммоль) і 1-бромпропан (14,4 мкл, 0,16 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж ночі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти, від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (15 мг, вихід 40%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ част./млн 0,90 - 1,03 (m, 3 H) 1,41 (d, J = 6,64 Гц, 3 H) 1,71 - 1,80 (m, 2 H) 4,24 (t, J = 6,84 Гц, 2 H) 4,95 - 5,09 (m, 1 H) 5,38 (s, 2 H) 5,72 (d, J = 7,82 Гц, 1 H) 7,04 (d, J = 3,13 Гц, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,43 - 7,60 (m, 4 H) 8,08 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 165

(S)-4-Аміно-6-(3-гідроксі-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (16 мг, вихід 27%) одержували із (S)-2-(1-аміно-3-гідроксипропіл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 327 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 11,68 (s, 1H), 8,88 (br s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,86 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 5,26 - 5,17 (m, 1H), 4,77 (t, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 2H).

ПРИКЛАД 166

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)-3-гідроксипропіл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (11 мг, вихід 18%) одержували із (S)-2-(1-аміно-3-гідроксипропіл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 327 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,94 (s, 1H), 11,93 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 6,82 (dd, 1H), 6,49 (dd, 1H), 5,50 – 5,24 (m, 1H), 4,71 (t, 1H), 3,63 – 3,46 (m, 2H), 2,19 – 2,04 (m, 2H).

ПРИКЛАД 167

(S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-3-гідроксипропіламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (131 мг, вихід 33%) одержували із (S)-2-(1-аміно-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 507 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,86 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,41 – 7,23 (m, 3H), 7,15 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,07 – 4,93 (m, 1H), 4,49 (t, 1H), 3,48 – 3,37 (m, 2H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H).

ПРИКЛАД 168

(S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (21 мг, вихід 16%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 442 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,22 – 8,09 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 7,20 (br s, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,28 – 5,15 (m, 1H), 1,42 (d, 3H).

ПРИКЛАД 169

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

а) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-бром-3-(3-(трифторметил)феніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини ((S)-трет-бутил-1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (200 мг, 0,40 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 230 мг (вихід 99%) цільової сполуки у вигляді її гідрохлориду, який використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 401, 403 (M+1)⁺.

б) (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (21 мг, вихід 67%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-бром-3-(3-(трифторметил)феніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

МСНР (m/z): 519, 521 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 8,05 (s, 0,5H), 7,87 (d, J = 7,6 Гц, 0,5H), 7,79 (t, J = 3,3 Гц, 1H), 7,62 (m, 4,5H), 7,49 (t, J = 7,8 Гц, 0,5H), 7,17 (br s, 2H), 6,79 (dd, J = 3,4, 1,9 Гц, 1H), 5,08 – 4,88 (m, 1H), 1,36 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 170

(S)-2-(2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)етилацетат

Суміш (S)-4-аміно-6-(1-(5-(2-гідроксіетил)-4-оксо-3-феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (11 мг, 0,03 ммоль, приклад 159) в оцтовій кислоті нагрівали при 100°C впродовж ночі. Видалення розчинника давало цільову сполуку у вигляді твердої речовини (13 мг, вихід 100%).

МСНР (m/z): 459 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ част./млн 1,41 (d, 3 H) 2,01 (s, 3 H) 3,25 (t, J = 6,64 Гц, 2 H) 4,31 (t, J = 6,84 Гц, 2 H) 5,07 (d, J = 6,25 Гц, 1 H) 5,45 (s, 2 H) 5,80 (d, J = 8,21 Гц, 1 H) 6,43 (d, J = 2,74 Гц, 1 H) 7,28 – 7,35 (m, 2 H) 7,42 (d, J = 5,86 Гц, 1 H) 7,47 – 7,61 (m, 3 H) 8,08 (s, 1 H)

ПРИКЛАД 171

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (7 мг, вихід 5%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурину за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 110°C впродовж 15 год.

5 МСНР (m/z): 442 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,87 (s, 1H), 8,14 – 7,97 (m, 3H), 7,88 (br s, 2H), 7,82 – 7,74 (dd, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 5,26 – 5,13 (m, 1H), 1,52 (d, 3H).

ПРИКЛАД 172

10 2-((2S,4R)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іл)-4-гідроксипіролідин-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

2-((2S,4R)-1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іл)-4-(бензилокси)піролідин-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил (20 мг, 0,04 ммоль) розчиняли в метанолі (2 мл) і додавали 10 крапель концентрованою оцтової кислоти. Цю суміш гідрували в апараті H-Cube (1 мл/хв., 30°C, заповнений за допомогою H₂) з використанням як каталізатор 10% Pd/C. Потім розчинник видаляли в вакуумі і продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters®, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти [0,1% об./об. мурашиної кислоти як буферна добавка], від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (7 мг, вихід 42%) у вигляді білої твердої речовини.

20 МСНР (m/z): 476 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,06 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,26 - 7,24 (m, 1H), 7,06 (ddd, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 2H), 5,48 (s, 2H), 4,95 (t, 1H), 4,84 - 4,73 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 2,26 (ddd, 1H), 2,18 (ddd, 1H).

ПРИКЛАД 173

25 4-Аміно-6-((2S,4R)-2-(5-(амінометил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку одержували і виділяли як побічний продукт реакції, описаній в прикладі 172.

МСНР (m/z): 480 (M+1)⁺.

30 ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,02 (t, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,46 (d, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,94 (t, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,33 (dd, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,28 - 2,20 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 2H).

ПРИКЛАД 174

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

35 В герметизованій пробірці суміш (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (50 мг, 0,11 ммоль, приклад 144), 4-метил-1H-імідазолу (14 мг, 0,17 ммоль), L-проліну (3 мг, 0,03 ммоль), йодиду міді (2 мг, 0,01 ммоль) і K₃PO₄ (59 мг, 0,28 ммоль) в ДМСО (2 мл) нагрівали при 140°C впродовж ночі. Додавали такі ж кількості 4-метил-1H-імідазолу, L-проліну, йодиду міді і K₃PO₄ і суміш перемішували при 140°C впродовж ночі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії з оберненою фазою (діоксид кремнію C-18, що випускається фірмою Waters, вода/ацетонітрил-метанол 1:1 як елюенти, від 0 до 100%) і одержували цільову сполуку (10 мг, вихід 20%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 453 (M+1)⁺.

45 ПРИКЛАД 175

(S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

а) (S)-2-(1-Аміноетил)-5-бром-3-(3-метоксифеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

50 Цю сполуку одержували з використанням як вихідної речовини (S)-трет-бутил-1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етилкарбамату (453 мг, 0,98 ммоль) і за експериментальною методикою, що описана для препарату 46с; одержували 414 мг (вихід 99%) цільової сполуки у вигляді її гідрохлориду, який використовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

МСНР (m/z): 363, 365 (M+1)⁺.

55 б) (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (178 мг, вихід 75%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-5-бром-3-(3-метоксифеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

60 МСНР (m/z): 481, 483 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,79 (s, 0,5H), 7,77 – 7,70 (m, 1,5H), 7,59 (m, 1H), 7,32 (t, J = 8,1 Гц, 0,5H), 7,25 – 7,13 (m, 2,5H), 7,05 (d, J = 7,8 Гц, 0,5H), 6,88 (m, 2,5H), 6,75 (s, 1H), 5,05 – 4,86 (m, 1H), 3,75 (s, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H), 1,36 (t, J = 6,5 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 176

- 5 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (85 мг, вихід 71%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

- 10 МСНР (m/z): 466 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 8,07 (s, 0,5H), 7,95 (dd, J = 2,9, 2,2 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 7,6 Гц, 0,5H), 7,76 – 7,64 (m, 3H), 7,60 (m, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 1H), 7,24 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,22 (br s, 2H), 5,08 – 4,90 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 177

- 15 (S)-4-Аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

- 20 До суміші (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (100 мг, 0,21 ммоль, приклад 175) і безводного ДХМ (5 мл) при 0°C по краплях додавали 1М розчин триброміду бору в ДХМ (623 мкл, 0,62 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додавали етилацетат і органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Одержували цільову сполуку (91 мг, вихід 90%) у вигляді бежевої твердої речовини.

МСНР (m/z): 467, 469 (M+1)⁺.

- 25 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 9,67 (2s, 1H), 7,85 (2s, 1H), 7,69 (2d, J = 5,6, 1H), 7,59 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 7,23 (t, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,19 (br s, 2H), 7,07 (t, J = 8,0 Гц, 0,5H), 6,86 (m, 1H), 6,81 – 6,67 (m, 3H), 4,96 – 4,75 (2q, J = 6,5 Гц, 1H), 1,36 (2d, J = 6,5 Гц, 3H)

ПРИКЛАД 178

- 30 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

- 35 До суміші (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (50 мг, 0,10 ммоль, приклад 175) і триетиламіну (0,30 ммоль) в MeOH (10 мл), додавали Pd/C (10%) і реакційну суміш гідрували при тиску, що дорівнює 4 фунт-сила/дюйм², впродовж 2 год. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували. Додавали етилацетат і органічну фазу промивали водою і розсоллом, сушили над сульфатом магнію і розчинник випарювали. Одержували цільову сполуку (30 мг, вихід 71%) у вигляді білої твердої речовини.

МСНР (m/z): 403 (M+1)⁺.

- 40 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 7,77 (2s, 1H), 7,69 (dd, J = 4,5, 3,1 Гц, 1H), 7,65 (dd, J = 9,5, 7,3 Гц, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,23 – 7,12 (m, 3H), 7,04 (d, J = 7,6 Гц, 0,5H), 6,95 (dd, J = 4,2, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,65 – 6,59 (m, 1H), 5,09 – 4,94 (m, 1H), 3,71 (2sd, 3H), 1,39 (2d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 179

- 45 (S)-4-Аміно-6-(1-(3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (35 мг, вихід 82%) одержували із (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (приклад 177) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 178.

МСНР (m/z): 389 (M+1)⁺.

- 50 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 9,66 (2s, 1H), 7,84 (2s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8,0 Гц, 0,5H), 7,18 (br s, 2H), 7,07 (t, J = 8,0 Гц, 0,5H), 6,93 (dd, J = 4,3, 1,6 Гц, 1H), 6,86 (m, 0,5H), 6,82 (dt, J = 7,5, 2,0 Гц, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,69 (m, 0,5H), 6,59 (2t, J = 4,4 Гц, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 0,5H), 4,92 – 4,85 (m, 0,5H), 1,38 (2d, J = 6,6 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 180

- 55 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (177 мг, вихід 87%) одержували із (S)-2-(1-аміноетил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 18.

- 60 МСНР (m/z): 428 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 7,89 (2d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,77 (2s, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,35 (m, 0,5H), 7,28 – 7,17 (m, 3,5H), 7,12 – 7,06 (m, 0,5H), 6,90 (m, 2,5H), 5,03 (2q, J = 6,6 Гц, 1H), 3,71 (2s, 3H), 1,39 (2d, J = 6,2 Гц, 3H).

ПРИКЛАД 181

5 4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)циклопропіламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (73 мг, вихід 36%) одержували із 2-(1-аміноциклопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 4-аміно-6-хлорпіримідин-5-карбонітрилу за експериментальною методикою, що описана в прикладі 23, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,99 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,59 – 7,45 (m, 3H), 7,39 – 7,15 (m, 4H), 6,90 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 5,38 (dd, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 2H), 1,15 – 1,03 (m, 2H).

ПРИКЛАД 182

15 2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)циклопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

Цільову сполуку (18 мг, вихід 9%) одержували із 2-(1-аміноциклопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону і 6-бром-9H-пурина за експериментальною методикою, що описана в прикладі 20, але з використанням як розчинник н-бутанолу і при нагріванні реакційної суміші при 120°C впродовж 15 год.

МСНР (m/z): 385 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 12,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 – 7,31 (m, 3H), 7,20 – 7,02 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,60 (dd, 1H), 5,91 (dd, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 2H), 1,16 – 1,05 (m, 2H).

ПРИКЛАД 183

25 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (35 мг, вихід 82%) одержували із (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрилу (приклад 169) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 178.

МСНР (m/z): 441 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 8,06 (s, 0,5H), 7,88 (d, J = 7,8 Гц, 0,5H), 7,76 (m, 1H), 7,71 – 7,55 (m, 4,5H), 7,48 (t, J = 7,9 Гц, 0,5H), 7,20 (br s, 2H), 6,98 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 5,09 – 5,02 (p, J = 6,6 Гц, 0,5H), 4,99 (p, J = 6,6 Гц, 0,5H), 1,42 – 1,33 (m, 3H).

ПРИКЛАД 184

35 (S)-2-(1-(6-Аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил

Цільову сполуку (25 мг, вихід 17%) одержували із (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрилу (приклад 180) за експериментальною методикою, що описана в прикладі 177.

МСНР (m/z): 414 (M+1)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО, суміш ізомерів складу 1/1) δ 9,73 (2s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,64 – 7,54 (m, 1H), 7,29 – 7,06 (m, 4H), 6,91 (m, 1H), 6,85 – 6,69 (m, 2H), 5,05 – 4,84 (m, 1H), 1,39 (m, 3H).

За методикою, аналогічною описаній вище, одержували наступні сполуки:

ПРИКЛАД 185

45 (S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)етил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

ПРИКЛАД 186

(S)-2-(1-(9H-Пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

ПРИКЛАД 187

50 (S)-4-Аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил

ЛІТЕРАТУРА

1.- Tehrani, A. K.; Borremans D.; De Kimpe N. Tetrahedron 1999, 55, 4133-4152

2.- Ohta, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F., Iwao, M. J. Org. Chem. 2009, 74, 8143–8153

3.- Leroy, J.; Porthiel, E.; Bondon, A. Tetrahedron 2002, 58, 6713-6722

55 ФАРМАКОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ

Дослідження інгібування ферментів PI3K α, β, δ і γ

Здатність сполук інгібувати PI3Kα (PI3Ka), PI3Kβ (PI3Kb), PI3Kδ (PI3Kd) і PI3Kγ (PI3Kg) вивчали з використанням дослідження PI3K за допомогою HTRF™ без використання клітин (Millipore, ref. #33-017). Всі реагенти, необхідні для проведення реакцій, готували відповідно до

інструкцій виготовлювача. Всі ферменти PI3K були рекомбінантними і їх купували у фірми Millipore.

Всі 4 дослідження проводили за наступною методикою:

1. Розведення сполук для отримання залежностей готували в 100% ДМСО і поміщали в резервуарний планшет, звичайно в стовпці 2-11. Стовпці 1 і 12 використовували для негативного контролю (інгібування на 100% з використанням еталонного інгібітору PI3K для 4 ізоформ) і позитивного контролю (інгібування на 0% з використанням тільки диметилсульфоксиду (ДМСО)).

2. Суміш фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K) + фосфатидилінозит-4,5-бісфосфат (PIP2) розводили в буфері (входить до набору) і поміщали в чорний 96-лунковий планшет із середнім зв'язуванням (Greiner ref. #675076). PI3Ka розводили до концентрації, що дорівнює 0,25 нМ, при концентрації PIP2, що дорівнює 2 мкМ; PI3Kb розводили до концентрації, що дорівнює 0,50 нМ, при концентрації PIP2, що дорівнює 5 мкМ; PI3Kd розводили до концентрації, що дорівнює 0,60 нМ, при концентрації PIP2, що дорівнює 2 мкМ, і PI3Kg розводили до концентрації, що дорівнює 0,30 нМ, при концентрації PIP2, що дорівнює 10 мкМ. В цьому дослідженні зазначені концентрації були кінцевими.

3. Для кожної ізоформи готували резервуарний планшет, що містить аденозинтрифосфат (АТФ), розведений в буфері, що входить до набору Millipore. В цьому дослідженні кінцева концентрація АТФ становила 10 мкМ, 15 мкМ, 20 мкМ і 10 мкМ у випадку PI3Ka, PI3Kb, PI3Kd і PI3Kg відповідно.

4. Реакції ініціювали шляхом одночасного додавання в планшети, що містять PI3K+PIP2, АТФ і сполук. Інкубацію здійснювали впродовж 8 хв. (для всіх 4 ізоформ), потім реакцію зупиняли шляхом додавання зупиняючого розчину. Додавали розчин для детектування. Ці розчини готували заздалегідь відповідно до інструкцій, що входять до набору. Потім планшети інкубували при КТ впродовж ночі і потім зчитували сигнал за допомогою приладу Envision (PerkinElmer) при використанні довжини хвилі збудження, що дорівнює 340 нм, і довжин хвиль випромінювання, що дорівнюють 620 і 665 нм.

5. Для визначення активності сполук, залежності, отримані для сполук, нормували на значення, отримані для позитивного і негативного контролю, і потім апроксимували за допомогою 4-параметричної логістичної залежності з використанням ActivityBase (IDBS).

Результати наведені в таблиці 1.

