



(51) МПК  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/53* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013118362/04, 20.09.2011

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
 20.09.2011

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
 20.09.2010 US 61/384,694

(43) Дата публикации заявки: 27.10.2014 Бюл. № 30

(45) Опубликовано: 20.11.2016 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
 поиске: WO 2008139293 A1, 20.11.2008. RU  
 2260593 C2, 20.09.2005. WO 02098873 A1,  
 12.12.2002. WO 03037432 A1, 08.05.2003. WO  
 2004096811 A1, 11.11.2004.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
 национальной фазе: 22.04.2013

(86) Заявка РСТ:  
 US 2011/052399 (20.09.2011)

(87) Публикация заявки РСТ:  
 WO 2012/040230 (29.03.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,  
 ООО "Юридическая фирма Городисский и  
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

**РИПКА Эми (US),  
 ШАПИРО Гидеон (US),  
 МАКРАЙНЕР Эндрю (US)**

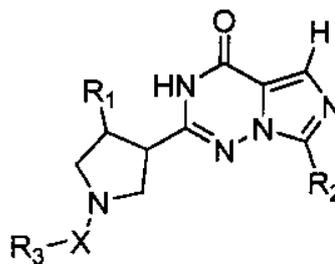
(73) Патентообладатель(и):

**АЙРОНВУД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
 (US)**

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИМИДАЗОТРИАЗИНОНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям формулы (I) и его фармацевтически приемлемым солям. Соединения являются ингибиторами фосфодиэстеразы 9 (ФДЭ9). В формуле (I)



(I)

X выбирают из связи; R<sub>1</sub> выбирают

С 2  
 0 4 1 3 0 9 2  
 R U

R U  
 2 6 0 3 1 4 0  
 С 2

независимым образом из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; R<sub>2</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, гетероциклоалкила, содержащего 6 атомов в кольце, где 1 атом в кольце выбирается из O или N; гетероарила, содержащего 5-6 атомов в кольце, где 1 атом в кольце выбирается из O или N; фенила; каждый из которых может в некоторых случаях замещен одними или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; и R<sub>3</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (гетероарил,

содержащий 6 атомов в кольце, где 1-2 атома в кольце выбираются из N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; (бициклический гетероарил, содержащий 9-10 атомов в кольце, где 1-3 атома в кольце выбираются из N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; фенила; фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним заместителем, выбираемым из группы, состоящей из галогена, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси. Изобретение также относится к иному варианту соединений формулы (I), к индивидуальным соединениям, к фармацевтической композиции, к способу лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения и к способу ингибирования ФДЭ9. 6 н. и 15 з. п. ф-лы, 2 табл., 58 пр.

RU 2603140 C2

RU 2603140 C2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/53* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2013118362/04, 20.09.2011**(24) Effective date for property rights:  
**20.09.2011**

Priority:

(30) Convention priority:  
**20.09.2010 US 61/384,694**(43) Application published: **27.10.2014 Bull. № 30**(45) Date of publication: **20.11.2016 Bull. № 32**(85) Commencement of national phase: **22.04.2013**(86) PCT application:  
**US 2011/052399 (20.09.2011)**(87) PCT publication:  
**WO 2012/040230 (29.03.2012)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,  
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**RIPKA Emi (US),  
SHAPIRO Gideon (US),  
MAKRAJNER Endrju (US)**

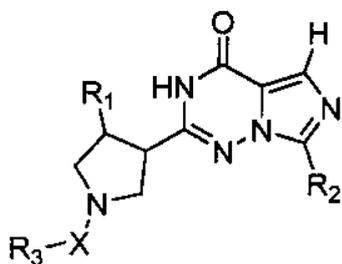
(73) Proprietor(s):

**AJRONVUD FARMASJUTIKALZ, INK. (US)**(54) **IMIDAZOTRIAZINONE COMPOUNDS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: compounds are the inhibitors of phosphodiesterase 9 (PDE9). In formula



(I)

X is selected from a bond; R<sub>1</sub> is selected in an independent way from the group, consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; R<sub>2</sub> is selected in an independent way from the group, consisting of (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)cycloalkyl, heterocycloalkyl, containing 6 atoms in a ring, where

1 atom in the ring is selected from O or N; heteroaryl, containing 5-6 atoms in a ring, where 1 atom in the ring is selected from O or N; phenyl; each of which can in some cases be substituted with one or several substituents, selected from the group, consisting of a halogen, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl; and R<sub>3</sub> is selected in an independent way from the group, consisting of (heteroaryl, containing 6 atoms in a ring, where 1-2 atoms in the ring are selected from N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; (bicyclic heteroaryl, containing 9-10 atoms in a ring, where 1-3 atoms in the ring are selected from N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; phenyl; phenyl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl; each of which can in some cases be substituted with one substituent, selected from the group, consisting of a halogen, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkoxy. The invention also relates to a different version of formula (I) compounds, to individual compounds, to a pharmaceutical composition, to the method of treating a PDE9-associated disease or disorder and to the method for

PDE inhibition.

EFFECT: improvement of the properties of the

compounds.

21 cl, 2 tbl, 58 ex

R U 2 6 0 3 1 4 0 C 2

R U 2 6 0 3 1 4 0 C 2

## РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка устанавливает приоритет предварительной заявки США № 61/384694, поданной 20 сентября 2010 г. и включенной в данный документ полностью в качестве ссылки.

### 5 УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Фосфодиэстеразы (ФДЭ) являются суперсемейством ферментов с одиннадцатью членами, кодируемыми 21 геном, которые регулируют внутриклеточную сигнализацию циклических нуклеотидов (т.е. циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ)). ФДЭ содержат переменный N-терминальный регуляторный домен и высококонсервативный C-терминальный каталитический домен и отличаются по своей специфичности к субстратам, экспрессии и локализации в клеточных и тканевых компартментах, включая ЦНС. В нейронах такие циклические нуклеотиды служат в качестве вторичных мессенджеров в каскаде передачи сигнала сопряженных с G-белком рецепторов и приводят к активации киназ, что, в свою очередь, будет фосфорилировать белки, вовлеченные в регуляцию синаптической трансмиссии и гомеостаза.

Фермент ФДЭ9 избирательно гидролизует цГМФ в сравнении с цАМФ и обладает наибольшей аффинностью любой ФДЭ для цГМФ,  $K_m \sim 170$  нМ (Fisher et al., Journal of Biological Chemistry 1998, 273 (25), 15559-15564). Было выявлено, что ФДЭ9 присутствует в целом ряде тканей человека, включая предстательную железу, толстый кишечник, тонкий кишечник, селезенку, почки, головной мозг и скелетные мышцы. В частности, мРНК ФДЭ9 была найдена в гиппокампальной формации, что указывает на предполагаемую роль в обучении и памяти. Исследования также выявили пути цГМФ в синаптической пластичности. У нокаутных мышей ФДЭ9 длительное потенцирование (ДП) повышается, указывая на то, что ингибирование ФДЭ9 может улучшить способности обучения и память. На самом деле, было показано, что селективный ингибитор ФДЭ9 потенцирует ДП на коллатеральном синапсе Шеффера/CA1, участке гиппокампа, который, как это известно, участвует в обучении и памяти (Van der Staay et al., Neuropharmacology, 2008, 55 (5), 908-918; Huttson et al., Neuropharmacology, 2011, 61 (4), 665-676). Во множественных исследованиях было показано, что избирательные ингибиторы ФДЭ9 были эффективны в снижении дефицита, наблюдаемого в ходе анализов пассивного избегания, распознавания нового объекта, социального распознавания и анализов поведения с использованием Т-образного лабиринта (Van der Staay et al., Neuropharmacology, 2008, 55 (5), 908-918). Кроме того, в двух исследованиях было выявлено повышение разрастания нейритной ткани, признака синаптической пластичности, после ингибирования ФДЭ9 (Huttson et al., Neuropharmacology, 2011, 61 (4), 665-676; Menitti, ICAD, 2009). В целом данные указывают, что модуляция нейронального цГМФ посредством ингибирования ФДЭ9 может изменять синаптические процессы, включая обучение и память.

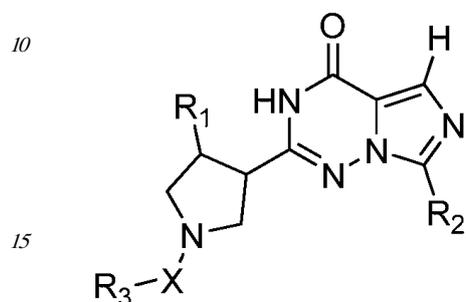
40 Таким образом, существует острая необходимость в наличии новейших ингибиторов ФДЭ9 для использования в повышении синаптической пластичности и синаптических процессов, например, вовлеченных в обучение, память, а также заболевания ЦНС или нарушения, относящиеся к модуляции уровней цГМФ.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

45 Данное изобретение описывает соединения имидазотриазинона, которые являются ингибиторами фосфодиэстеразы 9. Данное изобретение дополнительно описывает процессы, фармацевтические композиции, фармацевтические составы и фармацевтическое применение соединений в лечении ФДЭ9-связанных заболеваний или нарушений у

млекопитающих, включая человека (людей). В отдельных вариантах воплощения изобретения соединения по изобретению используют для лечения заболеваний и нарушений центральной нервной системы (ЦНС), а также других нарушений, которые могут влиять на функцию ЦНС, которые относятся к модуляции уровней цГМФ. В специфическом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению используют для лечения заболеваний или нарушений, которые выиграют от повышения синаптической пластичности и синаптических процессов, включая обучение и память.

В соответствии с этим, один аспект изобретения описывает соединения Формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль,  
при этом  
X выбирают из связи, C(O) или S(O)<sub>2</sub>;

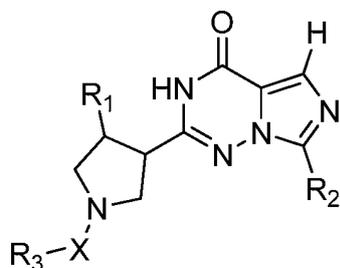
R<sub>1</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и гетероциклоалкилокси, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, оксо, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил];

R<sub>2</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, рестриктированного фенила и рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, оксо, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил]; и

R<sub>3</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, рестриктированного фенила и

рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, оксо, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил].

Другой аспект изобретения описывает соединение Формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемую соль, при этом

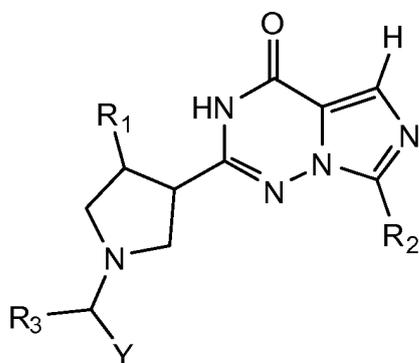
X выбирают из связи, C(O) и S(O)<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, например, адамантила, и рестриктированного фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; и

R<sub>3</sub> выбирают из группы, состоящей из моно- или бициклического гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и рестриктированного фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

В другом аспекте изобретение описывает соединение Формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, при этом

Y представлен H или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом;

R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил;

R<sub>2</sub> выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, например, адамантила, и рестриктированного фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; и

R<sub>3</sub> выбирают из группы, состоящей из моно- или бициклического гетероарила и рестриктированного фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

В еще одном аспекте данное изобретение описывает соединение, выбираемое из следующих:

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(-)-2-((3,4-транс)-1-(3-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-(4-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-3-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил

(-)-4-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил

(+)-2-((3,4-транс)-1-(2-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил

(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(-)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

- (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлоро-2-метилфенил)имидазо  
[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлоро-2-метилфенил)имидазо  
[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 5 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо  
[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо  
[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)  
10 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 15 (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-  
7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-  
7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
20 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 25 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)  
30 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 1
- 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 2
- 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 3
- 35 (+)-2-((3,4-транс)-1-((6-метоксипиримидин-2-ил)метил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-  
(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(о-толил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
40 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((R)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 45 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f]  
[1,2,4]триазин-4(3H)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

5 (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

10 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

15 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

20 (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(+)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(-)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

25 или их фармацевтически приемлемые соли.

Другой аспект изобретения описывает фармацевтическую композицию, включающую соединение по изобретению, например, соединение Формулы (I), и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

30 Другой аспект изобретения описывает способ лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению, например, фармацевтической композиции по изобретению, для лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения.

35 В другом аспекте изобретение описывает способ ингибирования ФДЭ9 у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, например, соединения Формулы (I), для ингибирования ФДЭ9 у субъекта.

#### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

40 Данное изобретение описывает соединения имидазотриазинона, которые являются ингибиторами фосфодиэстеразы 9. Данное изобретение дополнительно описывает процессы, фармацевтические композиции, фармацевтические составы и фармацевтическое применение соединений в лечении ФДЭ9-связанных заболеваний или нарушений у млекопитающих, включая человека (людей). Данное изобретение, включая соединения, способы и фармацевтические композиции, будет описано, ссылаясь на следующие определения, которые, для удобства, представлены ниже. Если иное не указано, 45 представленные ниже термины определяют следующим образом:

#### I. Определения

В контексте данного изобретения указатель единственного числа и подобные понятия, используемые в контексте данного изобретения (особенно в контексте формулы

изобретения), включают единственное и множественное число, если четко не указано иное или это четко не следует из контекста.

В контексте данного изобретения термин «ФДЭ9-связанное заболевание или нарушение» описывает класс нарушений, связанных с аномальной активностью ФДЭ9 или абберрантными уровнями цГМФ. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭ9-связанное заболевание или нарушение представлено заболеванием или нарушением центральной нервной системы (ЦНС), нейродегенеративным нарушением или нарушением, которое может поражать функцию ЦНС, при этом каждое из таких заболеваний или нарушений относится к модуляции уровней цГМФ. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭ9-связанное заболевание или нарушение представлено заболеванием или нарушением, вызванным относительным снижением синаптической пластичности и синаптическими процессами, например, такими как обучение или память. В отдельном варианте воплощения изобретения соединения по изобретению служат для лечения таких нарушений, действуя путем повышения синаптической пластичности и синаптических процессов, при этом термин понятия о повышении синаптической пластичности и синаптического процесса включает индукцию синаптической пластичности и синаптических процессов.

Типичные нарушения ЦНС включают болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС или болезнь Лу Герига), болезнь Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия), биполярные расстройства, синдром Дауна, лобно-височную лобарную дегенерацию или деменцию, глаукому, болезнь Хантингтона (хорея), ВИЧ-ассоциированную деменцию, деменцию с тельцами Леви, множественный склероз, множественную системную атрофию, болезнь Паркинсона, пресенильную деменцию (незначительное нарушение когнитивной функции), шизофрению, спинномозжечковую атаксию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского (прогрессирующий надъядерный паралич), сосудистую деменцию, синдром дефицита внимания (СДВ) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГА). Типичные нейродегенеративные нарушения включают травматическое (открытые или закрытые, проникающие травмы головы) или нетравматическое (инсульт, аневризма, гипоксия) поражение головного мозга. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭ9-связанные заболевания или нарушения, характеризующиеся абберрантными уровнями цГМФ, также могут включать дистонию, включая, например, генерализованную, фокальную, сегментальную, полую, промежуточную, острую дистоническую реакцию и генетическую/первичную; а также дискинезию, включая, например, острую, фармакологическую, хроническую/запоздалую и немоторную. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭ9-связанные заболевания или нарушения, характеризующиеся относительным снижением синаптической пластичности и синаптических процессов, включают, например, обсессивно-компульсивное расстройство личности, синдром хрупкой хромосомы X, синдром Ретта, синдром Уильямса, синдром Ренпеннинга, расстройства аутического спектра, включая аутизм, синдром Аспергера, общее расстройство психологического развития, синдром Ретта и дезинтегративное расстройство детского возраста.

В контексте данного изобретения термин «модуляция» обозначает относительное повышение или снижение уровней отдельного клеточного индикатора, например, цГМФ. В этом отношении описанные здесь заболевания/нарушения характеризуют по относительно пониженным уровням цГМФ, при этом соединения по данному изобретению используют для повышения уровня цГМФ посредством ингибирования ФДЭ9.

В контексте данного изобретения термин «фармацевтически приемлемый» обозначает соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксических оснований и кислот, включая неорганические и органические основания и неорганические и органические кислоты. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются, литий, натрий, калий, магний, кальций и цинк. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются, аммоний, первичные (например, трометамин), вторичные и третичные амины и аминокислоты (например, лизин). Соли, полученные из неорганических кислот, включают, но не ограничиваются, серную, соляную, фосфорную, метансульфоновую и бромистоводородную. Соли, полученные из органических кислот, включают, но не ограничиваются, C<sub>1-6</sub>-алкилкарбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты и трикарбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, адипиновая кислота и лимонная кислота, и алкилсульфоновые кислоты, такие как метансульфоновые и арилсульфоновые кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота. Подробный список солей представлен в P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.) "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use" Wiley-VCH (ISBN 3-906390-26-8).

В контексте данного изобретения и если не указано иное, термины «лечение», «лечить» и «проведение лечения» обозначают искоренение или снижение степени тяжести заболевания или нарушения, или одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или нарушением. В определенных вариантах воплощения изобретения термины относятся к сведению к минимуму прогрессирования или ухудшения заболевания или нарушения вследствие введения соединения по изобретению пациенту с таким заболеванием или нарушением. В некоторых вариантах воплощения изобретения термины относятся к введению описанного здесь соединения, с или без других дополнительных активных действующих веществ, после возникновения симптомов отдельного заболевания. Термины «лечение», «лечить» или т.п. в контексте данного изобретения охватывают лечение состояния заболевания у субъекта, например, у млекопитающего, и включает, по меньшей мере, одно из следующего: (i) ингибирование состояния заболевания, т.е. частичная или полная остановка его прогрессирования; (ii) снижение состояния заболевания, т.е. вызывание регрессии симптомов состояния заболевания или уменьшение степени тяжести симптомов заболевания; и (iii) обратный ход или регрессия состояния заболевания, преимущественно, путем элиминации или излечения заболевания. В отдельном варианте воплощения изобретения термины «лечение», «лечить» или т.п. охватывают лечение состояния заболевания у млекопитающего, например, примата, например, человека, и включает, по меньшей мере, одно из понятий (i), (ii) и (iii), представленных выше. Как это известно в науке, могут стать необходимыми такие усовершенствования, как системная в сравнении с локализованной доставка, возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол, диета, время введения, взаимодействие препаратов и степень тяжести состояния, которые можно корректировать в ходе стандартных испытаний специалистом в данной области.

В контексте данного изобретения термины «субъект» и «пациент» используют взаимозаменяемым образом. Термины «субъект» и «пациент» обозначают животное (например, птицу, такую как курица, перепел или индюк) или млекопитающее, включая неprimатов (например, корова, свинья, лошадь, овца, кролик, морская свинка, крыса, кошка, собака и мышь) и приматов (например, обезьяна, шимпанзе и человек). В отдельном варианте воплощения изобретения субъект представлен человеком.

В контексте данного изобретения и если иное не определено, термин

«предотвращение», «предотвращать» и «профилактика» обозначают предотвращение возникновения, рецидива или распространения заболевания или нарушения, или одного или нескольких его симптомов. В определенных вариантах воплощения изобретения термины относятся к введению описанного здесь соединения субъекту с или без другого дополнительного активного соединения перед возникновением симптомов, в частности, пациентам с риском возникновения описанных здесь заболеваний или нарушений. Термины охватывают ингибирование или снижение симптома отдельного заболевания. Субъекты с наличием заболевания в семье являются, в частности, кандидатами на проведение профилактики в определенных вариантах воплощения изобретения. Кроме того, субъекты с наличием рецидивирующих симптомов в анамнезе являются также потенциальными кандидатами на проведение профилактики. В этом отношении термин «предотвращение» может использоваться взаимозаменяемым образом с термином «профилактическое лечение». В определенных вариантах воплощения изобретения предотвращение достигается введением профилактически эффективного количества соединения по изобретению.

В контексте данного изобретения и если иное не определено, термин «терапевтически эффективное количество» соединения представлено количеством, достаточным для обеспечения терапевтической пользы в лечении или ведении заболевания или нарушения, или для замедления или сведения к минимуму одного или нескольких симптомов, связанных с заболеванием или нарушением. Терапевтически эффективное количество соединения обозначает количество терапевтического агента, в виде монотерапии или в комбинации с другими видами лечения, которое обеспечивает терапевтическую пользу в лечении или ведении заболевания или нарушения. Термин «терапевтически эффективное количество» может охватывать количество, которое улучшает общее лечение, снижает или помогает избежать симптомов или причин заболевания или нарушения, или повышает терапевтическую эффективность другого терапевтического агента, например, ингибиторов холинэстеразы, донепезила, ривастигмина, галантамина и/или мемантина.

В контексте данного изобретения и если иное не определено, термин «ведение», «вести» и «контроль» обозначают предотвращение или замедление прогрессирования, распространения или ухудшения заболевания или нарушения, или одного или нескольких его симптомов. Зачастую эффект пользы, которую получает субъект от профилактического и/или терапевтического агента, не возникает вследствие лечения заболевания или нарушения. В этом отношении термин «ведение» включает лечение субъекта, страдающего от отдельного заболевания, в попытке предотвращения или сведения к минимуму рецидива заболевания.

В контексте данного изобретения и если иное не определено, термин «профилактически эффективное количество» соединения представлено количеством, достаточным для предотвращения заболевания или нарушения, или профилактики его рецидива. Профилактически эффективное количество соединения обозначает количество терапевтического агента, в виде монотерапии или в комбинации с другими видами лечения, которое обеспечивает профилактическую пользу в профилактике заболевания. Термин «профилактически эффективное количество» может включать количество, которое улучшает в целом профилактику или повышает профилактическую эффективность другого профилактического агента.

Алкил обозначает линейный или разветвленный насыщенный или ненасыщенный алифатический углеводород  $C_1-C_8$ , если не указано другое количество атомов углерода. Ненасыщенность в форме двойной или тройной связи углерод-углерод может располагаться внутри или терминально и, в случае двойной связи, включают цис- и

транс-изомеры. Замещенный в некоторых случаях алкил может быть замещен независимым образом одним или несколькими заместителями, выбираемыми из F, оксо, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилтио-, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил]. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются, метил, трифторметил, этил, трифторэтил, изобутил, неопентил, цис- и транс-2-бутенил, изобутенил и пропаргил. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил является подгруппой алкила, ограниченного в целом до 4 атомов углерода. В других случаях замещенный в некоторых случаях алкил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из F, OH, оксо и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси. В других случаях замещенный в некоторых случаях алкил может быть независимым образом замещен фтором в количестве до трех атомов.

В каждом случае, в котором описан диапазон количества атомов в кольце или цепи, включены все подгруппы. Таким образом, C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub> включает все подгруппы, например, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> включает C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> и C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, а также C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> и C<sub>4</sub>.

Ацил представлен группой алкил-C(O)-, в которой алкил имеет представленное выше определение. Примеры ацильных групп включают, но не ограничиваются, ацетил и пропионил.

Алкокси представлен группой алкил-O-, в которой алкил имеет представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси является подгруппой алкил-O-, в которой группа алкила ограничена в целом до 4 атомов углерода. Примеры алкоксильных групп включают, но не ограничиваются, метокси, трифторметокси, этокси, трифторэтокси и пропокси.

Алкоксиалкил представлен группой алкил-(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-, в которой алкил имеет представленное выше определение. Примеры алкоксиалкильных групп включают, но не ограничиваются, метоксиметил и этоксиметил.

Алкоксиалкилокси представлен группой алкокси-алкил-O-, в которой алкокси и алкил имеют представленные выше определения. Примеры алкоксиалкилоксильных групп включают, но не ограничиваются, группы метоксиметилокси (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-) и метоксиэтилокси (CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-).

Алкилтио представлен группой алкил-S-, в которой алкил имеет представленное выше определение. C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкилтио является подгруппой алкил-S-, в которой группа алкила ограничена в целом до 4 атомов углерода.

Алкилсульфонил представлен группой алкил-SO<sub>2</sub>-, в которой алкил имеет представленное выше определение. Примеры алкильсульфонильных групп включают, но не ограничиваются, метансульфонил и изопропилсульфонил.

Алкиламино представлен группой алкил-NH-, в которой алкил имеет представленное выше определение.

Диалкиламино представлен группой (алкил)<sub>2</sub>-N-, в которой алкил имеет представленное выше определение.

Амидо представлен H<sub>2</sub>NC(O)-.

Алкиламидо представлен группой алкил-NHC(O)-, в которой алкил имеет представленное выше определение.

Диалкиламида представлен группой (алкил)<sub>2</sub>-NC(O)-, в которой алкил имеет представленное выше определение.

Ароматическая группа представлена гетероарилом или арилом, при этом гетероарил и арил имеют представленные выше определения.

5 Арил представлен группой фенила или нафтила. Замещенный в некоторых случаях арил может быть замещен независимым образом одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, арилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилокси, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетероарилокси, -OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -S(O)R<sub>a</sub>, -NHR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -NHC(O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)R<sub>b</sub>, -NHC(O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-NH(R<sub>b</sub>), -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -COR<sub>a</sub> и R<sub>c</sub>, при этом R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> выбирают независимым образом из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых в некоторых случаях и независимым образом замещен до трех групп, выбираемых из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилалкокси, CN, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, пиперидинила, морфолинила, N-Me-пиперазинила, пиперазинила, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SMe, каждый из которых присоединен посредством связей углерод-углерод или углерод-азот или углерод-кислород, без каких-либо заместителей; или R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub>, взятые вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо. В других случаях замещенный в некоторых случаях арил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), при этом R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> имеют представленное выше определение. В дополнительных случаях замещенный в некоторых случаях арил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси и гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила.