Приклад	IC ₅₀ PI3Kd за даними дослідження за допомогою HTRF (нМ)
1	120
11	119
15	18
17	9
20	11
21	5
23	4
25	347
29	376
31	6566
37	15
43	11
44	29
47	1
50	57
54	60
56	15
61	6
62	73
64	69

Приклад	IC ₅₀ PI3Kd за даними дослідження за допомогою HTRF (нМ)
68	1
71	9
73	31
75	17
81	9
90	7
102	42
104	36
122	2928
124	11
125	90
127	89
129	38
133	11
136	24
138	8
142	5
144	1
152	747
157	66
158	43
159	35
164	67
165	670
169	6
176	32
179	7

Із даних, наведених в таблиці 1, можна зробити висновок, що сполуки формули (I) є активними інгібіторами фосфоінозитид-3-кінази дельта (PI3kd). Кращі сполуки, пропонувані в даному винаході, характеризуються значеннями IC₅₀ для інгібування PI3Kd (визначені, як зазначено вище), що становлять менше 10 мкМ (10000 нМ), переважно менше 1 мкМ (1000 нМ), ще більш переважно менше 0,2 мкМ (200 нМ), найбільш переважно менше 0,05 мкМ (50 нМ)

Даний винахід також відноситься до сполуки, пропонуваної в даному винаході, описаної в даному винаході, призначеної для застосування для лікування організму людини або тварини за допомогою терапії. Сполуки, пропонувані в даному винаході, призначені для застосування в фармацевтиці, можна вводити у вигляді кристалічних або аморфних продуктів або у вигляді їх сумішей. Їх можна одержати, наприклад, у вигляді твердих форм, порошків або плівок за такими методиками, як осадження, кристалізація, сушіння виморожуванням, розпилювальне сушіння або сушіння випарюванням. Для цієї мети можна використовувати сушіння мікрохвильовим випромінюванням або високочастотне сушіння.

Комбінації

Похідні піролотриазинону, визначені в даному винаході, також можна комбінувати з іншими активними сполуками для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні PI3K.

Комбінації, пропонувані в даному винаході, можуть необов'язково містити одну або більшу кількість додаткових активних речовин, для яких відомо, що вони застосовні для лікування респіраторних захворювань; алергічних захворювань; запальних або аутоімунно обумовлених

захворювань; функціональних порушень і неврологічних порушень; серцево-судинних захворювань; вірусних інфекцій; порушень метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічних порушень і болю; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичного синдрому; мієлопроліферативних порушень (МПП); раку і злоякісних

5 захворювань крові, лейкозу, лімфом і солідних пухлин.

Зокрема, комбінації, пропоновані в даному винаході, можуть необов'язково містити одну або більшу кількість додаткових активних речовин, для яких відомо, що вони застосовні для лікування неопластичних захворювань (наприклад, лейкозу, лімфом, солідних пухлин); відторгнення трансплантата, відторгнення трансплантата кісткового мозку (наприклад, реакції "трансплантат проти хазяїна"); аутоімунних захворювань (наприклад, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Крона, виразкового коліту, системного червоного вовчака, аутоімунної гемолітичної анемії, діабету типу I, шкірного васкуліту, шкірного червоного вовчака, дерматоміозиту і захворювань, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз); запальних захворювань дихальних шляхів (наприклад, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, муковісцидозу, ідіопатичного фіброзу легень, саркоїдозу); запальних захворювань шкіри (наприклад, atopічного дерматиту, контактного дерматиту, екземи або псоріазу); предракових і злоякісних патологічних станів шкіри (наприклад, базально-клітинної карциноми (БКК), плоскоклітинної карциноми (ПКК) або старечого кератозу (СК)); неврологічних порушень і болю (такого як біль, пов'язаного з ревматоїдним артритом або остеоартритом, біль в попереку, загального запального болю, запального невропатичного болю, невралгії трійчастого нерва або центрального болю).

Краще, якщо комбінації, пропоновані в даному винаході, можуть необов'язково містити одну або більшу кількість додаткових активних речовин, для яких відомо, що вони застосовні для лікування неопластичних захворювань, лейкозу, лімфом і солідних пухлин, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Крона, виразкового коліту, системного червоного вовчака, аутоімунної гемолітичної анемії, діабету типу I, шкірного васкуліту, шкірного червоного вовчака, дерматоміозиту, захворювань, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, муковісцидозу, ідіопатичного фіброзу легень, саркоїдозу, алергічного риніту, atopічного дерматиту, контактного дерматиту, екземи, псоріазу, базально-клітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми і старечого кератозу.

Особливо краще, якщо комбінації, пропоновані в даному винаході, можуть необов'язково містити одну або більшу кількість додаткових активних речовин, для яких відомо, що вони застосовні для лікування неопластичних захворювань, лейкозу, лімфом і солідних пухлин, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Крона, виразкового коліту, системного червоного вовчака, аутоімунної гемолітичної анемії, діабету типу I, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, муковісцидозу, ідіопатичного фіброзу легень, саркоїдозу, алергічного риніту, atopічного дерматиту, контактного дерматиту, екземи, псоріазу, базально-клітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми і старечого кератозу.

Комбінації, пропоновані в даному винаході, містять (i) сполуку, проповану в даному винаході, визначену вище; і (ii) іншу сполуку, вибрану із групи, що включає агоніст аденозину A_{2A}, засіб, призначений для лікування серцево-судинних порушень, засіб, призначений для лікування діабету, і засіб, призначений для лікування захворювання печінки, протиалергічний засіб, антихолінергічний засіб, протизапальний засіб, протиінфекційний засіб, β₂-адренергічний агоніст, інгібітор хемотаксичного рецептора-гомологічної молекули, що експресується в клітинах TH₂ (CRTH₂), хіміотерапевтичний засіб, кортикостероїд, інгібітор IKKβ/IKBKB (IκB-кіназа бета або IKK2), імуносупресант, інгібітор кінази Janus (JAK), інгібітор активованої мітогеном протеїнкінази (p38 MAPK) місцевої дії, інгібітор фосфодієстерази (PDE) IV і інгібітор тирозинкінази селезінки (Syc), призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування організму людини або тварини.

У кращому варіанті здійснення комбінації, пропоновані в даному винаході, можуть необов'язково містити одну або більшу кількість додаткових активних речовин, вибраних із групи, яка включає

(a) Інгібітори дигідрофолатредуктази, такі як метотрексат або CH-1504;

(b) Інгібітори дигідрооратдегідрогенази (DHODH), такі як лефлуномід, терифлуномід або сполуки, описані в заявках на міжнародні патенти №№ WO2008/077639 і WO2009021696;

(c) Імуномодулятори, такі як глатирамерацетат (копаксон), лахінімод або іміхімод;

(d) Інгібітори синтезу і репарації ДНК, такі як мітоксантрон або кладрибін;

- (e) Імуносупресанти, такі як імуран (азатіоприн) або пуринол (6-меркаптопурин 6-MP);
- (f) Антитіла до альфа-4-інтегрину, такі як наталізумаб (тисабрі);
- (g) Антагоністи альфа-4-інтегрину, такі як R-1295, TBC-4746, CDP-323, ELND-002, фіратеграст або TMC-2003;
- 5 (h) Кортикоїди і глюкокортикоїди, такі як преднізон або метилпреднізолон, флутиказон, мометазон, будезонід, циклезонід або бета-метазон;
- (i) Ефіри фумарової кислоти, такі як BG-12;
- (j) Моноклональні антитіла до фактору некрозу пухлини-альфа (антитіла до TNF-альфа), такі як інфліксимаб, адаліумаб або цертолізумабпегол;
- 10 (k) Розчинні антагоністи фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-альфа), такі як етанерцепт;
- (l) Моноклональні антитіла до CD20 (лімфоцитарний білок), такі як ритуксимаб, окрелізумаб, офатумумаб або TRU-015;
- (m) Моноклональні антитіла до CD52 (лімфоцитарний білок), такі як алемтузумаб;
- 15 (n) Антитіла до CD25 (лімфоцитарний білок), такі як даклизумаб;
- (o) Антитіла до CD88 (лімфоцитарний білок), такі як екулізумаб або пекселізумаб;
- (p) Антитіла до рецептора інтерлейкіну 6 (IL-6R), такі як тоцилізумаб;
- (q) Антитіла до рецептора інтерлейкіну 12 (IL-12R)/рецептора інтерлейкіну 23 (IL-23R), такі як устекінумаб;
- (r) Інгібітори кальциневрину, такі як циклоспорин А або такролімус;
- 20 (s) Інгібітори інозинмонофосфатдегідрогенази (IMPDH), такі як мікофенолятмофетил, рибавирин, мізорибін або мікофенолова кислота;
- (t) Агоністи канабіноїдного рецептора, такі як сативекс;
- (u) Антагоністи хемокіну CCR1, такі як MLN-3897 або PS-031291;
- (v) Антагоністи хемокіну CCR2, такі як INCB-8696;
- 25 (w) Інгібітори активації фактора некрозу капа-В (NF-капа-В або NFkB), такі як сульфасалазин, ігуратимод або MLN-0415;
- (x) Агоністи аденозину A_{2A}, такі як ATL-313, ATL-146e, CGS-21680, регаденозон або UK-432,097;
- (y) Агоністи сфінгозин-1-фосфатного рецептора (S1P), такі як фінголімод, BAF-312 або
- 30 ACT128800;
- (z) Інгібітори сфінгозин-1-ліази (S1P), такі як LX2931;
- (aa) Інгібітори тирозинкінази селезінки (Syk), такі як R-112;
- (bb) Інгібітори протеїнкінази (PKC), такі як NVP-AEB071;
- (cc) Антихолінергічні засоби, такі як тіотропій або аклідіній;
- 35 (dd) Бета-адренергічні агоністи, такі як формотерол, індакатерол або LAS100977 (абедитерол);
- (ee) MABA (молекули, що мають подвійну активність: бета-адренергічні агоністи і антагоністи мускаринового рецептора)
- (ff) Антагоністи гістамінового рецептора 1 (H1), такі як азеластин або ебастин;
- 40 (gg) Антагоністи цистеїніл-лейкотриєнового рецептора (CysLT), такі як монтелукаст;
- (hh) Стабілізатори мастоцитів, такі як недокроміл або хромоглікат;
- (ii) Інгібітори активуючого 5-ліпоксигеназу білка (FLAP), такі як MK886 або BAY X 1005;
- (jj) Інгібітори 5-ліпоксигенази (5-LO), такі як WY-50295T;
- (kk) Інгібітори хемотактичного рецептора-гомологічної молекули, що експресується в
- 45 клітинах TH₂ (CRTH2), такі як OC-459, AZD-1981, ACT-129968, QAV-680;
- (ll) Похідні вітаміну D, такі як кальципотріол (даівонекс);
- (mm) Протизапальні засоби, такі як нестероїдні протизапальні лікарські засоби (НСПЗЗ) або селективні інгібітори циклооксигенази-2 (COX-2), такі як ацеклофенак, диклофенак, ібупрофен, напроксен, априкоксиб, целекоксиб, цимікоксиб, деракоксиб, еторікоксиб, луміракоксиб,
- 50 парекоксиб-натрій, рофекоксиб, селенококсиб-1 або валдекоксиб;
- (nn) Протиалергічні засоби;
- (oo) Противірусні засоби;
- (pp) Інгібітори фосфодіестерази (PDE) III;
- (qq) Інгібітори фосфодіестерази (PDE) IV, такі як рофлуміласт або GRC-4039;
- 55 (rr) Подвійні інгібітори фосфодіестерази (PDE) III/IV;
- (ss) Похідні ксантину, такі як теофілін або теобромін;
- (uu) Інгібітори активованої мітогеном протеїнкінази p38 (p38 MAPK), такі як ARRY-797;
- (vv) Інгібітор активованої мітогеном регулюючої позаклітинний сигнал кінази кінази (MEK), такий як ARRY-142886 або ARRY-438162;

(ww) Інгібітори кінази Janus (JAK), такі як тофацитиніб (раніше відомий, як тасотициніб або CP-690550), що випускається фірмою Pfizer, і INCB-18424, що випускається фірмою Incyte;

(dd) Інтерферони, включаючи інтерферон бета 1a, такий як авонекс, що випускається фірмою Biogen Idec, циновекс, що випускається фірмою CinnaGen, і ребіф, що випускається фірмою EMD Serono, і інтерферон бета 1b, такий як бетаферон, що випускається фірмою Schering, і бетасерон, що випускається фірмою Berlex;

(xx) Інтерферон альфа, такий як сумиферон MP;

(yy) Інгібітори рецептора епідермального фактора росту (EGFR), такі як ерлотиніб, трастузумаб, герцептин, авастин, сполуки платини (цисплатин, карбоплатин) або темозолоамід;

(zz) Протипухлинні засоби такі як доцетаксел, естрамустин, антрацикліни, (доксорубіцин (адріаміцин), епірубіцин (еленс) і ліпосомальний доксорубіцин (доксил)), таксани (доцетаксел (таксотер), паклітаксел (таксол) і зв'язаний з білком паклітаксел (абраксан)), циклофосфамід (цитоксан), капецитабін (кселода), 5-фторурацил (5 FU), гемцитабін (гемзар) або вінорелбін (навелбін);

Конкретними прикладами придатних кортикоїдів і глюкокортикоїдів, які можна комбінувати з інгібіторами PI3K, пропонуваними в даному винаході, є преднізолон, метилпреднізолон, дексаметазон, дексаметазонципеллат, нафлорт, дефлазакорт, галопредонацетат, будезонід, беклометазондипропіонат, гідрокортизон, триамцинолонацетонід, флуоцинолонацетонід, флуоцинонід, клокортолонпівалат, метилпреднізолоннацетонат, дексаметазонпальмітоат, типредан, гідрокортизонацетонат, преднікарбат, алклометазондипропіонат, галометазон, метилпреднізолонсулептанат, мометазонфуроат, римексолон, преднізолонфарнезилат, циклезонід, бутіксокортпропіонат, RPR-106541, депродонпропіонат, флутиказонпропіонат, флутиказонфуроат, галобетазолпропіонат, лотепреднолтабонат, бетаметазонбутират-пропіонат, флунізолід, преднізон, дексаметазонфосфат натрію, триамцинолон, бетаметазон-17-валерат, бетаметазон, бетаметазондипропіонат, гідрокортизон ацетат, гідрокортизонсукцинат натрію, преднізолонфосфат натрію і гідрокортизонпробутат.

Конкретними прикладами придатних інгібіторів кінази Syk, які можна комбінувати з інгібіторами PI3K, пропонуваними в даному винаході, є фосфаматиніб (що випускається фірмою Rigel), R-348 (що випускається фірмою Rigel), R-343 (що випускається фірмою Rigel), R-112 (що випускається фірмою Rigel), піцеатанол, 2-(2-аміноетиламіно)-4-[3-(трифторметил)феніламіно]піримідин-5-карбоксамід, R-091 (що випускається фірмою Rigel), 6-[5-фтор-2-(3,4,5-триметоксифеніламіно)піримідин-4-іламіно]-2,2-диметил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-3-онбензолсульфонат (R-406, що випускається фірмою Rigel), 1-(2,4,6-тригідроксифеніл)-2-(4-метоксифеніл)етан-1-он, N-[4-[6-(циклобутиламіно)-9H-пурин-2-іламіно]феніл]-N-метилацетамід (QAB-205, що випускається фірмою Novartis), 2-[7-(3,4-диметоксифеніл)імідазо[1,2-c]піримідин-5-іламіно]пирин-3-карбоксаміддигідрохлорид (BAY-61-3606, що випускається фірмою Bayer) і AVE-0950 (що випускається фірмою Sanofi-Aventis).

Конкретними прикладами придатних антагоністів M3 (антихолінергетиків), які можна комбінувати з інгібіторами PI3K, пропонуваними в даному винаході, є солі тіотропію, солі окситропію, солі флутропію, солі іпратропію, солі глікопіронію, солі тропію, заміфенацин, реватропат, еспатропат, даротропійбромід, CI-923, NPC-14695, BEA-2108, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану (зокрема, солі аклідінію, більш переважно аклідінійбромід), солі 1-(2-фенілетил)-3-(9H-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, солі ендо-8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илового ефіру 2-оксо-1,2,3,4-тетрагідрокіназолін-3-карбонової кислоти (DAU-5884), 3-(4-бензилпіперазин-1-іл)-1-циклобутил-1-гідрокси-1-фенілпропан-2-он (NPC-14695), N-[1-(6-амінопіридин-2-ілметил)піперидин-4-іл]-2(R)-[3,3-дифтор-1(R)-циклопентил]-2-гідрокси-2-фенілацетамід (J-104135), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-[4(S)-метилгексил]піперидин-4-іл]-2-фенілацетамід (J-106366), 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-N-[1-(4-метил-3-пентеніл)-4-піперидиніл]-2-фенілацетамід (J-104129), 1-[4-(2-аміноетил)піперидин-1-іл]-2(R)-[3,3-дифторциклопент-1(R)-іл]-2-гідрокси-2-фенілетан-1-он (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(циклогексилметил)піперидин-3(R)-ілметил]карбамоїл]етил]карбамоїлметил]-3,3,3-трифенілпропіонамід (Banyu CPTP), 4-(3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-ил)-2-бутініловий ефір 2(R)-циклопентил-2-гідрокси-2-фенілоцтової кислоти (Ranbaxy 364057), 3(R)-[4,4-біс(4-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-1-іл]-1-метил-1-[2-оксо-2-(3-тієніл)етил]піролідиніййодид, N-[1-(3-гідроксибензил)-1-метилпіперидин-3(S)-іл]-N-[N-[4-(ізопропоксикарбоніл)феніл]карбамоїл]-L-тирозинамідтрифторацетат, UCB-101333, що випускається фірмою Merck OrM3, солі 7-ендо-(2-гідрокси-2,2-дифенілацетокси)-9,9-диметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0(2,4)]нонану, 3(R)-[4,4-біс(4-фторфеніл)-2-оксоімідазолідин-1-іл]-1-метил-1-(2-фенілетил)піролідиніййодид, транс-4-[2-[гідрокси-2,2-(дитієн-2-іл)ацетокси]-1-метил-

1-(2-феноксіетил)піперидинійбромід, що випускається фірмою Novartis (412682), солі 7-(2,2-дифенілпропіонілокси)-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонану, солі 7-гідрокси-7,9,9-триметил-3-окса-9-азоніатрицикло[3.3.1.0*2,4*]нонанового ефіру 9-метил-9Н-флуорен-9-карбонової кислоти, всі необов'язково у вигляді своїх рацематів, своїх енантіомерів, своїх діастереоізомерів і їх сумішей і необов'язково у вигляді своїх фармакологічно сумісних солей приєднання з кислотами. Із солей кращими є хлориди, броміди, йодиди і метансульфонати.