35 Арилалкил представлен группой арил-алкил-, в которой арил и алкил имеют представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях.

Арилокси представлен группой арил-О-, в которой арил имеет представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях.

40 Арилалкокси представлен группой арил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-О-, в которой арил имеет представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях.

Карбокси представлен группой CO<sub>2</sub>H или CO<sub>2</sub>R<sub>d</sub>, при этом R<sub>d</sub> выбирают независимым образом из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, арил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила и алкоксиалкила, при этом алкил, циклоалкил, арил и алкокси имеют указанное выше определение, включая замещения в некоторых случаях.

Циклоалкил представлен C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> циклическим неароматическим углеводородом, например, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, циклическим неароматическим углеводородом, который может

содержать одну двойную связь. Замещенный в некоторых случаях циклоалкил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из F, оксо, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, -(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилтио-,  
 5 -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил]. В других случаях замещенный в некоторых случаях циклоалкил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями,  
 10 выбираемыми из F, оксо, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил]. В дополнительных случаях замещенный в некоторых случаях циклоалкил может быть замещен независимым образом одним заместителем, выбираемым из оксо, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси,  
 15 (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкилтио-, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил]. В других случаях замещенный в некоторых случаях циклоалкил может быть независимым образом замещен одним заместителем,  
 20 выбираемым из оксо, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилалкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси.

Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются, циклопропил,  
 25 циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил и адамантил.

Циклоалкилокси представлен группой циклоалкил-О-, в которой циклоалкил имеет представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях. Примеры включают, но не ограничиваются, циклопропилокси, циклобутилокси и циклопентилокси.  
 30 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкилокси представлен подгруппой циклоалкил-О-, в которой циклоалкил содержит 3-6 атомов углерода.

Циклоалкилтио представлен группой циклоалкил-S-, в которой циклоалкил имеет представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях. Примеры включают, но не ограничиваются, циклопропилтио, циклобутилтио и циклопентилтио.

Циклоалкилалкил представлен группой циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-, в которой циклоалкил и алкил имеют представленные выше определения, включая замещения в некоторых случаях. Примеры включают, но не ограничиваются, циклопропилметил, циклопропилэтил, циклогексилметил и циклогексилэтил.

Циклоалкилалкокси представлен группой циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-О-, в которой циклоалкил и алкокси имеют представленные выше определения, включая замещения в некоторых случаях. Примеры циклоалкилалкокси групп включают, но не ограничиваются, циклопропилметокси, циклопентилметокси и циклогексилметокси.

Циклоалкилалкилтио представлен группой циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил-S-, в которой циклоалкил и алкил имеют представленные выше определения. Примеры циклоалкилалкилтио групп включают, но не ограничиваются, циклопропилметантио, циклобутилметантио и циклопентилметантио.

Галоген представлен F, Cl, Br или I. В отдельных вариантах воплощения изобретения галогены представлены F, Cl и Br. В специфических вариантах воплощения изобретения

галоген представлен F.

Гетероарильная группа может быть представлена: (а) тетразолом, (б) 1,2,3,4-оксатриазолом, (в) 1,2,3,5-оксатриазолом или (г) моно- или бициклической ароматической кольцевой системой или гетероциклической кольцевой системой с одним ароматическим кольцом, имеющим от 5 до 10 атомов в кольце, выбираемых независимым образом из С, N, O и S, при условии, что не более чем 3 атома кольца в любом отдельном кольце отличны от С. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются, тиофенил, фуранил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, пирразолил, имидазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-триазолил, пиримидинил, пиразинил, индолил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил, тетрагидроизохинолил, индазолил, бензтиадиазололил, бензоксадиазолил и бензимидазолил. Замещенный в некоторых случаях гетероарил может быть замещен независимым образом одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, арилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилокси, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетероарилокси, -OC(O)R<sub>a</sub>, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -S(O)R<sub>a</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -NHC(O)R<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)R<sub>b</sub>, -NHC(O)OR<sub>a</sub>, -N(R<sub>a</sub>)C(O)OR<sub>b</sub>, -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-NH(R<sub>b</sub>), -N(R<sub>a</sub>)-C(O)-N(R<sub>b</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sub>a</sub>, -COR<sub>a</sub> и R<sub>c</sub>, при этом R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> выбирают независимым образом из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероариалкила, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых в некоторых случаях и независимым образом замещен до трех групп, выбираемых из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилалкокси, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, пиперидинила, морфолинила, N-Me-пиперазинила, пиперазинила, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SMe, каждый из которых присоединен посредством одиночных связей углерод-углерод или углерод-азот или углерод-кислород, и ни один из которых не замещен; или R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub>, взятые вместе с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо. В других случаях замещенный в некоторых случаях гетероарил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, S(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), при этом R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> имеют представленное выше определение. В дополнительных случаях замещенный в некоторых случаях гетероарил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси и гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила.

Гетероариалкил представлен группой гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-, в которой гетероарил и алкил имеют представленные выше определения, включая замещения в некоторых случаях. Примеры гетероариалкильных групп включают, но не ограничиваются, 4-пиридинилметил и 4-пиридинилэтил.

Гетероарилокси представлен группой гетероарил-O-, в которой гетероарил имеет представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях.

Гетероариалалкокси представлен группой гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-O-, в которой

гетероарил и алкокси имеют представленные выше определения, включая замещения в некоторых случаях. Примеры гетероарилалкильных групп включают, но не ограничиваются, 4-пиридинилметокси и 4-пиридинилэтокси.

5 Гетеробициклическая кольцевая система представлена бициклической кольцевой системой с 8-10 атомами, которые выбирают независимым образом из С, N, O и S, при условии, что не более чем 3 атома кольца в любом отдельном кольце не являются углеродом, и при условии, что, по меньшей мере, одно из колец ароматическое. Замещенная в некоторых случаях гетеробициклическая кольцевая система может быть независимым образом замещена одним или несколькими заместителями, выбираемыми  
10 из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкила, галогена, алкилсульфонила и циано. В других случаях замещенная в некоторых случаях гетеробициклическая кольцевая система может быть независимым образом замещена одним или несколькими заместителями, выбираемыми  
15 из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, галогена и циано.

Примеры 8-10-членных гетеробициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются, 1,5-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридил, 1,6-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридил, 1,7-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридил, 2,6-нафтиридинил, 2,7-нафтиридинил,  
20 циннолил, изохинолил, тетрагидроизохинолинил, фталазил, хиназолил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил, хинолил, тетрагидрохинолинил, хиноксалил, тетрагидрохиноксалинил, бензо[d][1,2,3]триазил, бензо[e][1,2,4]триазил, пиридо[2,3-b]пиразил, пиридо[2,3-c]пиридазил, пиридо[2,3-d]пиримидил, пиридо[3,2-b]пиразил, пиридо[3,2-c]пиридазил, пиридо[3,2-d]пиримидил, пиридо[3,4-b]пиразил, пиридо[3,4-c]пиридазил,  
25 пиридо[3,4-d]пиримидил, пиридо[4,3-b]пиразил, пиридо[4,3-c]пиридазил, пиридо[4,3-d]пиримидил, хиназолил, 1H-бензо[d][1,2,3]триазоил, 1H-бензо[d]имидазоил, 1H-индазоил, 1H-индоил, 2H-бензо[d][1,2,3]триазоил, 2H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, 2H-пиразоло[4,3-b]пиридинил, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридинил, [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, бензо[b]тиенил, бензо[c][1,2,5]оксадиазил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[d]изотиазоил, бензо[d]изоксазоил, бензо[d]оксазоил, бензо[d]тиазоил,  
30 бензофурил, имидазо[1,2-a]пиразил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[1,2-a]пиримидил, имидазо[1,2-b]пиридазил, имидазо[1,2-c]пиримидил, имидазо[1,5-a]пиразил, имидазо[1,5-a]пиридинил, имидазо[1,5-a]пиримидил, имидазо[1,5-b]пиридазил, имидазо[1,5-c]пиримидил, индолизил, пиразоло[1,5-a]пиразил, пиразоло[1,5-a]пиридинил, пиразоло[1,5-a]пиримидил, пиразоло[1,5-b]пиридазин, пиразоло[1,5-c]пиримидин, пирроло[1,2-a]пиразин, пирроло[1,2-a]пиримидил, пирроло[1,2-b]пиридазил, пирроло[1,2-c]пиримидил,  
35 1H-имидазо[4,5-b]пиридинил, 1H-имидазо[4,5-c]пиридинил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиридинил, 1H-пиразоло[3,4-c]пиридинил, 1H-пиразоло[4,3-b]пиридинил, 1H-пиразоло[4,3-c]пиридинил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 1H-пирроло[2,3-c]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-b]пиридинил, 1H-пирроло[3,2-c]пиридинил, 2H-индазоил, 3H-имидазо[4,5-b]пиридинил, 3H-имидазо[4,5-c]пиридинил, бензо[c]изотиазил, бензо[c]изоксазил, фуро[2,3-b]пиридинил, фуро[2,3-c]пиридинил, фуро[3,2-b]пиридинил, фуро[3,2-c]пиридиил, изотиазоло[4,5-b]пиридинил, изотиазоло[4,5-c]пиридинил, изотиазоло[5,4-b]пиридинил, изотиазоло[5,4-c]пиридинил, изоксазоло[4,5-b]пиридинил, изоксазоло[4,5-c]пиридинил,  
40 изоксазоло[5,4-b]пиридинил, изоксазоло[5,4-c]пиридинил, оксазоло[4,5-b]пиридинил, оксазоло[4,5-c]пиридинил, оксазоло[5,4-b]пиридинил, оксазоло[5,4-c]пиридинил, тиазоло[4,5-b]пиридиил, тиазоло[4,5-c]пиридинил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, тиазоло[5,4-c]пиридинил, тиено[2,3-b]пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[3,2-b]пиридинил и

тиено[3,2-с]пиридинил. В некоторых случаях замещенная в некоторых случаях гетеробиклицильная система может быть независимым образом замещена одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена,  $\text{CF}_3$ , CN,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкилокси и гетеро $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила.

5 Гетероциклоалкил представлен неароматической, моноциклической или бициклической насыщенной или частично ненасыщенной кольцевой системой, включающей 5-10 атомов в кольце, выбираемых из C, N, O и S, при условии, что не более чем 2 атома кольца в любом отдельном кольце отличны от C. Замещенный в некоторых случаях гетероциклоалкил может быть независимым образом замещен у атома углерода одним или несколькими заместителями, выбираемыми из OH,  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила и  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси групп и до двух оксо-групп. В одном случае, если группа гетероциклоалкила содержит азот, замещенный в некоторых случаях гетероциклоалкил может быть независимым образом замещен на указанном атоме азота одним или несколькими заместителями, выбираемыми из групп  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкил, ацил,  $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил или  $-\text{C}(\text{O})\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_4)\text{алкил})_2$ . В других случаях, если группа гетероциклоалкила содержит азот, замещенный в некоторых случаях гетероциклоалкил может быть независимым образом замещен на указанном атоме азота одним или несколькими заместителями, выбираемыми из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкила,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкила,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкила и ацила.

Гетероциклоалкильные группы могут быть присоединены к остатку молекулы посредством атомов углерода или азота кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, тетрагидро-2Н-пиранил, тетрагидро-2Н-тиопиранил, пирролидинил, пирролидонил, сукцинимидил, пиперидинил, пиперазинил, N-метилпиперазинил, морфолинил, морфолин-3-он, тиоморфолинил, тиоморфолин-3-он, 2,5-диазабицикло[2.2.2]октанил, 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил, 2-азабицикло[2.2.2]октан, 2-азабицикло[2.2.1]гептан и октагидро-1Н-пиридо [1,2-а]пиазин.

30 Гетероциклоалкилалкил представлен группой гетероциклоалкил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил-, в которой гетероциклоалкил и алкил имеют представленные выше определения, включая замещения в некоторых случаях.

Гетероциклоалкилокси представлен группой гетероциклоалкил-O-, в которой гетероциклоалкил имеет представленное выше определение, включая замещения в некоторых случаях.

Гетероциклоалкилалкокси представлен группой гетероциклоалкил- $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил)-O-, в которой гетероциклоалкил и алкил имеют представленные выше определения, включая замещения в некоторых случаях.

Оксо представлен группой  $-\text{C}(\text{O})-$ .