Конкретними прикладами придатних бета-адренергічних агоністів (β 2-агоністів), які можна комбінувати з інгібіторами PI3K, пропонованими в даному винаході, є тербуталінсульфат, еформотеролфумарат, формотеролфумарат, бамбутерол, ібутерол, ізопреналінгідрохлорид, допексамін, метапротенерол, тулобутерол, прокатеролгідрохлорид, сибенадетгідрохлорид, мабутеролгідрохлорид, албутеролсульфат, салбутамолсульфат, салмефамол, салметеролксинафоат, кармоторолгідрохлорид, (R)-албутеролгідрохлорид, левалбутеролгідрохлорид; левосалбутамолгідрохлорид; (-)-салбутамолгідрохлорид, формотерол, (R,R)-формотеролтартрат; арформотеролтартрат, сульфонтерол, бедорадринсульфат, індакатерол, трантинтеролгідрохлорид, мілветеролгідрохлорид, олодатерол, фенотеролгідробромід, римоторолгідробромід, репротеролгідрохлорид, вілантерол, броксатерол, пірбутеролгідрохлорид, бутолтеролмезилат, кленбутеролгідрохлорид, AZD-3199, GSK-159802; GSK-597901, GSK-678007, GSK-961081; 4-[2-[3-(1Н-бензімідазол-1-іл)-1,1-диметилпропіламіно]-1-гідроксіетил]-2-(4-метоксибензиламіно)фенол, 1-[2Н-5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-Н,N-диметиламінофеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-диметоксифеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, 1-[2Н-5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл]-2-[3-(4-н-бутилоксифеніл)-2-метил-2-пропіламіно]етанол, KUL-1248, HOKU-81, SM-110444, RP-58802B, LAS 100977 (абедитерол) і сполуки, описані в заявках на патенти PCT №№ WO 2007/124898, WO 2006/122788A1, WO 2008/046598, WO 2008095720, WO 2009/068177 і WO 2010/072354.

Конкретними прикладами придатних протиалергічних засобів, які можна комбінувати з інгібіторами PI3K, пропонованими в даному винаході, є антигістаміни (наприклад, метаперилен, меквітазин, азеластингідрохлорид, акривастин, емедастиндифумарат, емедастинфумарат, лоратадин, ципрогептадингідрохлорид, дифенгідрамінгідрохлорид, докsepінгідрохлорид, прометазингідрохлорид, левокарбастингідрохлорид, дезлоратадин, цинаризин, сетастингідрохлорид, мізоластин, ебастин, цетиризингідрохлорид, епінастингідрохлорид, олопатадингідрохлорид, бепотастинбезилат, трипролідінгідрохлорид, рупатадинфумарат, фексофенадингідрохлорид, левоцетиридиндигідрохлорид, кетотифен, азатидинмалеат, диметинденмалеат, клемастинфумарат, алкафтадин, біластин, вапітадингідрохлорид, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 або SUN-1334H.

Конкретними прикладами придатних інгібіторів фосфодіестерази IV (PDE IV), які можна комбінувати з інгібіторами PI3K, пропонованими в даному винаході, є бенафентрин дималеат, етазолат, денбуфілін, роліпрам, ципамфілін, зардаверин, арофілін, філамінаст, тилелукаст, тофіміласт, пікламіласт, толафентрин, мезопрам, дротаверингідрохлорид, ліріміласт, рофлуміласт, ціломіласт, оглеміласт, апреміласт, тетоміласт, філамінаст, (R)-(+)-4-[2-(3-циклопентилокси-4-метоксифеніл)-2-фенілетил]піридин (CDP-840), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-2-[1-(4-фторбензил)-5-гідроксі-1Н-індол-3-іл]-2-оксоацетамід (GSK-842470), 9-(2-фторбензил)-N6-метил-2-(трифторметил)аденін (NCS-613), N-(3,5-дихлор-4-піридиніл)-8-метоксихінолін-5-карбоксамід (D-4418), 3-[3-(циклопентилокси)-4-метоксибензил]-6-(етиламіно)-8-ізопропіл-3Н-пуриногідрохлорид (V-11294A), 6-[3-(N,N-диметилкарбамоїл)фенілсульфоніл]-4-(3-метоксифеніламіно)-8-метилхінолін-3-карбоксамідгідрохлорид (GSK-256066), 4-[6,7-діетокси-2,3-біс(гідроксиметил)нафталін-1-іл]-1-(2-метоксіетил)піридин-2(1Н)-он (T-440), (-)-транс-2-[3'-(3-(N-циклопропілкарбамоїл)-4-оксо-1,4-дигідро-1,8-нафтиридин-1-іл)-3-фторбіфеніл-4-іл]циклопропанкарбонова кислота, МК-0873, CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-карбметокси-4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-он, цис-[4-ціано-4-(3-циклопропілметокси-4-дифторметоксифеніл)циклогексан-1-ол, 5(S)-[3-(циклопентилокси)-4-метоксифеніл]-3(S)-[3-метилбензил]піперидин-2-он (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst 2557) і сполуки, заявлені в заявках на патенти PCT №№ WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693, WO 2005/123692 і WO 2010/069504.

Конкретними прикладами придатних імуносупресантів, які можна комбінувати з інгібіторами PI3K, пропонованими в даному винаході, є пімекролімус, такролімус, циклоспорин А, лефлуномід, терифлуномід, відофлюдимус, лахінімод, метотрексат, 5-фторурацил (5-fU), засоби проти TNF і сполуки, описані в заявках на патенти PCT №№ WO 2008/077639, WO 2009/021696, WO 2009/153043, і WO2010083975 (зокрема, похідні аміно(ізо)нікотинової кислоти,

вибрані із групи, що включає 2-(3'-етокси-3-(трифторметокси)біфеніл-4-іламіно)нікотинову кислоту, 2-(3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-іламіно)нікотинову кислоту і 2-(3,5-дифтор-2-метилбіфеніл-4-іламіно)нікотинову кислоту; і похідні азабіфеніламінобензойної кислоти, вибрані із групи, що включає 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойну кислоту, 5-циклопропіл-2-((2-(2-(трифторметил)феніл)піримідин-5-іл)аміно)бензойну кислоту і 5-метил-2-((6-(2,3-дифторфеніл)піридин-3-іл)аміно)бензойну кислоту).

Конкретними прикладами придатних протиінфекційних засобів, які можна комбінувати з інгібіторами РІЗК, пропонованими в даному винаході, є акларубіцин, актиноміцин D, амрубіцин, анаміцин, адхаміцин, блеоміцин, даунорубіцин, доксорубіцин, елсамітруцин, епірубіцин, галарубіцин, ідарубіцин, мітоміцин С, мупіроцин, неморубіцин, неокарциностатин, пепломіцин, пірарубіцин, ребекаміцин, ретапамулін, стимуламер, стрептозоцин, валрубіцин, зиностатин, амфотерицин В, біфоназол, каспифунгін, клотримазол, ехінокандин В, еконазол, флуконазол, флуцитозин, ітраконазол, кетоконазол, міконазол, позаконазол, равуконазол, тербінафін, тіконазол, вориконазол і їх комбінації.

Особливо кращі комбіновані продукти, пропоновані в даному винаході, містять сполуку формули (I) і терапевтично ефективну кількість одного або більшої кількості додаткових терапевтичних засобів, вибраних із групи, що включає мометазонфуроат, циклезонід, будезонід, флутиказонпропіонат, флутиказонфуроат, бетаметазонвалерат, клобетазолпропіонат, солі тіотропію, солі глікопіронію, солі 3-[2-гідрокси-2,2-біс(2-тієніл)ацетокси]-1-(3-феноксипропіл)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану (зокрема, солі аклідінію, переважно аклідінійбромід), солі 1-(2-фенілетил)-3-(9Н-ксантен-9-ілкарбонілокси)-1-азоніабіцикло[2.2.2]октану, формотерол, салметерол, індакатерол, кармотерол, LAS 100977 (абедитерол), сполуки, описані в заявках на патенти РСТ №№ WO 2008/077639, WO 2009/021696, WO 2009/153043 і WO 2010/083975 (зокрема, похідні аміно(ізо)нікотинової кислоти, вибрані із групи, що включає 2-(3'-етокси-3-(трифторметокси)біфеніл-4-іламіно)нікотинову кислоту, 2-(3,5-дифтор-3'-метоксибіфеніл-4-іламіно)нікотинову кислоту і 2-(3,5-дифтор-2-метилбіфеніл-4-іламіно)нікотинову кислоту; і похідні азабіфеніламінобензойної кислоти, вибрані із групи, що включає 5-циклопропіл-2-(2-(2,6-дифторфеніл)піримідин-5-іламіно)бензойну кислоту, 5-циклопропіл-2-((2-(2-(трифторметил)феніл)піримідин-5-іл)аміно)бензойну кислоту і 5-метил-2-((6-(2,3-дифторфеніл)піридин-3-іл)аміно)бензойну кислоту), метаперилен, цетиризин, лоратадин, ебастин, дезлоратадин, фексофенадин, азеластин, левокарбастин, олопатадин, монтелукаст, пімекролімус, такролімус, мупіроцин, ретапамулін, клотримазол, кетоконазол і тербінафін.

Сполуки формули (I) і комбінації, пропоновані в даному винаході, можна використовувати для лікування респіраторних захворювань; алергічних захворювань; запальних або аутоімунно обумовлених захворювань; функціональних порушень і неврологічних порушень; серцево-судинних захворювань; вірусних інфекцій; порушень метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічних порушень і болю; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичного синдрому; мієлопроліферативних порушень (МПП, таких як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); раку і злоякісних захворювань крові, лейкозу, лімфом і солідних пухлин, коли використання інгібітору РІЗК, ймовірно, здійснить сприятливий вплив, наприклад, лейкозу, лімфом і солідних пухлин, ревматоїдного артриту, розсіяного склерозу, бічного аміотрофічного склерозу, хвороби Крона, виразкового коліту, системного червоного вовчака, аутоімунної гемолітичної анемії, діабету типу I, шкірного васкуліту, шкірного червоного вовчака, дерматоміозиту, захворювань, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астми, хронічного обструктивного захворювання легень, муковісцидозу, ідіопатичного фіброзу легень, саркоїдозу, алергічного риніту, atopічного дерматиту, контактного дерматиту, екземи, псоріазу, базально-клітинної карциноми, плоскоклітинної карциноми і старечого кератозу.

Краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфому і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Активні сполуки, що містяться в комбінованому продукті, можна вводити разом в одній фармацевтичній композиції або в різних композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним і тим же або різними шляхами.

Передбачається, що всі активні засоби вводяться одночасно або через дуже невеликі проміжки часу. Альтернативно, один або два активні засоби можна приймати вранці, а інший (інші) пізніше впродовж дня. Або в іншому варіанті один або два активні засоби можна приймати два рази на день, а інший (інші) один раз на день або в той же час, коли один раз вводять засіб, що приймається два рази на день, або по окремо. Краще принаймні два і більш краще всі ці активні засоби приймати спільно в один і той же час. Краще принаймні два і більш краще всі активні засоби вводити у вигляді суміші.

Даний винахід також відноситься до комбінованого продукту, що містить сполуки, пропонувані в даному винаході, разом з одним або більшою кількістю інших терапевтичних засобів, призначеного для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кінази (PI3K), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає респіраторні захворювання; алергічні захворювання; запальні або аутоімунно обумовлені захворювання; функціональні порушення і неврологічні порушення; серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП, такі як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Даний винахід також відноситься до застосування комбінації сполук, пропонуваних в даному винаході, разом з одним або більшою кількістю інших терапевтичних засобів для приготування препарату або лікарського засобу, призначеного для лікування цих захворювань.

Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кінази (PI3K), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає респіраторні захворювання; алергічні захворювання; запальні або аутоімунно обумовлені захворювання; функціональні порушення і неврологічні порушення; серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП, такі як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний

дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Активні сполуки, що містяться в комбінаціях, пропонованих в даному винаході, можна вводити будь-яким придатним шляхом залежно від характеру порушення, що піддається лікуванню, наприклад, перорально (у вигляді сиропів, таблеток, капсул, коржів, препаратів регульованого вивільнення, швидкорозчинних препаратів і т.п.); місцево (у вигляді кремів, мазей, лосьйонів, назальних спреїв або аерозолів і т.п.); шляхом ін'єкції (підшкірно, внутрішньошкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно і т.п.) або шляхом інгаляції (у вигляді сухого порошку, розчину, дисперсії і т.п.).

Активні сполуки, що містяться в комбінації, тобто похідні піролотриазинону, пропоновані в даному винаході, і інші необов'язкові активні сполуки можна вводити разом в одній фармацевтичній композиції або в різних композиціях, призначених для роздільного, одночасного, спільного або послідовного введення одним і тим же або різними шляхами.

В одному варіанті здійснення даний винахід відноситься до набору компонентів, що включає похідну імідазопіридину, проповану в даному винаході, разом з інструкціями для одночасного, спільного, роздільного або послідовного застосування в комбінації з іншою активною сполукою, застосовною для лікування респіраторних захворювань; алергічних захворювань; запальних або аутоімунно обумовлених захворювань; функціональних порушень і неврологічних порушень; серцево-судинних захворювань; вірусних інфекцій; порушень метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічних порушень і болю; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичного синдрому; мієлопроліферативних порушень (МПП, таких як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); раку і злоякісних захворювань крові, лейкозу, лімфом і солідних пухлин; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до упаковки, що містить похідну імідазопіридину, проповану в даному винаході, і іншу активну сполуку, застосовну для лікування респіраторних захворювань; алергічних захворювань; запальних або респіраторних захворювань; алергічних захворювань; запальних або аутоімунно обумовлених захворювань; функціональних порушень і неврологічних порушень; серцево-судинних захворювань; вірусних інфекцій; порушень метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічних порушень і болю; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичного синдрому; мієлопроліферативних порушень (МПП, таких як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); раку і злоякісних захворювань крові, лейкозу, лімфом і солідних пухлин; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

Краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну

анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

5 Фармацевтичні композиції

Фармацевтичні композиції, пропоновані в даному винаході, містять сполуки, пропоновані в даному винаході, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

10 При використанні в даному винаході термін фармацевтична композиція означає суміш однієї або більшої кількості сполук, описаних в даному винаході, або їх фізіологічно/фармацевтично прийнятних солей, сольватів, N-оксидів, стереоізомерів, дейтерованих похідних або їх проліків з іншими хімічними компонентами, такими як фізіологічно/фармацевтично прийнятні носії і інертні наповнювачі. Призначенням фармацевтичної композиції є полегшення введення сполуки в організм.

15 При використанні в даному винаході фізіологічно/фармацевтично прийнятний розріджувач або носій означає носій або розріджувач, який не викликає істотного подразнюючого впливу на організм і не змінює біологічну активність і характеристики сполуки, що вводиться.

20 Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які містять сполуки, пропоновані в даному винаході, разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм разом з одним або більшою кількістю інших терапевтичних засобів, призначеним для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), таких як описані вище.

25 Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, призначених для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає респіраторні захворювання; алергічні захворювання; запальні або аутоімунно обумовлені захворювання; функціональні порушення і неврологічні порушення; серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП, такі як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

30 Краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз. Даний винахід також відноситься до застосування фармацевтичної композиції, пропонованої в даному винаході, для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування цих захворювань.

35 Даний винахід також відноситься до способу лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кіназ (PI3K), краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає респіраторні захворювання; алергічні захворювання; запальні або аутоімунно обумовлені захворювання; функціональні порушення і неврологічні порушення; серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органу; мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП, такі як справжня поліцитемія, есенціальна тромбоцитемія або мієлофіброз); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний

аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак, дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз; більш краще, якщо патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, atopічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз, базально-клітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз; що включає введення фармацевтичної композиції, пропонованої в даному винаході, в терапевтично ефективній кількості.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, які як активний інгредієнт містять принаймні гетероарилімідазолон формули (I) або його фармацевтично прийнятну сіль спільно з фармацевтично прийнятним інертним наповнювачем, таким як носій або розріджувач. Вміст активного інгредієнта може становити від 0,001 до 99 мас.%, переважно від 0,01 до 90 мас.% в перерахунку на композицію залежно від природи композиції і того, чи необхідно здійснювати додаткове розведення до застосування. Краще, щоби композиції готувалися у формі, що придатна для перорального, інгаляційного, місцевого, назального, ректального, підшкірного введення або введення шляхом ін'єкції.

Фармацевтичні композиції, придатні для доставки сполук, пропонованих в даному винаході, і методики їх приготування повинні бути очевидними для спеціалістів в даній галузі техніки. Такі композиції і методики їх приготування описані, наприклад, в публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

Фармацевтично прийнятні інертні наповнювачі, які змішуються з активною сполукою або солями такої сполуки для одержання композиції, пропонованої в даному винаході, самі по собі добре відомі і те, які реальні інертні наповнювачі будуть використовуватися, залежить, зокрема, від передбачуваного способу введення композицій. Приклади інертних наповнювачів включають, але не обмежуються тільки ними, карбонат кальцію, фосфат кальцію, різні цукри і типи крохмалю, похідні целюлози, желатин, олії і поліетиленгліколи.

Додаткові носії, придатні для препаратів сполук, пропонованих в даному винаході, описані в публікації Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2001.

i) Пероральне введення

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна вводити перорально (пероральне введення; per os (лат.)). Пероральне введення включає проковтування, внаслідок чого сполука всмоктується в кишечнику і доставляється в печінку по кровотоку в системі ворітної вени (печінковий пресистемний метаболізм) і на закінчення надходить в шлунково-кишковий (ШК) тракт.

Композиції для перорального введення можуть знаходитися в формі таблеток, таблеток пролонгованої дії, сублінгвальних таблеток, капсул, аерозолів для інгаляції, розчинів для інгаляції, сухих порошоків для інгаляції або рідких препаратів, таких як мікстури, еліксири, сиропи або суспензії, які всі містять сполуку, проповану в даному винаході; такі препарати можна виготовити за методиками, добре відомим в даній галузі техніки. Активний інгредієнт також може являти собою болюс, електуарій або пасту.

Якщо композиція являє собою таблетку, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, що звичайно використовується для приготування твердих препаратів. Приклади таких носіїв включають стеарат магнію, тальк, желатин, камедь акації, стеаринову кислоту, крохмаль, лактозу і цукорозу.

Таблетку можна виготовити шляхом пресування або формування, необов'язково з додаванням одного або більшої кількості допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можна виготовити шляхом пресування, що проводиться в придатній машині, активного інгредієнта в сипучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного з зв'язуючим, змащувальним агентом, інертним розріджувачем, поверхнево-активною речовиною або диспергуючою речовиною.

Формовані таблетки можна виготовити шляхом формування, що проводиться в придатній машині, суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем. На

таблетки необов'язково можуть бути нанесені покриття або насічки і їх можна виготовити так, щоби забезпечити повільне або регульоване вивільнення активного інгредієнта, що міститься в них.

Для дозованих форм у вигляді таблеток, залежно від дози, кількість лікарського засобу може становити від 1 до 80 мас.% від маси дозованої форми, частіше від 5 до 60 мас.% від маси дозованої форми. На додаток до лікарського засобу таблетки звичайно містять розпушувач. Приклади розпушувачів включають натрієву сіль гліколяту крохмалю, натрієву сіль карбоксиметилцелюлози, кальцієву сіль карбоксиметилцелюлози, натрієву сіль кроскармелози, кросповідон, полівінілпіролідон, метилцелюлозу, мікрокристалічну целюлозу, заміщену нижчим алкілом гідроксипропілцелюлозу, крохмаль, попередньо желатинізований крохмаль і альгінат натрію. Звичайно кількість розпушувача становить від 1 до 25 мас.%, переважно від 5 до 20 мас.% від маси дозованої форми.

Зв'язуючі звичайно використовують для надання таблетці когезійних характеристик. Придатні зв'язуючі включають мікрокристалічну целюлозу, желатин, цукри, поліетиленгліколь, натуральні і синтетичні камеді, полівінілпіролідон, попередньо желатинізований крохмаль, гідроксипропілцелюлозу і гідроксипропілметилцелюлозу. Таблетки також можуть містити розріджувачі, такі як лактоза (моногідрат, висушений розпилювальним сушінням моногідрат, безводна і т.п.), маніт, ксиліт, декстроза, цукроза, сорбіт, мікрокристалічна целюлоза, крохмаль і дигідрат гідрофосфату кальцію. Таблетки також необов'язково можуть містити поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію і полісорбат 80, і засоби, що надають слизькості, такі як діоксид кремнію і тальк. Якщо вони містяться, то кількість поверхнево-активних речовин звичайно становить від 0,2 до 5 мас.% від маси таблетки, і кількість засобів, що надають слизькості, звичайно становить від 0,2 до 1 мас.% від маси таблетки.

Таблетки також звичайно містять змащувальні речовини, такі як стеарат магнію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарилфумарат натрію і суміші стеарату магнію і лаурилсульфату натрію. Змащувальні речовини звичайно містяться в кількості, що становить від 0,25 до 10 мас.%, переважно від 0,5 до 3 мас.% від маси таблетки. Інші звичайно використовувані інгредієнти включають антиоксиданти, барвники, ароматизатори, консерванти і засоби, що маскують смак.

Типові таблетки містять не більше, ніж приблизно 80 мас.% лікарського засобу, від приблизно 10 до приблизно 90 мас.% зв'язуючого, від приблизно 0 до приблизно 85 мас.% розріджувача, від приблизно 2 до приблизно 10 мас.% розпушувача та від приблизно 0,25 до приблизно 10 мас.% змащувальної речовини. Із сумішей для таблеток можна одержати таблетки шляхом прямого або вальцьового пресування. Альтернативно, перед проведенням таблетування суміші для таблеток або частини сумішей можна піддати мокрому, сухому гранулюванню або гранулюванню із розплаву, заморожуванню розплаву або екструзії. Кінцевий препарат може містити один або більшу кількість шарів і може містити або не містити покриття; або бути капсульованим.

Препарати таблеток докладно описані в публікації "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", by H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., 1980.

Якщо композиція являє собою капсулу із твердого желатину, то придатною є будь-яка стандартна методика капсулювання з використанням зазначених вище носіїв. Якщо композиція являє собою капсулу із м'якого желатину, то можна використовувати будь-який фармацевтичний носій, що звичайно застосовується для приготування дисперсій або суспензій, наприклад, водні камеді, целюлози, силікати або масла, і їх поміщають в капсулу із м'якого желатину.

Тверді препарати для перорального введення можна приготувати у вигляді препаратів негайного і/або модифікованого вивільнення. Препарати модифікованого вивільнення включають препарати затриманого, уповільненого, імпульсного, регульованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

Придатні препарати модифікованого вивільнення описані в патенті U.S. № 6106864. Докладний опис інших придатних препаратів вивільнення, таких як високоактивні дисперсії і осмотичні та такі, що містять покриття, частинки, приведено в публікації Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Використання жувальної гумки для забезпечення регульованого вивільнення описане в WO 00/35298. Розкриття цих публікацій у всій своїй повноті включені в даний винахід як посилання.

Рідкі препарати включають суспензії, розчини, сиропи і еліксири. Такі препарати можна використовувати як наповнювачі в м'яких або твердих капсулах і звичайно включають носій, наприклад, воду, етанол, поліетиленгліколь, пропіленгліколь, метилцелюлозу або придатне масло, і один або більшу кількість емульгуювальних агентів і/або суспендуючих агентів. Розчини

можуть бути водними розчинами розчинної солі або іншої похідної активної сполуки, наприклад, спільно з сахарозою для утворення сиропу. Суспензії можуть включати нерозчинну активну сполуку, пропоновану в даному винаході, або її фармацевтично прийнятну сіль разом з водою спільно з суспендуючим агентом або ароматизуючим агентом. Рідкі препарати також можна

5 приготувати шляхом відновлення твердої речовини, наприклад, із пакетика-саше

ii) Введення через слизову оболонку порожнини рота

Сполуки, пропоновані в даному винаході, також можна вводити через слизову оболонку порожнини рота. При введенні через слизову оболонку порожнини рота доставку лікарських засобів поділяють на 3 категорії: (а) сублінгвальна доставка, яка являє собою системну

10 доставку лікарських засобів через слизову оболонку, що вистилає дно порожнини рота, (b) трансбукальна доставка, яка являє собою введення лікарського засобу через слизову оболонку, що вистилає щоки (слизова оболонка щоки), і (с) місцева доставка, яка являє собою доставку лікарського засобу в порожнину рота.

Фармацевтичні продукти, що вводяться через слизову оболонку порожнини рота, можуть

15 бути приготувані з використанням адгезивних до слизової оболонки препаратів швидкорозчинних таблеток або твердих пастилок, які можуть бути приготувані разом з одним або більшою кількістю адгезивних до слизової оболонки (біоадгезивних) полімерів (таких як гідроксипропілцелюлоза, полівінілпіролідон, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксietилцелюлоза, полівініловий спирт, поліізобутилен або

20 поліізопрен); і підсилювачів проникності слизової оболонки порожнини рота (таких як бутанол, масляна кислота, пропранолол, лаурилсульфат натрію та інші).

iii) Інгаляційне введення

Сполуки, пропоновані в даному винаході, також можна вводити шляхом інгаляції, звичайно в формі сухого порошку (по окремоті або у вигляді суміші, наприклад, у вигляді сухої суміші з

25 лактозою, або у вигляді суміші з частинками компонентів, наприклад, у вигляді суміші з фосфоліпідами, такими як фосфатидилхолін) за допомогою сухого порошкового інгалятора або у вигляді розпилюваного аерозолі за допомогою контейнера, що знаходиться під тиском, насоса, розбризкувача, атомізатора (краще атомізатора з використанням електрогідродинамічного пристрою для одержання дрібнодисперсного туману) або

30 розбризкувача з додаванням або без додавання придатного пропелента, такого як 1,1,1,2-тетрафторетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан. Для внутрішньоназального застосування порошок може містити біоадгезивний агент, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

Сухі порошкоподібні композиції, призначені для місцевого введення в легені шляхом інгаляції, можуть, наприклад, знаходитися в капсулах або картриджах, виготовлених,

35 наприклад, із желатину, або блістерах, виготовлених, наприклад, із ламінованої алюмінієвої фольги, призначених для використання в інгаляторах або пристроях для вдмухування порошоків. Звичайно препарати містять порошкоподібну суміш для інгаляції сполуки, пропонованої в даному винаході, і придатну порошкоподібну основу (носії), таку як лактоза або крохмаль. Кращим є використання лактози. Кожна капсула або картридж звичайно може містити 0,001-50

40 мг, більш переважно 0,01-5 мг активного інгредієнта або еквівалентної кількості його фармацевтично прийнятної солі. Альтернативно, активний інгредієнт (інгредієнти) може міститися без інертних наповнювачів.

Упаковка препарату може бути застосовною для видачі однієї або декількох доз. У випадку видачі декількох доз, композиція може бути попередньо дозована або дозуватися під час

45 використання. У зв'язку з цим інгалятори для сухих порошоків поділяють на три групи: (а) що містять одну разову дозу, (b) що містять декілька разових доз і (с) багатодозові пристрої.

У випадку інгаляторів першого типу разові дози відважені та поміщені виготовлювачем в невеликі контейнери, які в більшості випадків являють собою капсули із твердого желатину. Капсулу необхідно вилучити із окремої коробочки або упаковки і вставити в приймальну частину

50 інгалятора. Потім капсулу необхідно розкрити або прорізати за допомогою стрижнів або ріжучих пластин, щоби під час інгаляції частина вдихуваного потоку повітря пройшла через капсулу і захопила порошок або вивела порошок із капсули через ці отвори за рахунок відцентрової сили. Після інгаляції пусту капсулу слід видалити із інгалятора. В більшості випадків для вставляння і видалення капсули інгалятор необхідно розбирати і для деяких пацієнтів ця операція може бути

55 важкою і неприємною.

Іншими недоліками, пов'язаними з використанням капсул із твердого желатину для інгаляції, є (а) поганий захист від надходження вологи із повітря оточуючого середовища, (b) труднощі розкриття або розрізування капсули, якщо вона раніше знаходилася в середовищі з граничними значеннями відносної вологості, що приводить до її руйнування або розтріскування, і (с)

можливе вдихання шматочків капсули. Крім того, для ряду інгаляторів, в яких використовуються капсули, є дані про неповне вилучення вмісту останніх (наприклад, Nielsen et al, 1997).

Деякі капсульні інгалятори містять магазин, із якого окремі капсули можна направити в приймальну частину інгалятора, в якій відбувається розкриття і вилучення засобу, як це описано в WO 92/03175. Інші капсульні інгалятори містять здатні повертатися магазини з камерами для капсул, які для вилучення дози можна розташувати на шляху потоку повітря (наприклад, WO91/02558 і GB 2242134). Разом з блістерними інгаляторами вони належать до типу інгаляторів, що містять декілька разових доз, в яких міститься обмежена кількість разових доз, закріплених на диску або стрічці.

Блістерні інгалятори забезпечують кращий захист лікарського засобу від впливу вологи, ніж капсульні інгалятори. Порошок стає доступним після прорізання захисного шару або фольги блістера або відшаровування захисної фольги. Якщо замість диска використовують блістерну стрічку, то кількість доз можна збільшити, але пацієнтові незручно замінити використану стрічку. Тому такі пристрої часто є одноразовими і містять дозуючу систему і пристрій для переміщення стрічки і розкриття сегментів блістера.

Багатодозові інгалятори не містять попередньо відміряні кількості порошкоподібної композиції. Вони містять відносно великий контейнер і дозуючий пристрій, яким керує пацієнт. Контейнер містить багато доз, які по окремоті відокремлюються від маси порошку шляхом об'ємного витиснення. Існують різні дозуючі пристрої, включаючи обертові мембрани (описані, наприклад, в EP0069715) або диски (описані, наприклад, в GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 і EP 0674533), обертові циліндри (описані, наприклад, в EP 0166294; GB 2165159 і WO 92/09322) і обертові зрізані конуси (описані, наприклад, в WO 92/00771), всі вони містять порожнини, які повинні заповнитися порошком із контейнера. В інших багатодозових пристроях є ковзні мірні заслінки (описані, наприклад, в US 5201308 і WO 97/00703) або мірні плунжери з центральними або периферійними заглибленнями для відбирання визначеного об'єму порошку із контейнера в роздавальну камеру або в повітропровід (описані, наприклад, в EP 0505321, WO 92/04068 і WO 92/04928), або ковзні мірні заслінки, такі як Genuair® (що раніше називалися Novolizer SD2FL), які описані в наступних заявках на патенти №№: WO 97/000703, WO 03/000325 і WO2006/008027.

Однією із головних задач при конструюванні багатодозових інгаляторів є відтворюване дозування.

Порошкоподібний препарат повинен мати гарну і стабільну сипкість, оскільки заповнення ємностей або порожнин, що відміряють дози, відбувається в основному під дією сили тяжіння.

Для перезаправних однодозових і багатодозових інгаляторів точність і відтворюваність дозування може бути гарантована виготовлювачем. З іншого боку, багатодозові інгалятори можуть містити набагато більшу кількість доз і кількість заправок для завантаження препарату звичайно менша.

Оскільки в багатодозових пристроях потік повітря, що вдмухується, часто проходить через порожнину, що відміряє дозу, і оскільки в масивних і жорстких вимірювальних системах багатодозових інгаляторів цей потік повітря, що вдмухується, не забезпечує перемішування, порошкоподібна маса просто вилучається із порожнини і при її викиді відбувається лише незначна дезагломерація.

Тому необхідні незалежні засоби дезагломерації. Однак на практиці вони не завжди включені в конструкцію інгалятора. Внаслідок наявності в багатодозових пристроях великої кількості доз засоби дезагломерації повинні звести до мінімуму налипання порошку на внутрішні стінки повітроводів і/або повинне бути можливим регулярне очищення цих частин без впливу на дози, які залишилися в пристрої. В деяких багатодозових інгаляторах використовуються одноразові контейнери з лікарськими засобами, які можна замінити після видачі встановленої кількості доз (описані, наприклад, в WO 97/000703). Для таких багатодозових інгаляторів багаторазового застосування, в яких використовуються одноразові контейнери з лікарськими засобами, вимоги з виключення накопичення лікарського засобу є навіть більш суворими.