40 Фенил представлен бензольным кольцом. Замещенный в некоторых случаях фенил может быть замещен независимым образом одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена,  $\text{CF}_3$ , CN, OH,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилтио,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкилтио,  $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкилокси, арилокси,  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкилокси, гетеро $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкилокси, гетероарилокси,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_a$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{NHR}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{R}_b$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_a$ ,  $-\text{N}(\text{R}_a)\text{C}(\text{O})\text{OR}_b$ ,  $-\text{N}(\text{R}_a)\text{-C}(\text{O})\text{-NH}(\text{R}_b)$ ,  $-\text{N}(\text{R}_a)\text{-C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}_b)_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}_a$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_a)(\text{R}_b)$ ,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}_a$ ,  $-\text{COR}_a$  и  $\text{R}_c$ , при этом  $\text{R}_a$ ,  $\text{R}_b$  и  $\text{R}_c$  выбирают независимым образом из  $(\text{C}_1\text{-C}_6)$

алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОМе, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых  
 5 в некоторых случаях и независимым образом замещен до трех групп, выбираемых из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилалкокси, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, NHMe, NMe<sub>2</sub>, пиперидинила, морфолинила, N-Ме-пиперазинила, пиперазинила, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SMe, каждый из которых присоединен посредством одиночных связей углерод-углерод или углерод-азот или углерод-кислород, и ни один из которых не замещен; или R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub>, взятые вместе  
 10 с атомом(ами), к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо. В других случаях замещенный в некоторых случаях фенил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), при этом R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub> имеют представленное выше определение. В дополнительных случаях замещенный в некоторых случаях фенил может быть независимым образом замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси и гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила.

Рестриктированный фенил представлен замещенным в некоторых случаях бензоловым кольцом, которое может быть независимым образом замещено группами в количестве до трех, выбираемых из галогена, CF<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилтио, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилокси, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, -OC(O)NHR<sub>a</sub>, -OC(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NHR<sub>a</sub>, -C(O)N(R<sub>a</sub>)(R<sub>b</sub>), -COR<sub>a</sub> и R<sub>c</sub>, при этом R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub> и R<sub>c</sub> выбирают независимым образом из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОН, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>ОМе, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, арила, арилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и гетеро(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых  
 25 в некоторых случаях и независимым образом замещен группами в количестве до трех, выбираемыми из галогена, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилалкокси, CN, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, пиперидинила, морфолинила, N-Ме-пиперазинила, пиперазинила, OCF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SMe, каждый из которых присоединен посредством одиночных связей углерод-углерод или углерод-азот или углерод-кислород, и ни один из которых не замещен; или R<sub>a</sub> и R<sub>b</sub>, взятые вместе с атомом (ами), к которому они присоединены, образуют 5-6-членное кольцо.

Рестриктированный фенилалкил представлен группой рестриктированный фенил-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-, в которой рестриктированный фенил и алкил имеют представленные выше определения, включая замещения в некоторых случаях. Примеры групп рестриктированного фенилалкила включают, но не ограничиваются, 4-циано-фенилметил и 3-хлор-фенилэтил.

45 Сокращения, используемые в следующих примерах и композициях, включают:

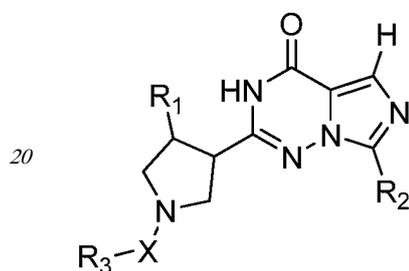
Ac	Ацил (Me-C(O)-)
AcN	Ацетонитрил

	ACN	Ацетонитрил
	BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
	Bn	Бензил
	Целит®	Диатомит
5	DABCO	1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан
	DBU	1,8-диазабисцикло[5.4.0]ундец-7-ен
	ДЦК(DCC)	N.N', Дициклогексилкарбодимид
	ДХМ	Дихлорметан
	ДИЭА	Диизопропилэтиламин
	ДИПЭА	Диизопропилэтиламин
10	ДМАП(DMAP)	4-Диметиламинопиридин
	ДМФ	Диметилформаид
	DMP	Периодинан Десса-Мартина
	ДМСО	Диметилсульфоксид
	Dppf	1,4-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид
	Et <sub>3</sub> N	Триэтиламин
15	г	Грамм (граммы)
	ч	Час (часы)
	HAU	2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат
20	HMDS	Гексаметилдисилазид
	HOBT	1-Гидроксibenзотриазол
	ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
	МСВР	Масс-спектрометрия с высоким разрешением
	в/в	Внутривенный
	KNMDS	Калия гексаметилдисилазид
	ЛДА	Лития диизопропиламид
25	IPA	Изопропиловый спирт
	м	Мультиплет
	м-	мета
	MEM	Метоксиэтоксиметил
	MeOH	Метиловый спирт или метанол
	мин	Минута(ы)
30	ммоль	миллимоли
	Ms	Мезилат
	МС	Масс-спектрометрия
	ММ	Молекулярная масса
	NBS	N-Бромосукцинамид
	NIS	N-Йодосукцинамид
35	ЯМР	Ядерно-магнитный резонанс
	NMM	N-метилморфолин
	NMP	N-метил-2-пирролидон
	о	орто
	в/н	в течение ночи
	п	пара
40	PCC	Пиридиния хлорохромат
	PEPPI	1,3-бис(2,6-диизопропилфенил)имидазолиден(3- хлоропиридинил) палладия(II) дихлорид
	PhNTf <sub>2</sub>	1,1,1-трифтор-N-фенил-N-(трифторметилсульфонил)метансульфонамид
	POPd	Дигидроген дихлоробис(ди-трет-бутилфосфинито-кp) палладат (2-)
	фунт/кв.д.	Фунт на квадратный дюйм
45	PFA	Полифосфорная кислота
	PFAA	Циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты
	PTSA	p-толуолсульфоная кислота
	PuBOP®	Бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат
	КТ (или кт)	комнатная температура (примерно 20-25°C)
	с	Синглет

	нас.	Насыщенный
	SuOH	N-гидрокси сукцинимид
	т	Триплет
	ТБАФ	Тетрабутил аммония фторид
	ТЭА	Триэтиламин
5	ТФК	Трифторуксусная кислота
	ТГФ	Тetraгидрофуран
	ТСХ	Тонкослойная хроматография
	TMS	Триметилсилил
	Tf	Трифлат
	ВПМС	Время-пролетная масс-спектрометрия
10	Ts	Тозилат
	o/o	объем/объем
	v/o	вес/объем

## II. Соединения по изобретению

15 В одном варианте воплощения изобретение описывает соединения Формулы (I)



25 (I)

или его фармацевтически приемлемую соль,

при этом

X выбирают из связи, C(O) или S(O)<sub>2</sub>;

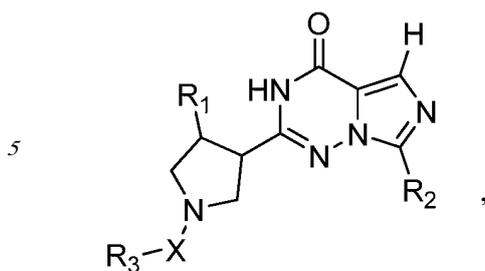
30 R<sub>1</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и гетероциклоалкилокси, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, оксо, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-, -S(O)<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и -S(O)<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил];

40 R<sub>2</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, рестриктированного фенила и рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, оксо, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, -C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, -C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкил], (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил)-C(O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонил-,

$-S(O)_2NH(C_1-C_4)$ алкила и  $-S(O)_2N[(C_1-C_4)$ алкил $(C_1-C_4)$ алкил]; и

$R_3$  выбирают независимым образом из группы, состоящей из  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $(C_3-C_7)$ циклоалкил $(C_1-C_4)$ алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил $(C_1-C_4)$ алкила, гетероарила, гетероарил $(C_1-C_4)$ алкила, рестриктированного фенила и рестриктированный фенил $(C_1-C_4)$ алкила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl),  $-S(O)_2(C_1-C_4)$ алкила, OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, оксо, CN,  $(C_1-C_6)$ алкила,  $(C_1-C_4)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкила,  $-C(O)NH(C_1-C_4)$ алкила,  $-C(O)N[(C_1-C_4)$ алкил $(C_1-C_4)$ алкил],  $(C_1-C_4)$ алкил $-C(O)-$ ,  $(C_1-C_4)$ алкилсульфонил-,  $-S(O)_2NH(C_1-C_4)$ алкила и  $-S(O)_2N[(C_1-C_4)$ алкил $(C_1-C_4)$ алкил]. В определенных вариантах воплощения изобретения заместители выбирают из галогена (например, F или Cl), CN,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси. В определенных вариантах воплощения изобретения  $R_1$  выбирают из  $(C_1-C_6)$ алкила, например, метила. В определенных вариантах воплощения изобретения  $R_2$  выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, например, тетрагидропиранила или пиперидинила,  $(C_3-C_{10})$ циклоалкила, например, адамантила, и рестриктированного фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена,  $-S(O)_2(C_1-C_4)$ алкила, OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, CN,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси. В определенных вариантах воплощения изобретения  $R_3$  выбирают из группы, состоящей из моно- или бициклического гетероарил $(C_1-C_4)$ алкила и рестриктированного фенил $(C_1-C_4)$ алкила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена,  $-S(O)_2(C_1-C_4)$ алкила, OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, CN,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси. В определенных вариантах воплощения изобретения X представлен связью. В определенных вариантах воплощения изобретения  $R_3$  представлен пиримидинилметил-, который может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl),  $-S(O)_2(C_1-C_4)$ алкила, OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, CN,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси. В определенных альтернативных вариантах воплощения изобретения  $R_3$  представлен (рестриктированный фенил)метил-, который может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl),  $-S(O)_2(C_1-C_4)$ алкила, OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, CN,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси.

В другом варианте воплощения изобретение описывает соединения Формулы (I)



10 (I)

где

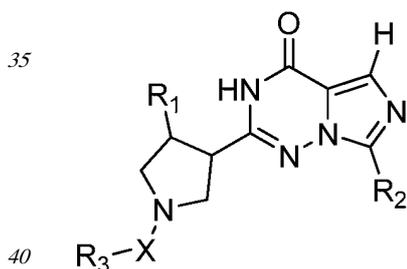
X выбирают из связи, C(O) и S(O)<sub>2</sub>;

15 R<sub>1</sub> выбирают независимым образом из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и гетероциклоалкилокси, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены;

20 R<sub>2</sub> выбирают независимым образом из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, рестриктированного фенила и рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены; и

25 R<sub>3</sub> выбирают независимым образом из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероарила, гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, рестриктированного фенила и рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены. В дополнительном варианте воплощения изобретения соединение может быть представлено фармацевтически приемлемой солью.

В еще одном варианте воплощения изобретение описывает соединения Формулы (I)



(I)

или их фармацевтически приемлемую соль,

при этом:

45 X выбирают из связи, C(O) и S(O)<sub>2</sub>;

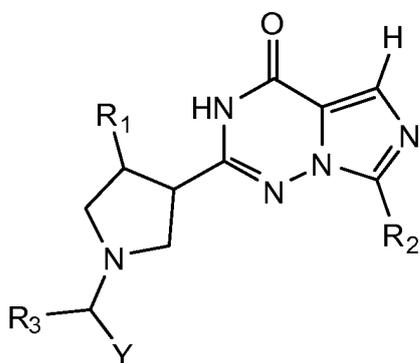
R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, например, метил;

R<sub>2</sub> выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, например,

тетрагидропиранила или пиперидинила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, например, адамантила, и рестриктированного фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; и

R<sub>3</sub> выбирают из группы, состоящей из моно- или бициклического гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

Дополнительный вариант воплощения изобретения Формулы (I) может быть представлен как



или ее фармацевтически приемлемой солью, при этом

Y представлен H или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, например, метилом или этилом;

R<sub>1</sub> представляет собой (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкил, например, метил;

R<sub>2</sub> выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, например, тетрагидропиранила или пиперидинила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, например, адамантила, и рестриктированного фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, например, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, например, -C(O)CH<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси; и

R<sub>3</sub> выбирают из группы, состоящей из моно- или бициклического гетероарила и рестриктированного фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, например, S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, например, -C(O)CH<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси. В определенных вариантах воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен пиримидинилом, который может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, например, -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, например, -C(O)CH<sub>3</sub>, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси. В определенных альтернативных вариантах воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен рестриктированным фенилом, который может

быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl),  $-S(O)_2(C_1-C_4)$  алкила, например,  $S(O)_2CH_2CH_3$ , OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$  алкила, например,  $-C(O)CH_3$ , CN,  $(C_1-C_6)$  алкила и  $(C_1-C_4)$  алкокси.