Поряд із введенням за допомогою інгаляторів для сухих порошоків, композиції, пропоновані в даному винаході, можна вводити за допомогою аерозолів з використанням газів-пропелентів або за допомогою так називаних атомізаторів, за допомогою яких розчини фармакологічно активних речовин можна розпилювати при високому тиску, так що утворюється повітряна дисперсія вдихуваних частинок. Перевагою цих атомізаторів є те, що при використанні газів-пропелентів з них можна видати весь вміст. Таким атомізатором є Respimat®, який описаний, наприклад, в заявках на патент PCT №№ WO 91/14468 і WO 97/12687, зміст яких включений в даний винахід як посилання.

Розпилювані композиції для місцевого введення в легені шляхом інгаляції можна, наприклад, приготувати у вигляді водних розчинів або суспензій або у вигляді аерозолів, що вводяться із пристроїв, які перебувають під тиском, таких як дозуючий інгалятор, з використанням придатного зрідженого пропелента. Аерозольні композиції, придатні для інгаляції, можуть являти собою суспензію або розчин і звичайно містять активний інгредієнт (інгредієнти) і придатний пропелент, такий як фторовуглеводень, або хлорфторвуглеводень, що містить водень, або їх суміші, переважно гідрофторалкани, наприклад, дихлордифторметан, трихлорфторметан, дихлортетрафторетан, переважно 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан або їх суміш. Як пропелент також можна використовувати діоксид вуглецю або інший придатний газ.

Аерозольна композиція може не містити інертні наповнювачі або може необов'язково містити додаткові інертні наповнювачі, що використовуються при приготуванні препарату, добре відомі в даній галузі техніки, такі як поверхнево-активні речовини (наприклад, олеїнову кислоту або лецитин) і допоміжні розчинники (наприклад, етанол). Препарати під тиском звичайно тримають в ємності (наприклад, алюмінієвій ємності), яка закрита клапаном (наприклад, дозуючим клапаном) і оснащена пусковим пристроєм з мундштуком.

Краще, щоби лікарські засоби, призначені для введення шляхом інгаляції, мали певний розмір частинок. Розмір частинок, оптимальний для введення шляхом інгаляції в бронхи, звичайно дорівнює 1-10 мкм, переважно 2-5 мкм. Частинки розміром більше 20 мкм звичайно є занадто великими для введення в дрібні повітряні шляхи. Для утворення частинок такої величини розмір одержаних частинок активного інгредієнта можна зменшити звичайним способом, наприклад, шляхом мікронізації. Необхідну фракцію можна відокремити шляхом повітряної сепарації або просівання. Бажано, щоби частинки були кристалічними.

Гарної відтворюваності дози мікронізованих порошків досягти важко внаслідок їх поганої сипкості та надзвичайно високої схильності до агломерації. Для підвищення ефективності сухих порошкоподібних композицій необхідно, щоби частинки всередині інгалятора були великими, але ставали дрібними при потраплянні у дихальні шляхи. Для цього звичайно використовують інертний наповнювач, такий як лактоза або глюкоза. Розмір частинок інертного наповнювача звичайно набагато більший, ніж у частинок вдихуваного лікарського засобу, пропонованого в даному винаході. Якщо інертним наповнювачем є лактоза, то звичайно вона буде міститися у вигляді розмеленої лактози, переважно у вигляді кристалічного моногідрату альфа-лактози.

Аерозольні композиції, що перебувають під тиском, звичайно поміщають в ємності, обладнані клапаном, переважно дозуючим клапаном. Ємності необов'язково можуть бути покриті пластмасою, наприклад, полімером фторованого вуглеводню, як це описано в W096/32150. Ємності обладнані пусковим пристроєм для трансбукального введення.

iv) Введення через слизову оболонку порожнини носа

Сполуки, пропоновані в даному винаході, також можна вводити через слизову оболонку порожнини носа.

Типові композиції, призначені для введення через слизову оболонку порожнини носа, звичайно вводять за допомогою дозуючого розпилюючого насоса і вони знаходяться в формі розчину або суспензії в інертному розріджувачі, такому як вода, необов'язково в комбінації з звичайними інертними наповнювачами, такими як буфери, протимікробні засоби, агенти для регулювання тонічності і агенти, що змінюють в'язкість.

v) Парентеральне введення

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна вводити безпосередньо в кровоток, в м'яз або у внутрішній орган. Придатні шляхи парентерального введення включають внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, внутрішньочеревне, внутрішньооболонкове, внутрішньошлункове, внутрішньоуретральне, надчеревне, внутрішньочерепне, внутрішньом'язове і підшкірне. Придатні пристрої для парентерального введення включають пристрої для введення з голкою (включаючи пристрої для введення з мікроголкою), шприци без голки і пристрої для вливання.

Парентеральні препарати звичайно являють собою водні розчини, які можуть містити інертні наповнювачі, такі як солі, вуглеводи і буферні агенти (які бажано забезпечують значення рН, що дорівнює від 3 до 9), але для деяких випадків застосування може бути більш краще, якщо композиції приготовлені у вигляді стерильних неводних розчинів або у вигляді висушених форм для застосування в сполученні з придатним розріджувачем, таким як стерильна апірогенна вода.

Приготування парентеральних препаратів в стерильних умовах, наприклад, шляхом ліофілізації, можна легко здійснити за допомогою звичайних фармацевтичних методик, добре відомих спеціалістам у даній галузі техніки. Розчинність сполук, пропонованих в даному

винаході, що використовуються для приготування парентеральних розчинів, можна збільшити шляхом використання відповідних методик приготування препаратів, таких як введення покращуючих розчинність агентів.

Препарати для парентерального введення можна приготувати у вигляді препаратів негайного і/або модифікованого вивільнення. Препарати модифікованого вивільнення включають препарати затриманого, уповільненого, імпульсного, регульованого, спрямованого і програмованого вивільнення. Так, сполуки, пропоновані в даному винаході, можна приготувати у вигляді твердої речовини, напіврідкої речовини або тиксотропної рідини для введення у вигляді імплантованої форми-депо, що забезпечує модифіковане вивільнення активної сполуки. Приклади таких препаратів включають стенти з покриттям із лікарського засобу і мікросфери співополімеру гліколевої і молочної кислоти.

vi) Місцеве введення

Сполуки, пропоновані в даному винаході, також можна вводити місцево в шкіру або слизову оболонку, тобто шкірно або черезшкірно. Типові препарати, які використовують для цієї мети, включають гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, порошки для опудрювання, пов'язки, пінки, плівки, черезшкірні пластири, облатки, імпланти, губки, волокна, перев'язні матеріали і мікроемulsії. Також можна використовувати ліпосоми. Типові носії включають спирт, воду, мінеральне масло, рідке вазелінове масло, біле вазелінове масло, гліцерин, поліетиленгліколь і пропіленгліколь. Можна додати засоби, що підвищують проникність; див., наприклад, публікацію J Pharm Sci, 88 (10), 955-958 by Finnin and Morgan (October 1999). Інші засоби місцевого введення включають доставку за допомогою електропорації, іонтофорезу, фонофорезу, сонофорезу і введення шляхом ін'єкції з використанням мікроголки або без використання голки.

Препарати для місцевого введення можна приготувати у вигляді препаратів негайного і/або модифікованого вивільнення. Препарати модифікованого вивільнення включають препарати затриманого, уповільненого, імпульсного, регульованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

vii) Ректальне/внутрішньовагінальне введення

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна вводити ректально або вагінально, наприклад, у вигляді супозиторію, песарію або клізми. Звичайною основою для супозиторію є масло какао, але, якщо це є придатним, можна використовувати різні альтернативні матеріали. Препарати для ректального/вагінального введення можна приготувати у вигляді препаратів негайного і/або модифікованого вивільнення. Препарати модифікованого вивільнення включають препарати затриманого, уповільненого, імпульсного, регульованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

viii) Введення в очі

Сполуки, пропоновані в даному винаході, також можна вводити безпосередньо в око або вухо, звичайно в формі крапель мікронізованої суспензії або розчину в ізотонічному, стерильному фізіологічному розчині, що має необхідне значення pH. Інші препарати, придатні для введення в очі або в вухо включають мазі, імпланти, які розкладаються біологічним шляхом (наприклад, гелеві губки, що розсмоктуються, колаген) і які не розкладаються біологічним шляхом (наприклад, силікон), пластинки, лінзи і системи, що містять частинки або везикули, такі як ніосоми або ліпосоми. Разом з консервантом, таким як бензалконійхлорид, можна додавати полімер, такий як зшити поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксіетилцелюлоза або метилцелюлоза, або гетерополісахаридний полімер, наприклад, геланова камедь. Такі препарати також можна вводити шляхом іонтофорезу.

Препарати для введення в очі/вуха можна приготувати у вигляді препаратів негайного і/або модифікованого вивільнення. Препарати модифікованого вивільнення включають препарати затриманого, уповільненого, імпульсного, регульованого, спрямованого і програмованого вивільнення.

ix) Інші методики

Сполуки, пропоновані в даному винаході, можна поєднувати з розчинними високомолекулярними сполуками, такими як циклодекстрин і його придатні похідні, або з полімерами, що містять поліетиленгліколь, з метою покращення їх розчинності, швидкості розчинення, маскування смаку, покращення їх біологічної доступності і/або стабільності при використанні в будь-якому із описаних вище режимів введення.

Кількість активної сполуки, що вводиться, залежить від суб'єкта, що піддається лікуванню, важкості порушення або патологічного стану, швидкості введення, характеру сполуки і рішення лікуючого лікаря. Однак ефективна доза звичайно знаходиться в діапазоні, що становить 0,01-

3000 мг, більш переважно 0,5-1000 мг активного інгредієнта або еквівалентної кількості його фармацевтично прийнятної солі на добу. Добову дозу можна вводити у вигляді однієї або декількох доз, переважно від 1 до 4 доз на добу.

5 Фармацевтичні композиції, пропоновані в даному винаході, переважно приготують у формі, придатній для перорального, інгаляційного або місцевого введення, особливо кращим є пероральне і інгаляційне введення.

Фармацевтичні препарати звичайно можуть міститися в разовій дозованій формі і їх можна приготувати за будь-якою із методик, добре відомих в фармацевтиці.

10 Краще, якщо композиція являє собою разову дозовану форму, наприклад, таблетку, капсулу або дозуючий аерозольний пристрій, так щоб пацієнт міг ввести разову дозу.

Зрозуміло, кількість кожної активної сполуки, якої необхідно для забезпечення терапевтичного ефекту, змінюється залежно від конкретної активної сполуки, шляху введення, суб'єкта, що піддається лікуванню, і конкретного порушення або захворювання, що піддається лікуванню.

15 Представлені нижче препаративні форми наведені як приклади препаратів:

Приклади препаратів

Приклад препарату 1 (суспензія для перорального введення)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука	3 мг
Лимонна кислота	0,5 г
Хлорид натрію	2,0 г
Метилпарабен	0,1 г
Гранульований цукор	25 г
Сорбіт (70% розчин)	11 г
Veegum K	1,0 г
Ароматизатор	0,02 г
Барвник	0,5 мг
Дистильована вода	скільки потрібно до 100 мл

Приклад препарату 2 (тверда желатинова капсула для перорального введення)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука	1 мг
Лактоза	150 мг
Стеарат магнію	3 мг

20

Приклад препарату 3 (желатиновий картридж для інгаляції)

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука (мікронізована)	0,2 мг
Лактоза	25 мг

Приклад препарату 4 (препарат для інгаляції за допомогою ІСП (інгалятор для сухих порошоків))

Інгредієнт	Кількість
Активна сполука (мікронізована)	15 мг
Лактоза	3000 мг

25 Приклад препарату 5 (препарат для інгаляції за допомогою МДІ (мірний дозуючий інгалятор))

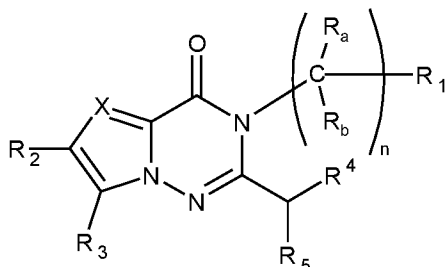
Інгредієнт	Кількість
Активна сполука (мікронізована)	10 г
1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-н-пропан	скільки потрібно до 200 мл

У всіх препаратах активною сполукою є (S)-2-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он.

30 Модифікації, які не впливають, не міняють, не змінюють і не модифікують основні характеристики описаних сполук, комбінацій або фармацевтичних композицій, входять до обсягу даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або N-оксид, або
5 стереоізомер, або дейтерована похідна:



, формула (I)

в якій

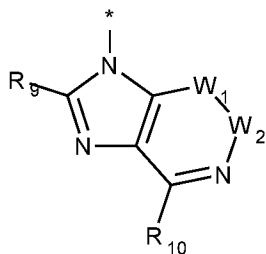
- 10 X означає атом азоту або групу -CR₆;
n дорівнює 0, 1, 2 або 3;
R_a і R_b всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну
групу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;
R₁ означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну
15 групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкенільну групу, моноциклічну або біциклічну
C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить
принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N, або 5-14-членну
моноциклічну або біциклічну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом,
20 вибраний із групи, яка включає O, S і N,
де циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є
незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка
включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу,
C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -
(CH₂)₁₋₃CN, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃-CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-
25 R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR₇R₈, групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃R₈, групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃NR₇R₈ або групу -(CH₂)₀₋₃
(феніл)-OR₈;
R₂ і R₃ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-
алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну
групу, групу -NR'₇R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу і ця алкільна група є
30 незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає
C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₇-циклоалкільну групу;
R₄ означає атом водню, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну
групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₁₋₄NR'₇R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-
алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість
35 замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, C₃-C₄-
циклоалкільну групу, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R' або групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'₇R'';
R₆ означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; C₁-C₄-алкоксигрупу; C₁-C₄-
галогеналкільну групу; лінійну або розгалужену C₁-C₄-гідроксіалкільну групу; C₃-C₇-
циклоалкільну групу; групу -(CH₂)₀₋₃NR'₇R''; -(CH₂)₁₋₃O(C₁-C₄-алкільну групу); -(CH₂)₀₋₃OC(O)-(C₁-C₄-
40 алкільну групу); -(CH₂)₀₋₃C(O)O-(C₁-C₄-алкільну групу); групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'₇R''; групу -(CH₂)₀₋₃-
C(O)OH; -(CH₂)₀₋₃-(5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить
принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N); -(CH₂)₀₋₃-(5-14-членну
моноциклічну або біциклічну гетероциклільну групу, що містить принаймні один гетероатом,
50 вибраний із групи, яка включає O, S і N) або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця
алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із
групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу;
де гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість
замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну
або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу або C₁-C₄-галогеналкільну групу,
R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну
групу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або

містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалкільну групу;

R' і R" всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, С₁-С₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу;

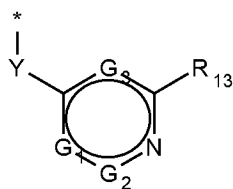
5 R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає:

i) групу формули (IIa)



, формула (IIa)

10 ii) групу формули (IIb)



формула (IIb)

15 i) iii) групу формули (IIc)



в яких

20 Y означає місток, вибраний із групи, яка включає групу -NR'-, -O- або -S-; де R' є таким, як визначено вище;

(*) означає положення, в якому R₅ зв'язаний з атомом вуглецю, що приєднаний до R₄ і до піролотриазинової групи;

25 W₁ означає групу -CR₁₁ і W₂ означає атом азоту, або W₁ означає атом азоту і W₂ означає групу -CR₁₂;

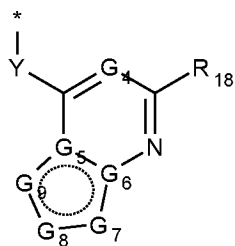
G₁ означає групу -CR₁₄ і G₂ означає атом азоту, або G₁ означає атом азоту і G₂ означає групу -CR₁₅, або G₁ означає групу -CR₁₄ і G₂ означає групу -CR₁₅; G₃ означає атом азоту або групу -CR₁₆;

30 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ і R₁₆ всі незалежно означають атом водню; атом галогену; С₁-С₄-алкоксигрупу; С₁-С₄-галогеналкільну групу; С₁-С₄-гідроксіалкільну групу; С₃-С₄-циклоалкільну групу; групу -(CH₂)₀₋₃CN; групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃CN; групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃R'; групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R"; групу -(CH₂)₀₋₃NR'R" або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалкільну групу;

35 де R' і R" є такими, як визначено вище;

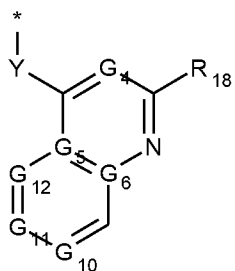
R₁₇ означає групу, вибрану із групи, яка включає

а) групу формули (IIIa)



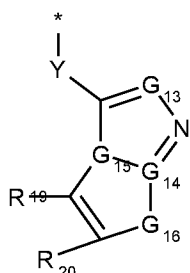
, формула (IIIa)

b) групу формули (IIIb)



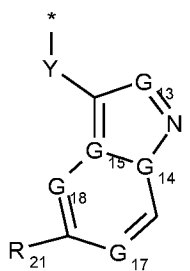
, формула (IIIb)

c) групу формули (IIIc)



формула (IIIc)

d) групу формули (IIId)



, формула (IIId)

в яких

G4 означає атом азоту або групу -CR₂₂;

G5 і G6 всі незалежно означають атом азоту або атом вуглецю, де, якщо один із G5 і G6 означає атом азоту, то той, що залишився, означає атом вуглецю;

G7 означає групу -NH або групу -CH;

G8 означає атом азоту або групу -CR₂₃;

G9 означає атом азоту або групу -CR₂₄;

G10 означає атом азоту або групу -CR₂₅;

G11 означає атом азоту або групу -CR₂₆;

G12 означає атом азоту або групу -CR₂₇;

G13 означає атом азоту або групу -CR₂₈;

G14 і G15 всі незалежно означають атом азоту або атом вуглецю, де, якщо один із G14 і G15 означає атом азоту, то той, що залишився, означає атом вуглецю;

G16 означає групу -NH або групу -CH;

G₁₇ означає атом азоту або групу -CR₂₉;

G₁₈ означає атом азоту або групу -CR₃₀;

R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ і R₃₀ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналکیلну групу, C₁-C₄-гідроксіалکیلну групу, C₃-C₄-циклоалکیلну групу, групу -(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃R', групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃NR'R", групу -(CH₂)₀₋₃NR'R" або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалکیلну групу; де R' і R" є такими, як визначено вище; і де Y є таким, як визначено вище;

або у випадку, якщо Y означає групу -NR'-, то R₄ разом з групою -NR'- і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR'-, утворюють 4-7-членну насичену гетероцикліальну групу, що містить атом N, і ця гетероцикліальна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

2. Сполука за п. 1, в якій

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₃-алکیلну групу; n дорівнює 0, 1 або 2;

R₁ означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу, C₁-C₄-галогеналکیلну групу, C₃-C₇-циклоалکیلну групу, фенільну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані із групи, що включає O, S і N, піролідинільну групу, піперидинільну групу, піперазинільну групу, тетрагідропіранільну групу або морфолінільну групу;

де циклоалکیلні, фенільні, гетероарильні, піролідинільні, піперидинільні, піперазинільні, тетрагідропіранільні або морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу, C₁-C₄-галогеналکیلну групу, C₁-C₄-гідроксіалکیلну групу, C₃-C₄-циклоалکیلну групу, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃NR₇R₈ або групу -(CH₂)₀₋₃(феніл)-OR₈; де R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню або C₁-C₄-алکیلну групу;

R₂ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C₁-C₃-алкоксигрупу, C₁-C₃-галогеналکیلну групу, C₃-C₄-циклоалکیلну групу, групу -NH₂, групу -N(CH₃)H, групу -N(CH₃)₂ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкоксигрупою;

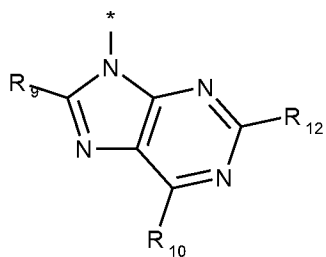
R₃ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₃-алкоксигрупу, C₁-C₃-галогеналکیلну групу, C₃-C₄-циклоалکیلну групу, групу -NH₂, групу -N(CH₃)H, групу -N(CH₃)₂ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкоксигрупою;

R₄ означає атом водню, C₁-C₃-алкоксигрупу, C₁-C₃-галогеналکیلну групу, C₁-C₄-гідроксіалکیلну групу, C₃-C₄-циклоалکیلну групу або лінійну або розгалужену C₁-C₃-алکیلну групу;

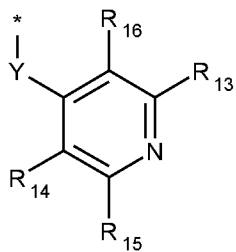
R₆ означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; C₁-C₃-алкоксигрупу; C₁-C₃-галогеналکیلну групу; лінійну або розгалужену C₁-C₄-гідроксіалکیلну групу; C₃-C₄-циклоалکیلну групу; групу -(CH₂)₀₋₃NR'R"; -(CH₂)₁₋₃O(C₁-C₄-алکیلну групу); -(CH₂)₀₋₃C(O)-(C₁-C₄-алکیلну групу); -(CH₂)₀₋₃C(O)O-(C₁-C₄-алکیلну групу); групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃NR'R"; групу -(CH₂)₀₋₃C(O)OH; -(CH₂)₀₋₃-(5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N); -(CH₂)₀₋₃-(5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероцикліальну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N) або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкоксигрупою;

де гетероарильні і гетероцикліальні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу або C₁-C₄-галогеналکیلну групу,

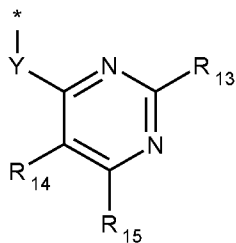
R₅ означає фрагмент формули (IIa-2), (IIb-1), (IIb-2), (IIb-3), (IIIa-1), (IIIa-3), (IIIa-5) або (IIIa-14):



, формула (IIa-2)

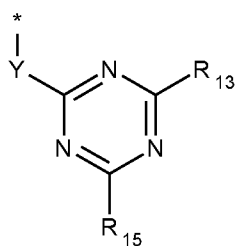


, формула (IIb-1)

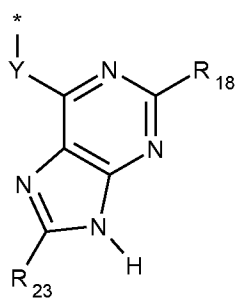


5

, формула (IIb-2)

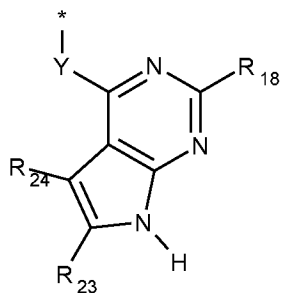


, формула (IIb-3)

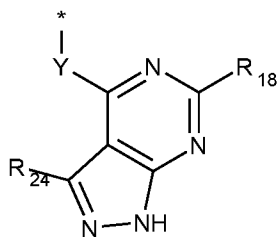


, формула (IIIa-1)

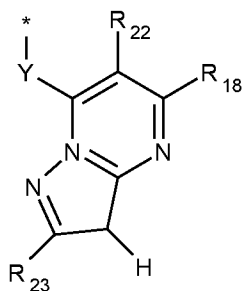
10



, формула (IIIa-3)



, формула (IIIa-5)



, формула (IIIa-14)

5

в яких:

R₉, R₁₀ і R₁₂ всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

10

R₁₃, R₁₄, R₁₅ і R₁₆ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, C₁-C₄-галогеналкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

15

R₁₈, R₂₂, R₂₃ і R₂₄ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;

20

Y означає групу $-NR'$, $-O-$ або $-S-$; де R' означає водень або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R₄ разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група $-NR'$, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

25

3. Сполука за п. 1, у якій

X означає атом азоту або групу $-CR_6$;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; R₁ означає лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкенільну групу, моноциклічну або біциклічну C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N, або 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N,

35

де циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$, групу $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}R_8$ або групу $-S(O)_2(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$;

40

R₂ і R₃ всі незалежно означають атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, групу $-NR'R''$ або лінійну або розгалужену C₁-C₆-алкільну групу і ця алкільна група є

незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₇-циклоалкілну групу;

R₄ означає атом водню, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналкілну групу, С₁-С₄-гідроксіалкілну групу, С₃-С₇-циклоалкілну групу, групу $-(CH_2)_{1-4}NR'R''$ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу, С₃-С₄-циклоалкілну групу, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$ або групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$;

R₆ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналкілну групу, С₁-С₄-гідроксіалкілну групу, С₃-С₇-циклоалкілну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалкілну групу;

R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню, С₁-С₄-галогеналкілну групу, С₁-С₄-гідроксіалкілну групу або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалкілну групу;

R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, С₁-С₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ і R₁₆ всі незалежно означають атом водню, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналкілну групу, С₁-С₄-гідроксіалкілну групу, С₃-С₄-циклоалкілну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалкілну групу; де R' і R'' є такими, як визначено вище;

R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉ і R₃₀ всі незалежно означають атом водню, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналкілну групу, С₁-С₄-гідроксіалкілну групу, С₃-С₄-циклоалкілну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалкілну групу; де R' і R'' є такими, як визначено вище; і де Y є таким, як визначено вище.

4. Сполука за п. 3, у якій

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкілну групу; n дорівнює 0, 1 або 2;

R₁ означає лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу, С₃-С₇-циклоалкілну групу, фенільну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані із групи, що включає O, S і N, піролідинільну групу, піперидинільну групу, піперазинільну групу, тетрагідропіранільну групу або морфолінілну групу; де циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, піролідинільні, піперидинільні, піперазинільні, тетрагідропіранільні або морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу, С₁-С₄-галогеналкілну групу, С₁-С₄-гідроксіалкілну групу, С₃-С₄-циклоалкілну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}OR_8$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR_7R_8$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R_8$ або групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR_7R_8$; де R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню або С₁-С₄-алкілну групу;

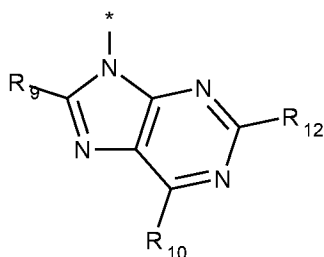
R₂ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, С₁-С₃-алкоксигрупу, С₁-С₃-галогеналкілну групу, С₃-С₄-циклоалкілну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена С₁-С₂-алкоксигрупою;

R₃ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, С₁-С₃-алкоксигрупу, С₁-С₃-галогеналкілну групу, С₃-С₄-циклоалкілну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена С₁-С₂-алкоксигрупою;

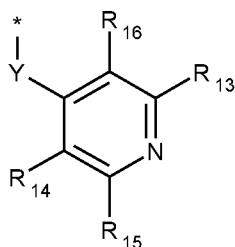
R₄ означає атом водню, С₁-С₃-алкоксигрупу, С₁-С₃-галогеналкілну групу, С₃-С₄-циклоалкілну групу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкілну групу;

R₆ означає атом водню, атом галогену, С₁-С₃-алкоксигрупу, С₁-С₃-галогеналкілну групу, С₃-С₄-циклоалкілну групу, групу $-NH_2$, групу $-N(CH_3)H$, групу $-N(CH_3)_2$ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкілну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена С₁-С₂-алкоксигрупою;

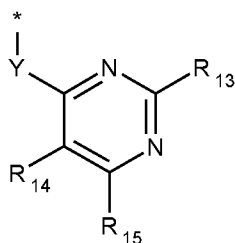
R₅ означає фрагмент формули (II-a2), (IIb-1), (IIb-2) або (IIIa-1):



, формула (IIa-2)

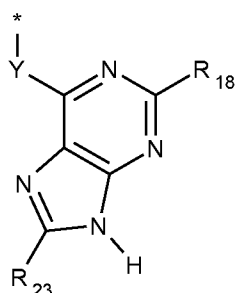


, формула (IIb-1)



5

, формула (IIb-2)



, формула (IIIa-1)

в яких:

- 10 R₉, R₁₀ і R₁₂ всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;
- 15 R₁₃, R₁₄, R₁₅ і R₁₆ всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$ або групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;
- 20 R₁₈ і R₂₃ всі незалежно означають атом водню, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу;
- 25 Y означає групу $-NR'$ -, $-O-$ або $-S-$; де R' означає водень або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; або у випадку, якщо Y означає $-NR'$ -, то R₄ разом з групою $-NR'$ - і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група $-NR'$ -, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклільну групу, що містить атом N.
5. Сполука за п. 1, в якій R₁ означає атом водню, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкільну групу, C₃-C₁₀-циклоалкенільну групу, моноциклічну або біциклічну C₆-C₁₄-арильну групу, 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O,

- S і N, або 5-14-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні один гетероатом, вибраний із групи, яка включає O, S і N, де циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка
- 5 включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₁₋₃CN, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR₇R₈, групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃R₈, групу -S(O)₂(CH₂)₀₋₃NR₇R₈ або групу -(CH₂)₀₋₃(феніл)-OR₈; і
- 10 де R₁ переважно означає атом водню, C₁-C₃-алкільну групу, C₁-C₃-галогеналкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, нафтильну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані із групи, що включає O, S і N, або 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані із групи, що включає O, S і N,
- 15 де циклоалкільні, фенільні, нафтильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR₇R₈ або групу -(CH₂)₀₋₃(феніл)-OR₈; де R₇ і R₈ є такими, як визначено в п. 1.
- 20 6. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5, в якій R₁ означає C₁-C₃-алкільну групу, C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, нафтильну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані із групи, що включає O, S і N, або 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані із групи, що включає O, S і N,
- 25 де циклоалкільні, фенільні, нафтильні, гетероарильні і гетероциклільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R₈ або групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR₇R₈; де R₇ і R₈ є такими, як визначено в п. 1; і
- 30 де R₁ переважно означає C₃-C₇-циклоалкільну групу, фенільну групу, 5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, що вибрані із групи, що включає O, S і N, піролідинільну групу, піперидинільну групу, піперазинільну групу, тетрагідропіранільну групу або морфолінільну групу, де циклоалкільні, фенільні, гетероарильні, піролідинільні, піперидинільні, піперазинільні, тетрагідропіранільні або морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка
- 35 включає атом галогену, лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃OR₈, групу -(CH₂)₀₋₃NR₇R₈, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R₈ або групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR₇R₈; де R₇ і R₈ всі незалежно означають атом водню або C₁-C₄-алкільну групу; і
- 40 де R₁ більш переважно означає фенільну групу або піридинільну групу, цей феніл або піридиніл є незаміщеним або містить 1, 2 або 3 замісники, які вибрані із групи, що включає атом галогену, лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкільну групу або групу -(CH₂)₀₋₃OSCH₃; і де краще, якщо зазначені фенільні і піридинільні групи зв'язані безпосередньо з піролотриазиновою групою.
- 45 7. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3, 5 або 6, в якій R₂ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₃-алкоксигрупою; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₃-алкільну групу; і
- 50 де R₂ переважно означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, C₁-C₃-алкоксигрупу, C₁-C₃-галогеналкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -NH₂, групу -N(CH₃)H, групу -N(CH₃)₂ або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₂-алкоксигрупою.
- 55 8. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-7, в якій R₃ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналкільну групу, C₁-C₄-гідроксіалкільну групу, C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена C₁-C₃-

алкоксигрупою; де R' і R" всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу; і

де R₃ переважно означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₃-алкоксигрупу, С₁-С₃-галогеналкільну групу, С₃-С₄-циклоалкільну групу, групу -NH₂, групу -N(CH₃)H, групу -N(CH₃)₂ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена С₁-С₂-алкоксигрупою.

9. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-8, в якій R₄ означає атом водню, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, С₃-С₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₁₋₄NR'R" або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена С₁-С₃-алкоксигрупою, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R' або групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R"; де R' і R" всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу; і де R₄ переважно означає атом водню, С₁-С₃-галогеналкільну групу, С₁-С₃-гідроксіалкільну групу, С₃-С₄-циклоалкільну групу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу.

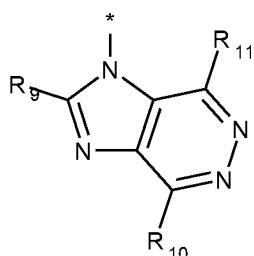
10. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-9, в якій R₆ означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; С₁-С₄-алкоксигрупу; С₁-С₄-галогеналкільну групу; лінійну або розгалужену С₁-С₄-гідроксіалкільну групу; С₃-С₇-циклоалкільну групу; групу -(CH₂)₀₋₃NR'R"; -(CH₂)₁₋₃O(С₁-С₄-алкільну групу); -(CH₂)₀₋₃OC(O)-(С₁-С₄-алкільну групу); -(CH₂)₀₋₃C(O)O-(С₁-С₄-алкільну групу); групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R"; групу -(CH₂)₀₋₃C(O)OH; -(CH₂)₀₋₃-(5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероарильну групу, що містить принаймні 1 гетероатом, вибраний із групи, яка включає О, S і N); -(CH₂)₀₋₃-(5-10-членну моноциклічну або біциклічну гетероциклічну групу, що містить принаймні 1 гетероатом, вибраний із групи, яка включає О, S і N) або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, які вибрані із групи, що включає С₁-С₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або С₃-С₄-циклоалкільну групу; де R' і R" всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу; і де гетероарильні і гетероциклічні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу або С₁-С₃-галогеналкільну групу.

11. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-10, в якій R₆ означає атом водню, атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, С₁-С₄-алкоксигрупу, С₁-С₄-галогеналкільну групу, С₁-С₄-гідроксіалкільну групу, С₃-С₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃NR'R" або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена С₁-С₃-алкоксигрупою; де R' і R" всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену С₁-С₃-алкільну групу;

де R₃ переважно означає атом водню, атом галогену, С₁-С₃-алкоксигрупу, С₁-С₃-галогеналкільну групу, С₃-С₄-циклоалкільну групу, групу -NH₂, групу -N(CH₃)H, групу -N(CH₃)₂ або лінійну або розгалужену С₁-С₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або заміщена С₁-С₂-алкоксигрупою.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-11, в якій R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає

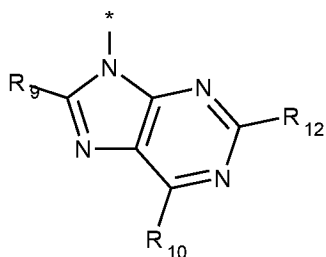
i) групу формули (IIa-1)



формула (IIa-1)

та

ii) групу формули (IIa-2)



, формула (IIa-2)

в яких

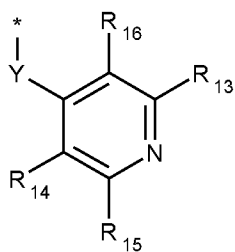
5 R_9 , R_{10} , R_{11} і R_{12} всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають

10 атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-11, в якій R_5 означає групу, вибрану із групи, яка

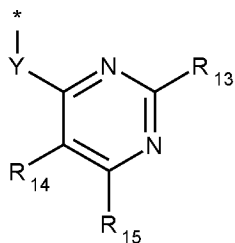
включає

i) групу формули (IIb-1)



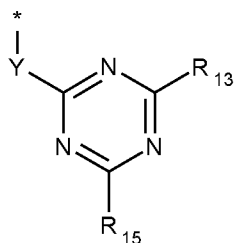
, формула (IIb-1)

ii) групу формули (IIb-2)



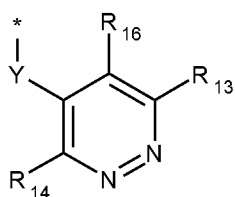
, формула (IIb-2)

iii) групу формули (IIb-3)



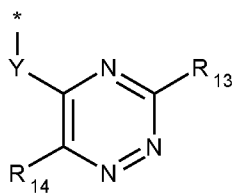
, формула (IIb-3)

iv) групу формули (IIb-4)



формула (IIb-4)

i
v) групу формули (IIb-5)



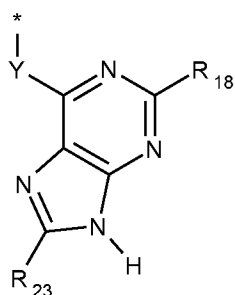
5 , формула (IIb-5)

в яких

10 R₁₃, R₁₄, R₁₅ і R₁₆ всі незалежно означають атом водню, атом галогену; C₁-C₄-алкоксигрупу; C₁-C₄-галогеналкільну групу; C₁-C₄-гідроксіалкільну групу; C₃-C₄-циклоалкільну групу, групу -(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃CN; групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R'; групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R''; групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалкільну групу;
15 де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алкільну групу; і де Y є таким, як визначено в п. 1; або у випадку, якщо Y означає групу -NR'-, то R₄ разом з групою -NR'- і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR'-, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклільну групу, що містить атом N, і ця гетероциклільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що
20 вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

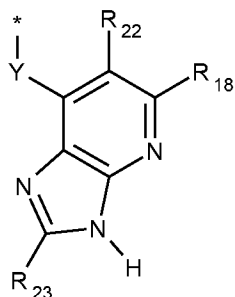
14. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-11, в якій R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIIa-1)



25 , формула (IIIa-1)

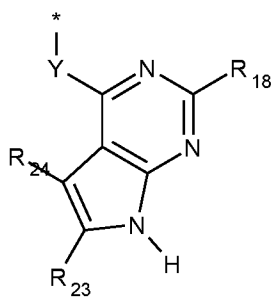
ii) групу формули (IIIa-2)



, формула (IIIa-2)

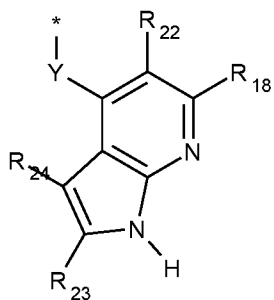
30

iii) групу формули (IIIa-3)



, формула (IIIa-3)

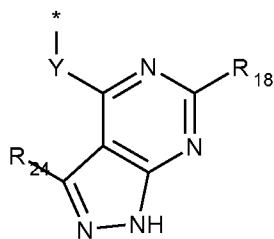
5 iv) групу формули (IIIa-4)



, формула (III-4)

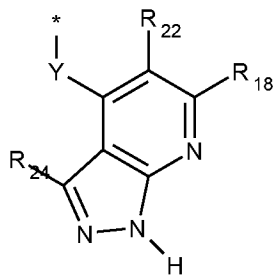
10

v) групу формули (IIIa-5)



, формула (IIIa-5)

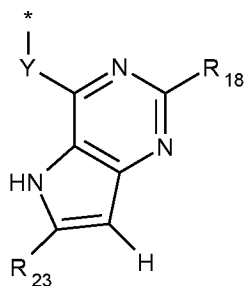
vi) групу формули (IIIa-6)



15

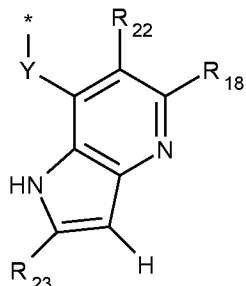
, формула (IIIa-6)

vii) групу формули (IIIa-7)



, формула (IIIa-7)

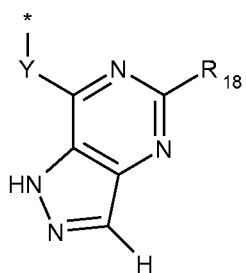
viii) групу формули (IIIa-8)



5

, формула (IIIa-8)

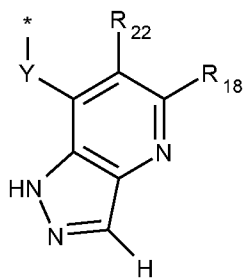
ix) групу формули (IIIa-9)



10

, формула (IIIa-9)

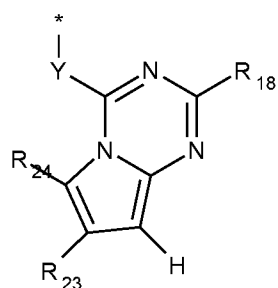
x) групу формули (IIIa-10)



, формула (IIIa-10)

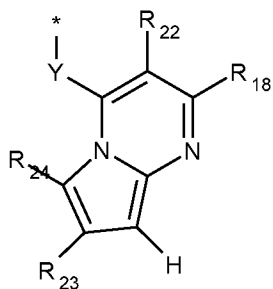
15

xi) групу формули (IIIa-11)



, формула (IIIa-11)

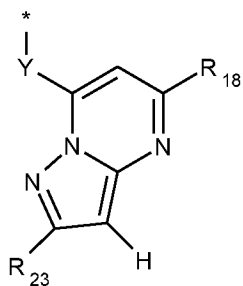
xii) групу формули (IIIa-12)



, формула (IIIa-12)

5

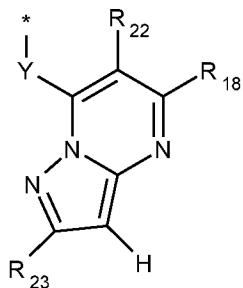
xiii) групу формули (IIIa-13)



, формула (IIIa-13)

10

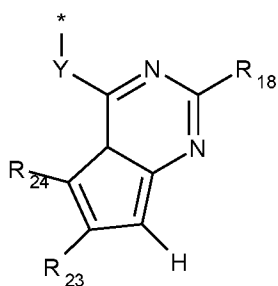
xiv) групу формули (IIIa-14)



, формула (IIIa-14)

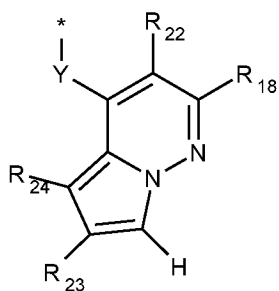
15

xv) групу формули (IIIa-15)



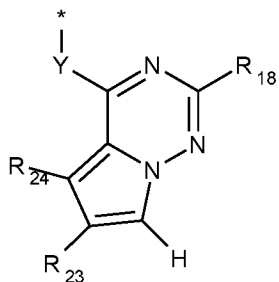
, формула (IIIa-15)

xvi) групу формули (IIIa-16)



, формула (IIIa-16)

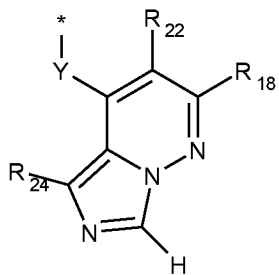
xvii) групу формули (IIIa-17)



5

, формула (IIIa-17)

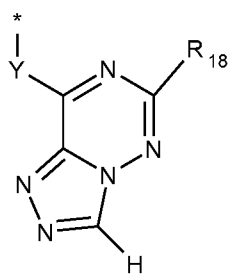
xviii) групу формули (IIIa-18)



10

, формула (IIIa-18)

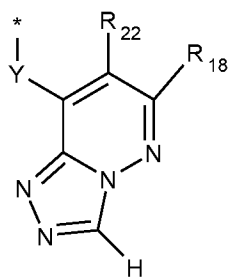
xix) групу формули (IIIa-19)



, формула (IIIa-19)

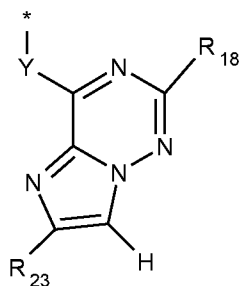
15

xx) групу формули (IIIa-20)



, формула (IIIa-20)

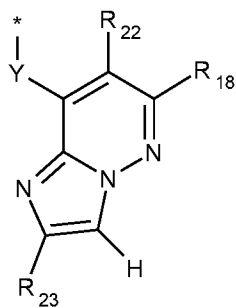
xxi) групу формули (IIIa-21)



формула (IIIa-21)

5 і

xxii) групу формули (IIIa-22)



, формула (IIIa-22)

10

в яких

R_{18} , R_{22} , R_{23} і R_{24} всі незалежно означають атом водню, атом галогену, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналкільну групу, C_1 - C_4 -гідроксialкільну групу, C_3 - C_4 -циклоалкільну групу, групу $-(CH_2)_{0-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}-CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}-NR'R''$, групу $-(CH_2)_{0-3}NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу і ця алкільна група є незаміщеною або

15

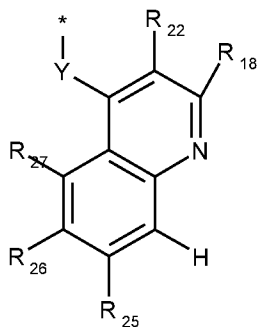
містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалкільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алкільну групу; і де Y є таким, як визначено в п. 1;

20

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

25

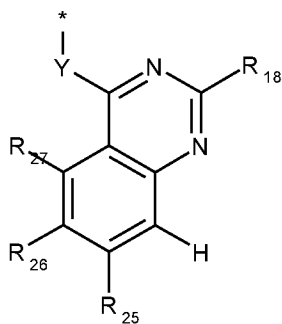
i) групу формули (IIIb-1)



, формула (IIIb-1)

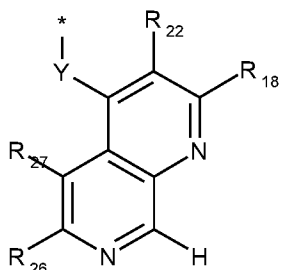
30

ii) групу формули (IIIb-2)



, формула (IIIb-2)

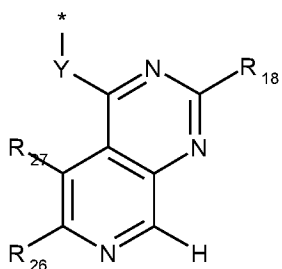
iii) групу формули (IIIb-3)



5

, формула (IIIb-3)

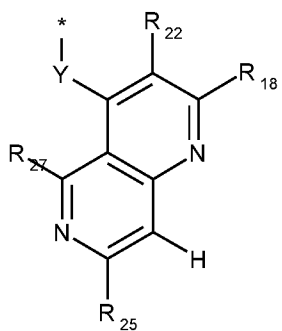
iv) групу формули (IIIb-4)



10

, формула (IIIb-4)

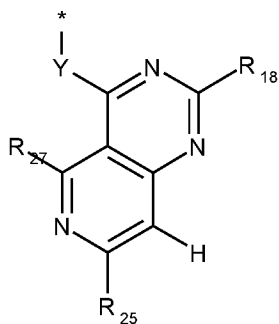
v) групу формули (IIIb-5)



, формула (IIIb-5)

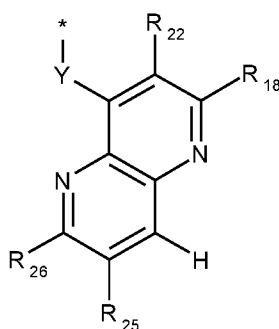
15

vi) групу формули (IIIb-6)

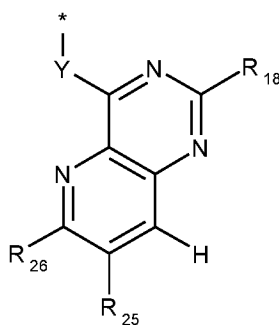


, формула (IIIb-6)

vii) групу формули (IIIb-7)



формула (IIIb-7)

i
viii) групу формули (IIIb-8)

, формула (IIIb-8)

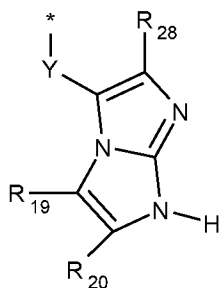
в яких

R₁₈, R₂₂, R₂₅, R₂₆ і R₂₇ всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналکیلну групу, C₁-C₄-гідроксіалکیلну групу, C₃-C₄-циклоалکیلну групу, групу -(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃-CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R', групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'', групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалکیلну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу; і де Y є таким, як визначено в п. 1;

або у випадку, якщо Y означає групу -NR'-, то R₄ разом з групою -NR'- і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR'-, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

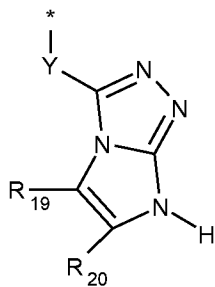
16. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-11, в якій R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIIc-1)



формула (IIIc-1)

i
ii) групу формули (IIIc-2)



5 , формула (IIIc-2)

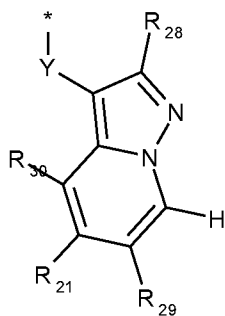
в яких

10 R₁₉, R₂₀ і R₂₈ всі незалежно означають атом водню, C₁-C₄-алкоксигрупу, C₁-C₄-галогеналکیلну групу, C₁-C₄-гідроксіалکیلну групу, C₃-C₄-циклоалکیلну групу, групу -(CH₂)₀₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₁₋₃CN, групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-R', групу -C(O)-(CH₂)₀₋₃-NR'R'', групу -(CH₂)₀₋₃NR'R'' або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C₁-C₄-алкоксигрупу, ціаногрупу або C₃-C₄-циклоалکیلну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C₁-C₄-алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C₁-C₄-алکیلну групу; і де Y є таким, як визначено в п. 1;

15 або у випадку, якщо Y означає групу -NR', то R₄ разом з групою -NR' і з атомом вуглецю, до якого приєднані R₄ і група -NR', утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу -CHF₂ або групу -CF₃.

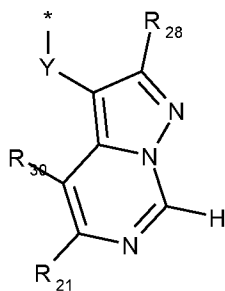
20 17. Сполука за будь-яким з пп. 1, 3 або 5-11, в якій R₅ означає групу, вибрану із групи, яка включає

i) групу формули (IIId-1)



25 , формула (IIId-1)

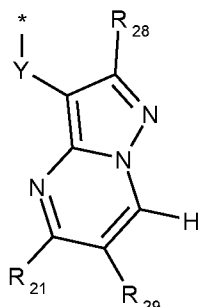
ii) групу формули (IIId-2)



формула (IIIId-2)

i

iii) групу формули (IIIId-3)



, формула (IIIId-3)

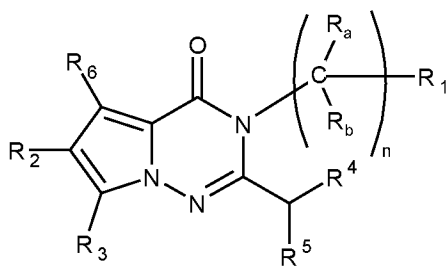
5

в яких

R_{21} , R_{28} , R_{29} і R_{30} всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_4 -алкоксигрупу, C_1 - C_4 -галогеналکیلну групу, C_1 - C_4 -гідроксyalکیلну групу, C_3 - C_4 -циклоалکیلну групу, групу $-(CH_2)_0$ - $3CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{1-3}CN$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}R'$, групу $-C(O)-(CH_2)_{0-3}NR'R''$, групу $-(CH_2)_0$ - $3NR'R''$ або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу і ця алکیلна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає C_1 - C_4 -алкоксигрупу, ціаногрупу або C_3 - C_4 -циклоалکیلну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу, C_1 - C_4 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -алکیلну групу; і де Y є таким, як визначено в п. 1;

або у випадку, якщо Y означає групу $-NR'$, то R_4 разом з групою $-NR'$ і з атомом вуглецю, до якого приєднані R_4 і група $-NR'$, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну групу, що містить атом N, і ця гетероциклічна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, ціаногрупу, групу $-CHF_2$ або групу $-CF_3$.