5 В определенных вариантах воплощения изобретения, в которых  $R_1$  представлен H, соединение по изобретению является транс (-) стереоизомером.

В определенных вариантах воплощения изобретения, в которых  $R_1$  представлен H, соединение по изобретению является транс (+) стереоизомером.

10 А. Дополнительные варианты воплощения изобретения

В одном варианте воплощения изобретения алкильные группы полностью насыщены и присутствуют полностью или как часть другой группы (например, алкиламино).

В определенных вариантах воплощения изобретения группы заместителей дополнительно не замещены.

15 В различных вариантах воплощения изобретения любая группа, которая определена как замещенная в некоторых случаях, может быть независимым образом однократно или многократно замещена в некоторых случаях.

В одном варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкильную группу, которая замещена 1-3 атомами фтора.

20 В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкильную группу, которая содержит двойную связь.

В одном варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат две алкильные группы, которые замещены 1-3 атомами фтора.

25 В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкильную группу, которая содержит тройную связь.

В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкильную группу, которая замещена оксогруппой.

В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкильную группу, которая замещена гидроксильной группой.

30 В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкильную группу, которая замещена группой  $(C_1-C_4)$  алкокси.

В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкильную группу, которая замещена группой  $(C_1-C_4)$  алкилсульфонил.

35 В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению содержат одну алкоксильную группу, которая замещена 1-3 атомами фтора.

В одном варианте воплощения изобретения насыщенные моноциклические гетероциклоалкильные группы замещены на атоме углерода группами в количестве до 2, выбираемыми из групп OH,  $(C_1-C_6)$  алкил или  $(C_1-C_4)$  алкокси.

40 В одном варианте воплощения изобретения насыщенные моноциклические гетероциклоалкильные группы замещены на атоме азота группой, выбираемой из  $-S(O)_2(C_1-C_4)$  алкила, например,  $-S(O)_2$  этила, и  $-C(O)-(C_1-C_4)$  алкила, например,  $-C(O)CH_3$ .

45 В одном варианте воплощения изобретения насыщенные моноциклические гетероциклоалкильные группы замещены на атоме азота группами, выбираемыми из  $(C_1-C_6)$  алкила, ацила,  $-C(O)O-(C_1-C_4)$  алкила,  $-C(O)NH-(C_1-C_4)$  алкила,  $S(O)N((C_1-C_4) алкил)_2$  и  $(C_1-C_4)$  алкилсульфонил-.

В одном варианте воплощения изобретения гетероарильные группы замещены на атоме углерода 1-3 группами, выбираемыми из галогена, CN, OH,  $(C_1-C_4)$  алкила,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонила.

В одном варианте воплощения изобретения рестриктированные фенильные группы замещены 1-3 группами, выбираемыми из галогена, CN, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила,

(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)циклоалкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилсульфонила.

В различных вариантах воплощения изобретения гетероарил может быть определен как тетразолил, тиофенил, фуранил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, пирразолил, имидазолил, 1,2,3-триазолил, 1,3,4-триазолил, пиримидинил и пиразинил, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены. В отдельном варианте воплощения изобретения гетероарил представлен пиримидинилом.

В других вариантах воплощения изобретения гетероарил может быть определен как 1,5-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридил, 1,6-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридил, 1,7-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридинил, 1,8-нафтиридил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридил, 2,6-нафтиридил, 2,7-нафтиридил, циннолил, изохинолил, тетрагидроизохинолил, фталазил, хиназолил, 1,2,3,4-тетрагидрохиназолинил, хинолил, тетрагидрохинолинил, хиноксалил и тетрагидрохиноксалинил, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены.

В дополнительных вариантах воплощения изобретения гетероарил может быть определен как бензо[d][1,2,3]триазил, бензо[e][1,2,4]триазил, пиридо[2,3-b]пиразил, пиридо[2,3-c]пиридазил, пиридо[2,3-d]пиримидил, пиридо[3,2-b]пиразил, пиридо[3,2-c]пиридазил, пиридо[3,2-d]пиримидил, пиридо[3,4-b]пиразил, пиридо[3,4-c]пиридазил, пиридо[3,4-d]пиримидил, пиридо[4,3-b]пиразил, пиридо[4,3-c]пиридазил, пиридо[4,3-d]пиримидил, хиначолил, 1H-бензо[d][1,2,3]триазоил, 1H-бензо[d]имидазоил, 1H-индазоил, 1H-индоил, 2H-бензо[d][1,2,3]триазоил, 2H-пиридазо[3,4-b]пиримидинил, 2H-пиразоло[4,3-b]пиримидинил, [1,2,3]триазоло[1,5-a]пиримидинил, [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинил и [1,2,4]триазоло[4,3-a]пиримидинил, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены.

В еще одних вариантах воплощения изобретения гетероарил может быть определен как бензо[b]тиенил, бензо[c][1,2,5]оксадиазил, бензо[c][1,2,5]тиадиазолил, бензо[d]изотиазоил, бензо[d]изоксазоил, бензо[d]оксазоил, бензо[d]тиазоил, бензофурил, имидазо[1,2-a]пиразил, имидазо[1,2-a]пиримидинил, имидазо[1,2-a]пиримидил, имидазо[1,2-b]пиридазил, имидазо[1,2-c]пиримидил, имидазо[1,5-a]пиразил, имидазо[1,5-a]пиримидинил, имидазо[1,5-a]пиримидил, имидазо[1,5-b]пиридазил, имидазо[1,5-c]пиримидил, индолизил, пиразоло[1,5-a]пиразил, пиразоло[1,5-a]пиримидинил, пиразоло[1,5-a]пиримидил, пиразоло[1,5-b]пиридазин, пиразоло[1,5-c]пиримидин, пирроло[1,2-a]пиразин, пирроло[1,2-a]пиримидил, пирроло[1,2-b]пиридазил, пирроло[1,2-c]пиримидил, 1H-имидазо[4,5-b]пиримидинил, 1H-имидазо[4,5-c]пиримидинил, 1H-пиразоло[3,4-b]пиримидинил, 1H-пиразоло[3,4-c]пиримидинил, 1H-пиразоло[4,3-b]пиримидинил, 1H-пиразоло[4,3-c]пиримидинил, 1H-пирроло[2,3-b]пиримидинил, 1H-пирроло[2,3-c]пиримидинил, 1H-пирроло[3,2-b]пиримидинил, 1H-пирроло[3,2-c]пиримидинил, 2H-индазоил, 3H-имидазо[4,5-b]пиримидинил и 3H-имидазо[4,5-c]пиримидинил, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены.

В дополнительных вариантах воплощения изобретения гетероарил может быть определен как бензо[c]изотиазил, бензо[c]изоксазил, фуро[2,3-b]пиримидинил, фуро[2,3-c]пиримидинил, фуро[3,2-b]пиримидинил, фуро[3,2-c]пиримидинил, изотиазоло[4,5-b]пиримидинил, изотиазоло[4,5-c]пиримидинил, изотиазоло[5,4-b]пиримидинил, изотиазоло[5,4-c]пиримидинил, изоксазоло[4,5-b]пиримидинил, изоксазоло[4,5-c]пиримидинил, изоксазоло[5,4-b]пиримидинил, изоксазоло[5,4-c]пиримидинил, оксазоло[4,5-b]пиримидинил, оксазоло[4,5-c]пиримидинил,

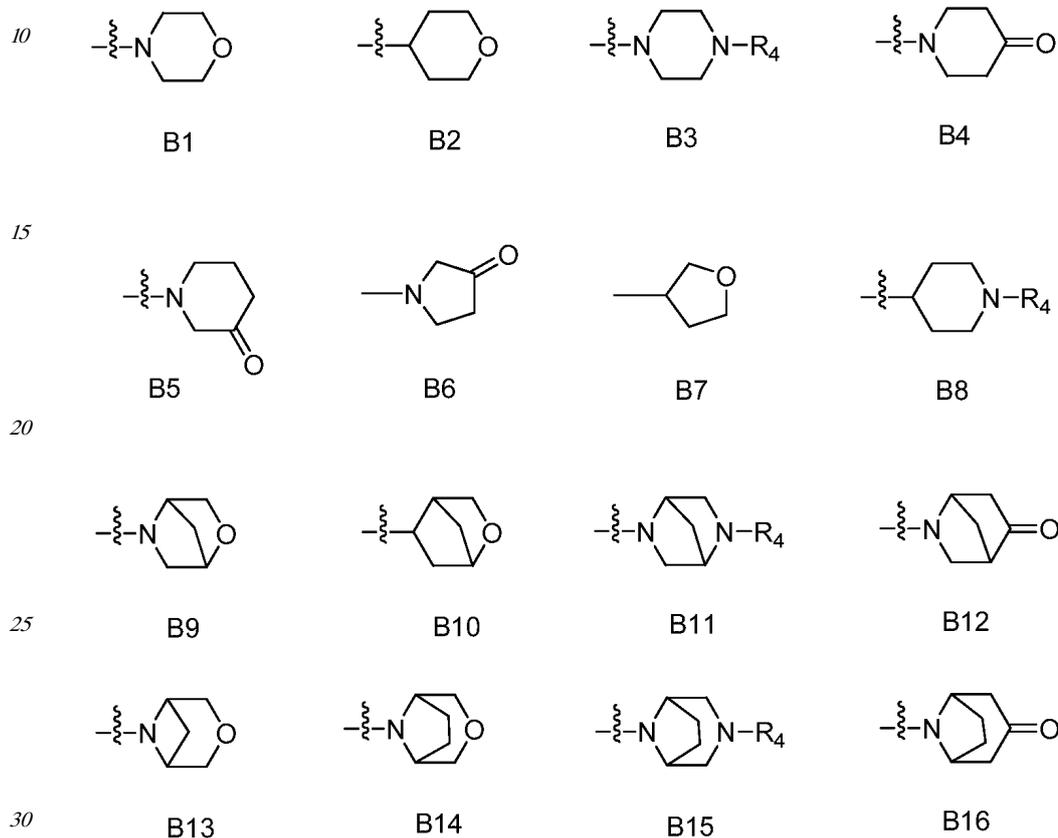
оксазоло[5,4-b]пиридинил, оксазоло[5,4-c]пиридинил, тиазоло[4,5-b]пиридинил, тиазоло [4,5-c]пиридинил, тиазоло[5,4-b]пиридинил, тиазоло[5,4-c]пиридинил, тиено[2,3-b] пиридинил, тиено[2,3-c]пиридинил, тиено[3,2-b]пиридинил и тиено[3,2-c]пиридинил, все из которых могут быть в некоторых случаях замещены.

- 5 В одном варианте воплощения изобретения X выбирают из C(O) и S(O)<sub>2</sub>.  
 В другом варианте воплощения изобретения X представлен C(O).  
 В дополнительном варианте воплощения изобретения X представлен S(O)<sub>2</sub>.  
 В другом варианте воплощения изобретения X представлен связью.
- 10 В некоторых вариантах воплощения изобретения Y представлен H.  
 В другом варианте воплощения изобретения Y представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом, например, метилом или этилом.  
 В определенных вариантах воплощения изобретения R<sub>1</sub> выбирают из H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила.
- 15 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> выбирают из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила.  
 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> выбирают из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси.
- 20 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> выбирают из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.  
 В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> выбирают из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила.
- 25 В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> выбирают из гетероциклоалкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и гетероциклоалкилокси.  
 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен H.  
 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом.
- 30 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом.  
 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен метилом.  
 В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси.  
 В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкокси.
- 35 В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилом.  
 В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкилом.
- 40 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом.  
 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилом.
- 45 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилокси.  
 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкилокси.  
 В другом варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен гетероциклоалкилом.  
 В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>1</sub> представлен

гетероциклоалкилом с только 6 атомами в кольце. Примеры включают, но не ограничиваются, морфолино, пиперидинил, пиперазинил N-Ме-пиперазинил и пиранил.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_1$  представлен гетероциклоалкилом с только 5 атомами в кольце. Примеры включают, но не ограничиваются, тетрагидрофуранил и пирролидинил.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_1$  представлен группой гетероциклоалкила, выбираемой из соединений Формул В1-В16, представленным ниже:



при этом  $R_4$  выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилалкила.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_1$  представлен гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкилом.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_1$  представлен гетероциклоалкилокси.

В одном варианте воплощения изобретения  $R_2$  выбирают из ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, ( $C_3$ - $C_{10}$ )циклоалкила и ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкила.

В одном варианте воплощения изобретения  $R_2$  выбирают из ( $C_1$ - $C_6$ )алкила, ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкила и ( $C_3$ - $C_7$ )циклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкила.

В одном варианте воплощения изобретения  $R_2$  выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, ( $C_3$ - $C_{10}$ )циклоалкила и рестриктированного фенила.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_2$  выбирают из гетероциклоалкила и гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкила.

В дополнительном варианте воплощения изобретения  $R_2$  выбирают из

рестриктированного фенила, рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероарила и гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> выбирают из гетероарила и гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> выбирают из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила и рестриктированного фенила.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> выбирают из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилом, замещенным одним или двумя атомами фтора.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкилом, замещенным одним или двумя атомами фтора.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом.

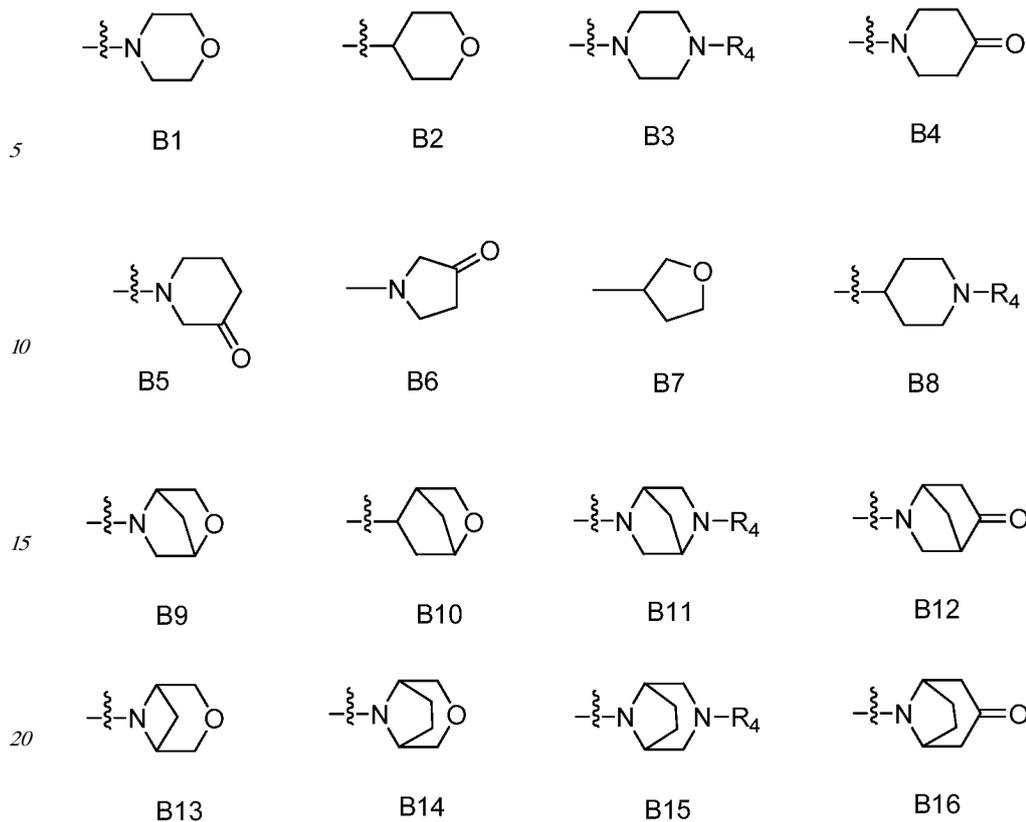
В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилом.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен гетероциклоалкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен гетероциклоалкилом с только 6 атомами в кольце. Примеры включают, но не ограничиваются, морфолино, пиперидинил, пиперазинил N-Ме-пиперазинил и пиранил. Дополнительные примеры включают 4-пиперидинил, 3-тетрагидропиранил и 4-тетрагидропиранил, которые могут быть в некоторых случаях замещены одной или несколькими группами, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен гетероциклоалкилом с только 5 атомами в кольце. Примеры включают, но не ограничиваются, тетрагидрофуранил и пирролидинил.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен группой гетероциклоалкила, выбираемой из соединений Формул В1-В16, представленным ниже:



при этом  $R_4$  выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и  $C_3$ - $C_6$ циклоалкилалкила.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_2$  представлен гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения  $R_2$  представлен гетероарилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения  $R_2$  представлен гетеробициклической кольцевой системой.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_2$  представлен моноциклическим ароматическим кольцом, имеющим 5-6 атомов, выбираемых из C, O, S и N, при условии, что не более 3 атомов в кольце не представлены C, и указанное кольцо может быть в некоторых случаях и независимым образом замещено группами в количестве до двух, выбираемых из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклоалкила, циклоалкилокси,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $CF_3$ , карбоксила, алкоксиалкила,  $C_1$ - $C_4$ циклоалкилалкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, амидо, алкиламидо, диалкиламидо, тиоалкила, галогена, циано и нитро.

В дополнительном варианте воплощения изобретения  $R_2$  представлен моноциклическим ароматическим кольцом, имеющим 5 атомов, выбираемых из C, O, S и N, при условии, что не более 3 атомов в кольце не представлены C, и указанное кольцо может быть в некоторых случаях и независимым образом замещено группами в количестве до двух, выбираемых из  $C_1$ - $C_4$ алкила, циклоалкила, циклоалкилокси,  $C_1$ - $C_4$ алкокси,  $CF_3$ , карбоксила, алкоксиалкила,  $C_1$ - $C_4$ циклоалкилалкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, амидо, алкиламидо, диалкиламидо, тиоалкила, галогена, циано и нитро.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен моноциклическим ароматическим кольцом, имеющим 6 атомов, выбираемых из C и N, при условии, что не более 3 атомов в кольце не представлены C, и указанное кольцо может быть в некоторых случаях и независимым образом замещено группами в количестве до двух, выбираемых из C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкила, например, метила, циклоалкила, циклоалкилокси, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкокси, CF<sub>3</sub>, карбоксила, алкоксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>циклоалкилалкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, амидо, алкилаמידо, диалкилаמידо, тиаалкила, галогена (например, F или Cl), циано и нитро.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен рестриктированным фенилом.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен рестриктированный фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом.

В одном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> выбирают из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, гетероциклоалкила, гетероарила и рестриктированного фенила.

В одном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> выбирают из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> выбирают из (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> выбирают из гетероциклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и гетероарил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> выбирают из гетероциклоалкила и гетероарила.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилом.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)циклоалкил(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен гетероциклоалкилом.

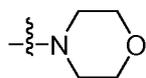
В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен гетероциклоалкилом с только 6 атомами в кольце. Примеры включают, но не ограничиваются, морфолино, пиперидинил, пиперазинил N-Me-пиперазинил и пиранил.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен гетероциклоалкилом с

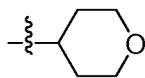
только 5 атомами в кольце. Примеры включают, но не ограничиваются, тетрагидрофуранил и пирролидинил.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_3$  представлен группой гетероциклоалкила, выбираемой из соединений Формул В1-В16, представленным ниже:

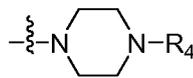
5



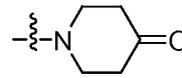
B1



B2

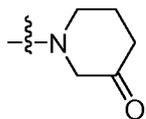


B3

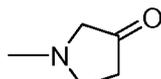


B4

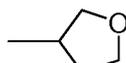
10



B5



B6

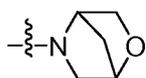


B7

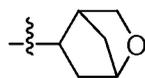


B8

15



B9



B10

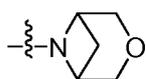


B11

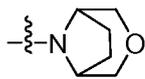


B12

20



B13



B14



B15



B16

25

при этом  $R_4$  выбирают из водорода,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_3$ - $C_6$ циклоалкила и

$C_3$ - $C_6$ циклоалкилалкила.

30

В другом варианте воплощения изобретения  $R_3$  выбирают из группы, состоящей из моно- или бициклического гетероарила и рестриктированного фенила.

В другом варианте воплощения изобретения  $R_3$  представлен пиримидинилметил-, который может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl),  $-S(O)_2(C_1-C_4)$ алкила, OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, CN,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси.

35

В другом варианте воплощения изобретения  $R_3$  представлен (рестриктированный фенил)метил-, который может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl),  $-S(O)_2(C_1-C_4)$ алкила, OH,  $-C(O)-(C_1-C_4)$ алкила, CN,  $(C_1-C_6)$ алкила и  $(C_1-C_4)$ алкокси.

40

В другом варианте воплощения изобретения  $R_3$  представлен гетероциклоалкил( $C_1$ - $C_4$ )алкилом.

45

В другом варианте воплощения изобретения  $R_3$  представлен гетероариллом, например, моно- или бициклическим гетероариллом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения  $R_3$  представлен

гетеробициклической кольцевой системой.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен моноциклическим ароматическим кольцом, имеющим 5-6 атомов, выбираемых из С, О, S и N, при условии, что не более 3 атомов в кольце не представлены С, и указанное кольцо может быть в некоторых случаях и независимым образом замещено группами в количестве до двух, выбираемых из С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкила, циклоалкила, циклоалкилокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, СF<sub>3</sub>, карбоксила, алкоксиалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>циклоалкилалкокси, амина, алкиламино, диалкиламино, амидо, алкиламино, диалкиламино, тиоалкила, галогена, циано и нитро.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен моноциклическим ароматическим кольцом, имеющим 5 атомов, выбираемых из С, О, S и N, при условии, что не более 3 атомов в кольце не представлены С, и указанное кольцо может быть в некоторых случаях и независимым образом замещено группами в количестве до двух, выбираемых из С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкила, циклоалкила, циклоалкилокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, СF<sub>3</sub>, карбоксила, алкоксиалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>циклоалкилалкокси, амина, алкиламино, диалкиламино, амидо, алкиламино, диалкиламино, тиоалкила, галогена, циано и нитро.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен моноциклическим ароматическим кольцом, имеющим 6 атомов, выбираемых из С и N, при условии, что не более 3 атомов в кольце не представлены С, и указанное кольцо может быть в некоторых случаях и независимым образом замещено группами в количестве до двух, выбираемых из С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкила, циклоалкила, циклоалкокси, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>алкокси, например, -ОМе, СF<sub>3</sub>, карбоксила, алкоксиалкила, С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>циклоалкилалкокси, амина, алкиламино, диалкиламино, амидо, алкиламино, диалкиламино, тиоалкила, галогена, например, F, циано и нитро.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> выбирают из группы, состоящей из моно- или бициклического гетероарил(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкила и рестриктированный фенил(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкила.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен пиримидинилом, который может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкила, ОН, -С(О)-(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкила, CN, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкокси.

В другом варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен рестриктированным фенилом, который может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена (например, F или Cl), -S(O)<sub>2</sub>(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкила, ОН, -С(О)-(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкила, CN, (С<sub>1</sub>-С<sub>6</sub>)алкила и (С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкокси.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен гетероарил(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>2</sub> представлен рестриктированным гетероарил-СН<sub>2</sub>-.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен рестриктированным фенилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен рестриктированным фенил(С<sub>1</sub>-С<sub>4</sub>)алкилом.

В дополнительном варианте воплощения изобретения R<sub>3</sub> представлен рестриктированный фенил-CH<sub>2</sub>-.

В определенных вариантах воплощения изобретения заместители выбирают из галогена, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

В определенных вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкил представлен тетрагидропиранилом.

В определенных вариантах воплощения изобретения гетероциклоалкил представлен пиперидинилом.

В определенных вариантах воплощения изобретения галоген представлен F или Cl.