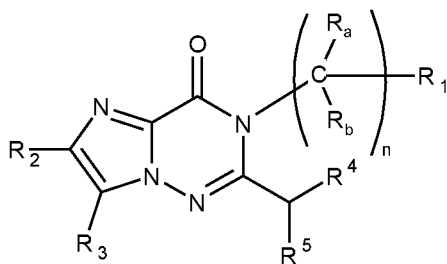
18. Сполука за п. 1, яка описується формулою (Ia):



, формула (Ia)

в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_a , R_b і n є такими, як визначено в будь-якому з пп.

19. Сполука за п. 1, яка описується формулою (Ib):



, формула (Ib)

в якій R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b і n є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-18.

20. Сполука за п. 1, у якій:

5 X означає атом азоту або групу $-\text{CR}_6$;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

R_1 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, метильну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, піразолільну групу, ізоксазолільну групу, піперидинільну групу або тетрагідропіранільну групу; де циклоалкільні, фенільні, піридинільні, піразолільні, ізоксазолільні, піперидинільні або тетрагідропіранільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, гідроксигрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, $-(\text{CH}_2)-(\text{феніл})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3-\text{алкільну групу})$, групу $-\text{NR}_7\text{R}_8$ або групу $-\text{OR}_8$; де R_7 і R_8 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

15 R_2 і R_3 всі незалежно означають атом водню, атом галогену, ціаногрупу, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, C_1 - C_3 -гідроксіалкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

20 R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -гідроксіалкільну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або циклопропільну групу;

R_6 означає атом водню; атом галогену; гідроксигрупу; ціаногрупу; C_1 - C_4 -алкоксигрупу; C_1 - C_4 -галогеналкільну групу; лінійну або розгалужену C_1 - C_4 -гідроксіалкільну групу; C_3 - C_7 -циклоалкільну групу; лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_3-\text{алкільну групу})$; $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_3-\text{алкільну групу})$; $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_3-\text{алкільну групу})$; групу $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}'\text{R}''$; групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{OH}$; $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -імідазолільну групу; $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -оксазолільну групу; $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -оксадіазолільну групу; $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -піразолільну групу або $-(\text{CH}_2)_{0-3}$ -морфолінільну групу; де R' і R'' всі незалежно означають атом водню, гідроксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу; і

30 де імідазолільні, оксазолільні, оксадіазолільні, піразолільні і морфолінільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або C_1 - C_3 -галогеналкільну групу;

R_5 означає групу, вибрану із групи, яка включає:

35 i) групу формули (IIa) і ця група являє собою пуринільну групу, незаміщену або заміщену групою $-\text{NR}'\text{R}''$;

ii) групу формули (IIb) і ця група вибрана із групи, що включає $-\text{NR}'$ -піридинільну групу, $-\text{S}$ -піридинільну групу, $-\text{NR}'$ -піримідинільну групу, $-\text{S}$ -піримідинільну групу або $-\text{NR}'$ -триазинільну групу; де піридинільні, піримідинільні і триазинільні групи є незаміщеними або містять 1, 2 або 3 замісники, які вибрані із групи, що включає атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CN}$, групу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NR}'\text{R}''$, групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; і

40 iii) групу формули (IIc) і ця група вибрана із групи, що включає $-\text{NR}'$ -пуринільну групу, $-\text{S}$ -пуринільну групу, $-\text{NR}'$ -7H-піроло[2,3-d]піримідинільну групу, $-\text{NR}'$ -1H-піразоло[3,4-d]піримідинільну групу або $-\text{NR}'$ -піразоло[1,5-a]піримідинільну групу;

45 де пуринільні, 7H-піроло[2,3-d]піримідинільні, 1H-піразоло[3,4-d]піримідинільні і піразоло[1,5-a]піримідинільні групи є незаміщеними або заміщені атом галогену або групою $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; або

R_4 і R_5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піролідинілпуринільну групу або піролідинілпіримідиніл; де піролідинільна група є незаміщеною або містить один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену або гідроксигрупу; і

50 де пуринільна група є незаміщеною або заміщена групою $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; і де піримідинільна

група є незаміщеною або містить 1, 2 або 3 замісники, які вибрані із групи, що включає групу - $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CN}$ або групу- $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; і

R' і R'' всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_3 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.

5 21. Сполука за п. 1 або п. 3, в якій:

X означає атом азоту або групу $-\text{CR}_6$;

R_a і R_b всі незалежно означають атом водню або метильну групу;

R_1 означає метильну групу, C_3 - C_7 -циклоалкільну групу, фенільну групу, піридинільну групу, піперидинільну групу або тетрагідропіранільну групу;

10 де циклоалкільні, фенільні, піридинільні, піперидинільні або тетрагідропіранільні групи є незаміщеними або містять один або більшу кількість замісників, що вибрані із групи, яка включає атом галогену, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу, групу $-\text{NR}_7\text{R}_8$ або групу $-\text{OR}_8$; де R_7 і R_8 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

15 R_2 і R_3 всі незалежно означають атом водню або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_4 означає атом водню, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу;

R_6 означає атом водню, атом галогену, C_1 - C_3 -галогеналкільну групу, лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу або циклопропільну групу; R_5 означає групу, вибрану із групи, яка включає:

20 i) групу формули (IIa) і ця група являє собою пуринільну групу, незаміщену або заміщену групою $-\text{NR}'\text{R}''$;

ii) групу формули (IIb) і ця група вибрана із групи, що включає $-\text{NH}$ -піридинільну групу, $-\text{S}$ -піридинільну групу, $-\text{NH}$ -піримідинільну групу або $-\text{S}$ -піримідинільну групу; де піридинільні або піримідинільні групи є незаміщеними або містять 1, 2 або 3 замісники, які вибрані із групи, що

25 включає групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{CN}$, групу $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$ або групу $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; і

iii) групу формули (IIc) і ця група вибрана із групи, що включає $-\text{NH}$ -пуринільну групу або $-\text{S}$ -пуринільну групу; де пуринільна група є незаміщеною або заміщена групою $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$; або R_4 і R_5 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють піролідінілпуринільну групу, де пуринільна група є незаміщеною або заміщена групою $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NR}'\text{R}''$;

30 R' і R'' всі незалежно означають атом водню, C_1 - C_3 -алкоксигрупу або лінійну або розгалужену C_1 - C_3 -алкільну групу.

22. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи:

2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((6-амінопіримідин-4-іламіно)метил)-5-хлор-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

35 2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-циклопропіл-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((6-амінопіримідин-4-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

4-((4-оксо-3-о-толіль-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламін)піколінамід;

2-((2-амінопіридин-4-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

40 2-((9H-пурин-6-іламіно)метил)-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-3-циклогексилпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((9H-пурин-6-ілтїо)метил)-5-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

45 2-((9H-пурин-6-ілтїо)метил)-6-метил-3-о-толільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-(1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)етил)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(6-амінопіримідин-4-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

50 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніль-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;

(R)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-2-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

55 (S)-2-(1-(6-амінопіримідин-4-іламіно)етил)-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

(S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніль-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

2-(1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)етил)-5-метил-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-3-о-толіль-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

60 2-((6-аміно-9H-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-фенільпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;

- 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(3-метоксифеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(2,4-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-бензил-5-хлорпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-фенілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 5 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-о-толїлімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(піридин-4-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-метилпіперидин-4-іл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 10 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3-фторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(3-фторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 15 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-метилпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-3-((1*r*,4*r*)-4-аміноциклогексил)-5-хлорпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 20 (R)-2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 25 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-феніл-5-(трифторметил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 30 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроїмідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)-3,3,3-трифторпропіл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 35 4-аміно-6-(3,3,3-трифтор-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-3-феніл-2-(1-(піразоло[1,5-*a*]піримідин-7-іламіно)етил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 40 2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-(дифторметил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(2-аміно-9Н-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(4,6-діаміно-1,3,5-триазин-2-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-((6-аміно-9Н-пурин-9-іл)метил)-5-хлор-3-(1-(5-фторпіридин-2-іл)етил)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 45 (S)-2-(1-(2-аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 50 (R)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)-2-гідроксіетил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (R)-4-аміно-6-(2-гідрокси-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(2-аміно-9Н-пурин-6-іламіно)етил)-3-фенілімідазо[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 55 (S)-2-(1-(7Н-піроло[2,3-*d*]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-4-аміно-6-(метил(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-2-іл)етил)аміно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(метил(9Н-пурин-6-іл)аміно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;
 (S)-2-(1-(9Н-пурин-6-іламіно)етил)-5-метил-3-фенілпіроло[1,2-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он;

- (S)-4-аміно-6-(1-(5-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-7-метил-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(7-метил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 5 (S)-2-(4,4-дифтор-1-(9H-пурин-6-іл)піролідин-2-іл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(4,4-дифтор-2-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)піролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-6-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 10 (S)-4-аміно-6-(1-(6-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-((S)-1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-((S)-1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 4-аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 15 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(2,6-диметилфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-((9H-пурин-6-іламіно)метил)-3-(1-фенілетил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(4-оксо-3-(1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 20 (S)-2-(1-(5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(2,6-диметилфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-фтор-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 25 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-5-фтор-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 30 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-((1S)-1-(5-(1,2-дигідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 35 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(трифторметил)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(гідроксиметил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 40 (S)-2-(1-(6-аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(піридин-2-ілметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 45 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)імідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 50 (S)-2-(1-(2-аміно-9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)-2,2,2-трифторетил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-бензил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 55 (S)-2-(1-(6-аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-5-(дифторметил)-3-(3,5-дифторфеніл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)пропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 60

- (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дихлорфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 5 (S)-2-(1-(6-аміно-5-(трифторметил)піримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (R)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)-2-гідроксіетил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-карбамоїлпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
 10 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(2-хлорбензил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 15 2-((S)-1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (R)-4-аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-гідроксіетиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(2-аміно-5-фторпіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 20 (S)-2-(1-(2-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(2H-тетразол-5-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 25 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(5-метилізоксазол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-7-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-7-карбонітрил;
 30 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(1-(4-метоксибензил)-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(тіазол-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 35 (S)-2-(1-(2,6-діаміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(морфолінометил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-((S)-1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((R)-1-фенілетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 40 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-(5-метил-1,2,4-оксадіазол-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 45 4-аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(5-метил-1H-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонова кислота;
 50 2-((S)-1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 55 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(1H-піразол-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(піримідин-5-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 60

- (S)-2,4-діаміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-(1-(3-((1H-піразол-3-іл)метил)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)-6-амінопіримідин-5-карбонітрил;
 5 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(2,2,2-трифторетил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 10 (S)-4-аміно-6-(1-(3-циклобутил-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-аміно-4-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-(1-(5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 15 (S)-4-аміно-6-(1-(3-циклопропіл-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((R)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 20 (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 2-((3-йод-1H-піразол[3,4-d]піримідин-4-іламіно)метил)-5-метил-3-о-толїлпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 25 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-((S)-1-(4-оксо-3-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-5-(1H-піразол-4-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 30 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(ізоксазол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-N,N-диметил-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
 35 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-N-пропіл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксамід;
 2-((S)-1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 40 2-((S)-1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-((S)-тетрагідро-2H-піран-3-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(3-гідроксі-1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 45 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)-3-гідроксипропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (R)-4-аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-2-гідроксіетиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-((4-оксо-3-о-толїл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)метиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 50 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(2-гідроксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)-3-гідроксипропіл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(5-фторпіридин-3-іл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 55 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(2-метилоксазол-5-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(2-метоксіетил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;

- (S)-пропіл-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбоксилат;
 (S)-4-аміно-6-(3-гідрокси-1-(4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 5 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)-3-гідроксипропіл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-5-(трифторметил)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-3-гідроксипропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 10 (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-іл)етилацетат;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(6-(трифторметил)піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 15 2-((2S,4R)-1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іл)-4-гідроксипіролідин-2-іл)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-((2S,4R)-2-(5-(амінометил)-3-(3,5-дифторфеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)-4-гідроксипіролідин-1-іл)піримідин-5-карбонітрил;
 20 (S)-4-аміно-6-(1-(5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 25 (S)-4-аміно-6-(1-(5-бром-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 30 (S)-4-аміно-6-(1-(3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-метоксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)циклопропіламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 35 2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)циклопропіл)-3-фенілпіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-(3-(трифторметил)феніл)-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)етиламіно)піримідин-5-карбонітрил;
 (S)-2-(1-(6-аміно-5-ціанопіримідин-4-іламіно)етил)-3-(3-гідроксифеніл)-4-оксо-3,4-дигідропіроло[1,2-f][1,2,4]триазин-5-карбонітрил;
 40 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)етил)-3-(піридин-2-іл)піроло[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-2-(1-(9H-пурин-6-іламіно)пропіл)-3-фенілімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он;
 (S)-4-аміно-6-(1-(4-оксо-3-феніл-3,4-дигідроімідазо[1,2-f][1,2,4]триазин-2-іл)пропіламіно)піримідин-5-карбонітрил
 45 або їх фармацевтично прийнятна сіль або сольват, або N-оксид, або стереоізомер, або дейтерована похідна.
23. Сполука за будь-яким з пп. 1-22, призначена для застосування для лікування патологічного стану або захворювання, перебіг якого покращується при інгібуванні фосфоінозитид-3-кінази (PI3K).
- 50 24. Сполука за п. 23, де патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає респіраторні захворювання; алергічні захворювання; запальні або аутоімунно обумовлені захворювання; функціональні порушення і неврологічні порушення; серцево-судинні захворювання; вірусні інфекції; порушення метаболізму/функції ендокринної системи; неврологічні порушення та біль; відторгнення трансплантата кісткового мозку і органа;
- 55 мієлодиспластичний синдром; мієлопроліферативні порушення (МПП); рак і злоякісні захворювання крові, лейкоз, лімфоми і солідні пухлини.
25. Сполука за п. 23 або 24, де патологічний стан або захворювання вибрано із групи, що включає лейкоз, лімфоми і солідні пухлини, ревматоїдний артрит, розсіяний склероз, бічний аміотрофічний склероз, хворобу Крона, виразковий коліт, системний червоний вовчак, аутоімунну гемолітичну анемію, діабет типу I, шкірний васкуліт, шкірний червоний вовчак,
- 60

дерматоміозит, захворювання, що супроводжуються появою пухирів, включаючи, але не обмежуючись лише ними, звичайну пухирчатку, бульозний пемфігоїд і бульозний епідермоліз, астму, хронічне обструктивне захворювання легень, муковісцидоз, ідіопатичний фіброз легень, саркоїдоз, алергічний риніт, атопічний дерматит, контактний дерматит, екзему, псоріаз,

5 базальноклітинну карциному, плоскоклітинну карциному і старечий кератоз.

26. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-22 разом з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

27. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-22 для приготування лікарського засобу, призначеного для лікування патологічного стану або захворювання за будь-яким із пп. 23-25.

10 28. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає від патологічного стану або захворювання за будь-яким із пп. 23-25, який включає введення зазначеному суб'єкту сполуки за будь-яким із пп. 1-22 або фармацевтичної композиції за п. 26 в терапевтично ефективній кількості.

29. Комбінований продукт, що містить (i) сполуку за будь-яким з пп. 1-22; і (ii) іншу сполуку, вибрану із групи, що включає агоніст аденозину A_{2A}, засіб, призначений для лікування серцево-судинних порушень, засіб, призначений для лікування діабету, і засіб, призначений для лікування захворювання печінки, протиалергічний засіб, антихолінергічний засіб, протизапальний засіб, протиінфекційний засіб, β2-адренергічний агоніст, інгібітор хемотаксичного рецептора-гомолігічної молекули, що експресується в клітинах TH₂ (CRTH₂), хіміотерапевтичний засіб, кортикостероїд, інгібітор ІККβ/ІКВКВ (ІКВ-кіназа бета або ІКК2),

15 імуносупресант, інгібітор кінази Janus (JAK), інгібітор активованої мітогеном протеїнкінази (p38 MAPK) місцевої дії, інгібітор фосфодієстерази (PDE) IV і інгібітор тирозинкінази селезінки (Syk),

20 призначений для одночасного, роздільного або послідовного застосування для лікування організму людини або тварини.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

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

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