В отдельном варианте воплощения изобретения соединение по изобретению выбирают из следующего списка отдельных соединений, каждое из которых является отдельным вариантом воплощения изобретения, и которое представлено в формате таблицы/списка только для удобства:

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(-)-2-((3,4-транс)-1-(3-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-(4-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-3-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил

(-)-4-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил

(+)-2-((3,4-транс)-1-(2-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил

(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(-)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он

- (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо  
[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо  
[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 5 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо  
[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)  
10 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-  
7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 15 (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-  
7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
20 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 25 (+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 1
- 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)  
30 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 2
- 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 3
- (+)-2-((3,4-транс)-1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-  
(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 35 (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(о-толил)  
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
40 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((R)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он
- 45 (-)-7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f]  
[1,2,4]триазин-4(3H)-он
- (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f]  
[1,2,4]триазин-4(3H)-он

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

5 (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

10 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

15 (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

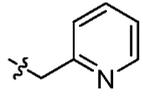
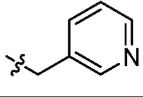
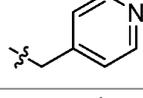
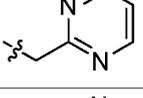
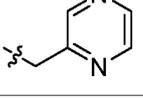
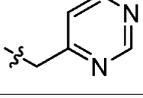
(+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

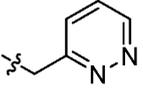
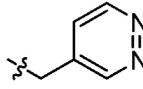
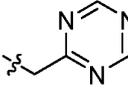
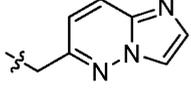
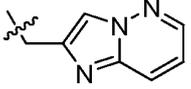
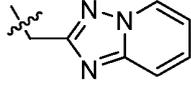
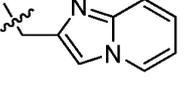
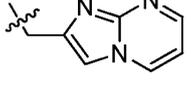
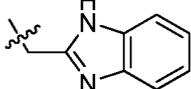
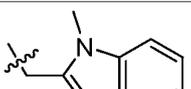
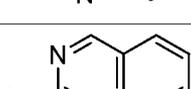
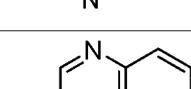
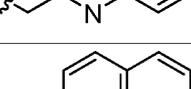
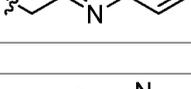
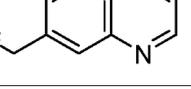
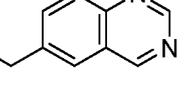
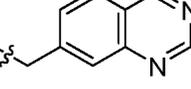
20 (+)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

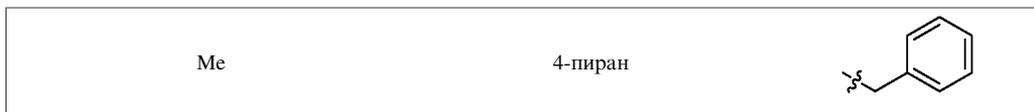
(-)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

или их фармацевтически приемлемые соли.

В дополнительном варианте воплощения Формулы (I) соединения по изобретению  
25 представлены в виде примеров, перечисленных в таблице ниже, каждое из которых является отдельным вариантом воплощения изобретения и которые представлены в формате таблицы/списка только для удобства:

	R1	R2	R3
30	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
35	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
40	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
45	Me	4-пиран	

	Me	4-пиран	
5	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
10	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
15	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
20	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
25	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
30	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
35	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
40	Me	4-пиран	
	Me	4-пиран	
45	Me	4-пиран	



5 Данное изобретение включает любое новое соединение или композицию, например, описанную здесь фармацевтическую композицию. Кроме того, в определенных вариантах воплощения данное изобретение включает все активные метаболиты соединений по изобретению, например, производные N-оксида соединений Формулы (I).

10 Соединения по изобретению, например, соединения Формулы (I), могут быть представлены в форме фармацевтически приемлемых солей. Фраза «фармацевтически приемлемый» обозначает соли, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксических оснований и кислот, включая неорганические и органические основания и неорганические и органические кислоты. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничиваются, литий, натрий, калий, магний, кальций  
15 и цинк. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничиваются, аммоний, первичные (например, трометамин), вторичные и третичные амины и аминокислоты (например, лизин). Соли, полученные из неорганических кислот, включают, но не ограничиваются, серную, соляную, фосфорную, метансульфоновую и бромистоводородную. Соли, полученные из органических кислот, включают, но не  
20 ограничиваются, C<sub>1-6</sub> алкилкарбоновые кислоты, дикарбоновые кислоты и трикарбоновые кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, адипиновая кислота и лимонная кислота, и алкилсульфоновые кислоты, такие как метансульфоновые и арилсульфоновые кислоты, такие как пара-толуолсульфоновая кислота и  
25 бензолсульфоновая кислота. Подробный список солей представлен в P.H. Stahl and C.G. Wermuth (eds.) “Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use” Wiley-VCH (ISBN 3-906390-26-8).

30 Как это отмечено здесь, данное изобретение также включает энантиомеры, диастереомеры или рацематы соединения. Энантиомеры являются парой стереоизомеров, которые являются неналагаемыми зеркальными изображениями друг друга. Смесь пары энантиомеров 1:1 называется рацематной смесью. Термин «энантиомеры» используют для обозначения рацематной смеси, где это необходимо. Диастереомеры являются стереомерами, имеющими, по меньшей мере, два асимметричных атома, и которые не являются зеркальными отображениями друг друга. Абсолютная стереохимия  
35 может быть указана в соответствии с системой R-S Кана-Ингольда-Прелога. Если соединение представлено чистым энантиомером, стереохимия у каждого хирального атома углерода может быть обозначена в виде R или S. Выделенные соединения могут обозначать как (+) или (-) в зависимости от направления (право- или левостороннее  
40 вращение), в которое они вращают плоскость поляризованного луча при длине волны натрия D. Определенные описанные здесь соединения содержат один или более асимметрических центров или осей и, таким образом, это может обуславливать возникновение энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены в понятиях абсолютной стереохимии как (R)- или (S-). Данное  
45 изобретение включает все такие возможные изомеры, включая рацематные смеси, оптически чистые формы и промежуточные смеси. Оптически активные (R)- или (S-) изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или восстановлены с использованием обычных способов. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь конфигурацию E или Z. Если

соединение содержит дизамещенный циклоалкил, заместитель циклоалкила может иметь цис- или транс- конфигурацию.

Кроме того, соединения по изобретению могут существовать в таутомерных формах, которые могут находиться в равновесном состоянии относительно друг друга. Все таутомерные формы Формулы (I) включены в изобретение.

Любые получаемые смеси изомеров могут быть разделены на основе физико-химических различий составляющих веществ, на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, хроматографией и/или фракционной кристаллизацией.

Любые полученные рацематы финальных продуктов или промежуточных веществ могут быть восстановлены в оптические антиподы с использованием известных способов, например, путем разделения их диастереометрических солей, полученных с использованием оптически активной кислоты или основания, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основная молекула, которая может использоваться для восстановления соединений по данному изобретению в их оптические антиподы, например, фракционной кристаллизацией соли, образованной из оптически активной кислоты, например, винной кислоты, дибензоилтартаровой кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О'-пара-толуолвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфоновой кислоты. Рацематные продукты также могут быть восстановлены хиральной хроматографией, например, высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

В контексте данного изобретения термин «изомер» обозначает различные соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но отличаются по расположению и конфигурации атомов. Также в контексте данного изобретения термин «оптический изомер» или «стереоизомер» обозначает любые различные стереоизомерные конфигурации, которые могут существовать для отдельного соединения по данному изобретению, и включает геометрические изомеры.

Любая представленная здесь формула также представляет немеченные формы, а также меченные изотопом формы соединений. Меченные изотопом формы соединений имеют структуры, отображенные формулами, указанными в тексте данной заявки, за исключением одного или более атомов, которые заменены атомом с выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$ , соответственно. Например, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий ( $^2\text{H}$ ), может обеспечить терапевтические преимущества в результате большей метаболической стабильности, что может оказаться преимущественным и привести к более долгому периоду полужизни *in vivo* или снижению дозы у млекопитающего или человека. Изобретение включает различные меченные изотопом соединения, как это определено в тексте данной заявки, например, соединения, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{14}\text{C}$ . Такие меченные изотопом соединения также могут использоваться в исследованиях метаболизма (с  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетической реакции (например, с  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), для способов определения или визуализации, такой как позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), включая анализы препарата или распределения тканевого субстрата, или в радиоактивном лечении пациентов. В

частности, соединение, меченное  $^{18}\text{F}$  или другим изотопом, может быть особенно полезным для исследований ПЭТ и ОФЭКТ. Меченные изотопом соединения по данному изобретению и его пролекарства могут в целом быть получены путем проведения процедур, описанных в схемах или примерах и способах получения, описанных ниже, путем замещения легкодоступного реагента, меченого изотопом, реагентом без мечения изотопом.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности, дейтерием (т.е.  $^2\text{H}$  или  $\text{D}$ ), может придать определенные терапевтические преимущества, возникающие в результате повышенной метаболической стабильности, например, повышенного периода полужизни *in vivo* или снижению требований к дозе или улучшения терапевтического индекса. Следует понимать, что в данном контексте дейтерий обозначается в виде заместителя для соединения Формулы (I). Концентрация такого тяжелого изотопа, в частности дейтерия, может определяться по фактору изотопного обогащения. В контексте данного изобретения термин «фактор изотопного обогащения» обозначает соотношение между изотопным обилием и естественным обилием отдельного изотопа. Если заместитель соединения по данному изобретению обозначается как дейтерий, такое соединение имеет фактор изотопного обогащения для каждого указанного атома дейтерия, по меньшей мере, 3500 (52,5% введенного дейтерия в каждом указанном атоме дейтерия), по меньшей мере, 4000 (60% введенного дейтерия), по меньшей мере, 4500 (67,5% введенного дейтерия), по меньшей мере, 5000 (75% введенного дейтерия), по меньшей мере, 5500 (82,5% введенного дейтерия), по меньшей мере, 6000 (90% введенного дейтерия), по меньшей мере, 6333,3 (95% введенного дейтерия), по меньшей мере, 6466,7 (97% введенного дейтерия), по меньшей мере, 6600 (99% введенного дейтерия) или, по меньшей мере, 6633,3 (99,5% введенного дейтерия).

Меченные изотопом соединения Формулы (I) в целом могут быть получены с использованием стандартных способов, известных специалисту в данной области, или процессов, аналогичных описанным в прилагаемых Примерах и Способах получения с использованием соответствующих меченных изотопом реагентов вместо используемых ранее реагентов без мечения изотопом.

Соединения по изобретению могут существовать в различных кристаллических формах. Кристаллические формы включают однокомпонентные кристаллические формы и многокомпонентные кристаллические формы и включают, но не ограничиваются, полиморфные, сольватные, гидратные и/или другие молекулярные комплексы. В определенных вариантах воплощения изобретения кристаллическая форма по существу чистая, изолированная или обогащенная другой кристаллической формой и/или по существу не содержит аморфных форм и/или других кристаллических форм.

Кроме того, в определенных вариантах воплощения изобретения соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут быть представлены в форме сольвата, т.е. вещества, образованного путем химического соединения двух или более элементов или ингредиентов в определенном соотношении по весу. В определенных вариантах воплощения изобретения это возникает, когда соединение Формулы (I) кристаллизуется таким образом, что оно включает молекулы растворителя в свою кристаллическую решетку. Примеры растворителей, образующих сольваты, представлены водой (гидраты),  $\text{MeOH}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $i\text{PrOH}$  и ацетоном. Формула (I) охватывает все сольваты указанных соединений. Фармацевтически приемлемые сольваты по данному изобретению также включают случаи замещения изотопом растворителя для

кристаллизации, например, D<sub>2</sub>O, d<sub>6</sub>-ацетон, d<sub>6</sub>-ДМСО.

Соединения по изобретению, т.е. соединения Формулы (I), которые содержат группы, способные действовать в качестве доноров и/или акцепторов для водородных связей, могут быть способны образовывать сокристаллы с подходящими сокристаллическими каркасами. Такие сокристаллы могут быть получены из соединений Формулы (I) в ходе известных процедур сокристаллизации. Такие процедуры включают измельчение, нагревание, сосублимацию, сосплавление или контакт в растворе соединений Формулы (I) с сокристаллическим формирова-  
5 телем в условиях кристаллизации и выделение образующихся таким образом кристаллов. Подходящие сокристаллические формирова-  
10 тели включают вещества, описанные в WO 2004/078163. Таким образом, изобретение дополнительно описывает сокристаллы, включающие соединение Формулы (I).

Соединения по данному изобретению получают в несвязанной форме, в виде их соли или производного их пролекарства.

Если в одной молекуле присутствует и основная группа и кислотная группа, соединение по данному изобретению также может образовывать внутренние соли, например, молекулы цвиттерионов.

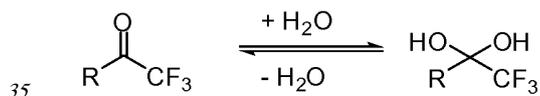
Данное изобретение также описывает пролекарства соединений по данному изобретению, которые преобразовываются *in vivo* в соединения по данному изобретению. Пролекарство является соединением, которое модифицируется химическим образом посредством физиологического воздействия *in vivo*, таким как гидролиз, метаболизм и т.п., в соединение по данному изобретению после введения пролекарства субъекту. Соответствие и способы, используемые в получении и использовании пролекарств, известны специалисту в данной области. Пролекарства могут быть концептуальным образом поделены на две неисключительные категории: пролекарства-  
25 биопредшественники и пролекарства-носители. См. *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). В целом, пролекарства-биопредшественники являются соединениями, которые неактивны или обладают низкой активностью в сравнении с соответствующим активным лекарственным соединением, которое содержит одну или несколько защитных групп, и преобразовываются в активную форму в ходе метаболизма или сольволиза. Активная форма лекарства и любые высвобождающиеся продукты метаболизма должны иметь приемлемую низкую токсичность.

Пролекарства-носители являются лекарственными соединениями, которые содержат молекулу переносчик, например, которая улучшает захват и/или локализованную доставку к месту(ам) действия. Будучи желательным для такого пролекарства-носителя, связь между молекулой препарата и молекулой-переносчиком представлена ковалентной связью, и пролекарство является инактивным или менее активным, чем лекарственное соединение, и любая высвобождающаяся молекула-переносчик является приемлемо  
40 нетоксичной. Для пролекарств, в которых молекула-переносчик используется для повышения захвата, обычно высвобождение молекулы-переносчика должно быть быстрым. В других случаях желательно использовать молекулу, которая обеспечивает медленное высвобождение, например, определенные полимеры или другие молекулы, такие как циклодекстрины. Пролекарства-носители могут, например, использоваться для улучшения одного или нескольких следующих свойств: повышенная липофильность, повышение длительности фармакологических эффектов, повышение сайт-специфичности, снижение токсичности и нежелательных реакций, и/или улучшение лекарственной композиции (например, стабильности, растворимости в воде, супрессии нежелательных

органолептических или физико-химических свойств). Например, липофильность может быть повышена этерификацией (а) гидроксильных групп липофильными карбоновыми кислотами (например, карбоновой кислотой, имеющей, по меньшей мере, одну липофильную молекулу), или (б) группами карбоновых кислот с липофильными спиртами (например, спиртом, имеющим, по меньшей мере, одну липофильную молекулу, например, алифатические спирты).

Типичные пролекарства представлены, например, сложными эфирами несвязанных карбоновых кислот и S-ацил производных тиолов и O-ацил производных спиртов или фенолов, при этом ацил имеет указанное здесь значение. Подходящие пролекарства часто представлены фармацевтически приемлемыми производными сложных эфиров, преобразуемыми путем сольволиза при физиологических условиях в исходную карбоновую кислоту, например, низшие алкиловые эфиры, циклоалкиловые эфиры, низшие алкениловые эфиры, бензиловые эфиры, моно- или дизамещенные низшие алкиловые эфиры, такие как ω-(амино, моно- или динизшие алкиламино, карбокси, низшие алкоксикарбонил)-низшие алкиловые эфиры, α-(низший алканоилокси, низший алкоксикарбонил или динизший алкиламинокарбонил)-низшие алкиловые эфиры, такие как пивалоилоксиметилловый эфир и подобные обычно используемые в науке. Кроме того, амины были замаскированы как арилкарбонил оксиметил-замещенные производные, которые расщепляются эстеразами *in vivo*, высвобождая несвязанное лекарство и формальдегид (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Кроме того, лекарства, содержащие кислотную группу NH, такие как имидазол, имид, индол и т.п., были маскированы N-ацилоксиметилловыми группами (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)); и гидроксильные группы были маскированы в виде сложных эфиров и простых эфиров. EP 039051 (Sloan and Little) описывает гидроксамовые кислотные пролекарства с основаниями Манниха, их получение и использование.

Практикующим специалистам знакомы определенные электрофильные кетоны, которые могут существовать в гидратированной форме. Данное изобретение включает все такие гидратированные формы. Например, трифторметилкетон может существовать в гидратированной форме посредством добавления воды к карбонильной группе. Это отображено на фигуре ниже. Данный пример не должен рассматриваться как ограничивающий гидратированные формы.



Одновременно с, до или после введения соединений по данному изобретению могут быть введены и другие терапевтические агенты. Соединения по данному изобретению могут быть введены отдельно, одним и тем же или другим путем введения или вместе с одной фармацевтической композицией в виде другого агента(ов).

В одном варианте воплощения изобретение описывает продукт, включающий соединение Формулы (I) и, по меньшей мере, один другой терапевтический агент в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного использования в терапии. В одном варианте воплощения изобретения лечение представлено лечением заболевания или состояния, опосредованного ФДЭ9 или уровнями цГМФ. Продукты, представленные в виде комбинированного препарата, включают композицию, включающую соединение Формулы (I) и другой терапевтический агент(ы) вместе в одной и той же фармацевтической композиции, или соединение

Формулы (I) и другой терапевтический агент(ы) в отдельной форме, например, в форме набора.

Соединения по изобретению также могут использоваться у млекопитающих и людей в сочетании с обычными способами усовершенствующих или нейропротекторных препаратов, включая донепезил, ривастигмин, галантамин и мемантин. Дополнительные препараты могут включать дополнительные ингибиторы холинэстеразы, антагонисты рецептора N-метил D-аспартата, никотиновые агонисты (включая  $\alpha 7$  агонисты), мускариновые агонисты (включая агонисты  $M_1$ ) и антагонисты 5-HT<sub>6</sub>. Комбинация соединения Формулы (I) с субтерапевтической дозой указанного выше стандартного усилителя когнитивной функции или нейропротекторного препарата может придавать определенные терапевтические преимущества, включая улучшение профилей побочного эффекта и снижение режимов дозы.

### III. Способы по изобретению

Соединения по изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, а также метаболиты соединений, также могут использоваться для лечения ФДЭ9-ассоциированных заболеваний или нарушений, например, нарушений и состояний ЦНС, урогенитальных нарушений и сердечно-сосудистых нарушений. В определенных вариантах воплощения изобретения соединения имидазотриазинона Формулы (I) используют в качестве ингибиторов, по меньшей мере, одной фосфодиэстеразы 9. Кроме того, в отдельных вариантах воплощения изобретения соединение Формулы (I) избирательно ингибирует ФДЭ9А.

Другой аспект изобретения описывает способ лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению, например, фармацевтической композиции по изобретению.

В другом аспекте изобретение описывает способ ингибирования ФДЭ9 у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, например, соединения Формулы (I).

### A. Способы применения

Другой вариант воплощения изобретения описывает способ лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по изобретению, например, фармацевтической композиции по изобретению, для ингибирования ФДЭ9 у субъекта. ФДЭ9-ассоциированные заболевания или нарушения, которые можно лечить соединениями по изобретению, представлены заболеваниями или нарушениями, ассоциированными с аномальной активностью ФДЭ9 или aberrantными уровнями цГМФ. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭ9-связанное заболевание или нарушение представлено заболеванием или нарушением центральной нервной системы (ЦНС), нейродегенеративным нарушением или нарушением, которое может поражать функцию ЦНС, при этом каждое из таких заболеваний или нарушений относится к модуляции уровней цГМФ. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭ9-связанное заболевание или нарушение представлено заболеванием или нарушением, вызванным относительным снижением синаптической пластичности и синаптическими процессами, например, такими как обучение или память. В отдельном варианте воплощения изобретения соединения по изобретению служат для лечения таких нарушений, действуя путем повышения синаптической пластичности и синаптических процессов.

Типичные нарушения ЦНС включают болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС или болезнь Лу Герига), болезнь Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия), биполярные расстройства, синдром Дауна,

лобно-височную лобарную дегенерацию или деменцию, глаукому, болезнь Хантингтона (хорея), ВИЧ-ассоциированную деменцию, деменцию с тельцами Леви, множественный склероз, множественную системную атрофию, болезнь Паркинсона, пресенильную деменцию (незначительное нарушение когнитивной функции), шизофрению, 5 спинномозжечковую атаксию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского (прогрессирующий надъядерный паралич), сосудистую деменцию, синдром дефицита внимания (СДВ) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГА). Типичные нейродегенеративные нарушения включают травматическое (открытые или закрытые, проникающие травмы головы) или нетравматическое (инсульт, аневризма, гипоксия) 10 поражение головного мозга. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭЭ-связанные заболевания или нарушения, характеризующиеся аберрантными уровнями цГМФ, также могут включать дистонию, включая, например, генерализованную, фокальную, сегментальную, половую, промежуточную, острую дистоническую реакцию и генетическую/первичную; а также дискинезию, включая, 15 например, острую, хроническую/запоздалую и немоторную. В определенных вариантах воплощения изобретения ФДЭЭ-связанные заболевания или нарушения, характеризующиеся относительным снижением синаптической пластичности и синаптических процессов, включают, например, обсессивно-компульсивное расстройство личности, синдром хрупкой хромосомы X, синдром Ретта, синдром Уильямса, синдром 20 Ренпеннинга, расстройства аутистического спектра, включая аутизм, синдром Аспергера, общее расстройство психологического развития, синдром Ретта и дезинтегративное расстройство детского возраста.

В одном варианте воплощения изобретения лечение ФДЭЭ-ассоциированных заболеваний или нарушений соединениями по изобретению могут включать болезнь 25 Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС или болезнь Лу Герига), болезнь Бинсвангера (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия), биполярные расстройства, синдром Дауна, лобно-височную лобарную дегенерацию или деменцию, глаукому, болезнь Хантингтона (хорея), ВИЧ-ассоциированную деменцию, деменцию с тельцами Леви, множественный склероз, множественную системную атрофию, болезнь 30 Паркинсона, пресенильную деменцию (незначительное нарушение когнитивной функции), шизофрению, спинномозжечковую атаксию, болезнь Стила-Ричардсона-Ольшевского (прогрессирующий надъядерный паралич), сосудистую деменцию, синдром дефицита внимания (СДВ) и синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГА).

В другом варианте воплощения изобретения лечение нарушений и состояний ЦНС 35 соединениями по изобретению может включать болезнь Альцгеймера, амиотрофический боковой склероз (АБС или болезнь Лу Герига), биполярные расстройства, лобно-височную деменцию, множественную системную атрофию, болезнь Паркинсона, пресенильную деменцию (незначительное нарушение когнитивной функции) и сосудистую деменцию.

В другом варианте воплощения изобретения соединения по изобретению могут 40 использоваться для лечения нейродегенеративных нарушений, вызванных травматическими (закрытыми или открытыми, проникающими травмами головы) или нетравматическими (ишемия, аневризма, гипоксия) поражениями головного мозга. Данное изобретение также может использоваться в лечении когнитивного нарушения или дисфункции, возникающих от поражений головного мозга или нейродегенеративных 45 нарушений.

В другом варианте воплощения изобретение описывает способ лечения ФДЭЭ-ассоциированного заболевания или нарушения, включающий введение субъекту

эффективного количества соединения по изобретению, например, в фармацевтической композиции по изобретению, в комбинации со вторым терапевтическим агентом, подходящим для обеспечения преимуществ однократного введения, включая, например, повышенную терапевтическую эффективность и снижение терапевтической дозы соединения по изобретению. В отдельных вариантах воплощения изобретения способы по данному изобретению могут включать дополнительный этап введения второго терапевтического агента. Соединения по изобретению также могут использоваться, например, у млекопитающих и людей в сочетании с обычными способами усовершенствующих или нейропротекторных препаратов, включая донепезил, ривастигмин, галантамин и мемантин. Дополнительные препараты могут включать дополнительные ингибиторы холинэстеразы, антагонисты рецептора N-метил D-аспартата (NMDA), никотиновые агонисты (включая  $\alpha 7$  агонисты), мускариновые агонисты (включая агонисты  $M_1$ ) и антагонисты 5-НТ<sub>6</sub>. Комбинация соединения Формулы (I) с субтерапевтической дозой указанного выше стандартного усилителя когнитивной функции или нейропротекторного препарата может придавать определенные терапевтические преимущества, включая улучшение профилей побочного эффекта и снижение режимов дозы.

В определенных вариантах воплощения изобретения у субъекта диагностирована болезнь Альцгеймера или стадия, предшествующая болезни Альцгеймера. В определенных вариантах воплощения изобретения у субъекта диагностирована болезнь Альцгеймера от легкой до умеренной степени тяжести. В определенных вариантах воплощения изобретения у субъекта диагностирована болезнь Альцгеймера от умеренной до тяжелой степени тяжести. В определенных вариантах воплощения изобретения у субъекта диагностирована шизофрения или шизоаффективное расстройство.

В любом из описанных здесь способов, способ может улучшать один или несколько аспектов улучшения когнитивной функции, например, связанной с болезнью Альцгеймера, выбираемых из, но не ограничиваясь, обучаемости, задержки памяти, внимания, рабочей памяти, визуальной обучаемости, скорости обработки, бдительности, словесной обучаемости, визуальной моторной функции, социальной когнитивности, долгосрочной памяти или исполнительской функции.

В другом варианте воплощения изобретения описанные здесь способы могут использоваться для лечения болезни Альцгеймера (БА), также называемой болезнью Альцгеймер, сенильной деменцией по типу Альцгеймера, первичной дегенеративной деменцией по типу болезни Альцгеймера или просто синдромом Альцгеймера, который является наиболее частой формой деменции. Это дегенеративное заболевание, которое зачастую диагностируется у субъектов в возрасте старше 65 лет. Не желая ограничиваться какой-либо теорией, первые симптомы болезни Альцгеймера часто принимаются ошибочно как свойственные старению и стрессу. Ранние симптомы могут поражать наибольшим образом ежедневную деятельность, включая самостоятельный прием пищи, принятие душа, одевание, уход, работу, работу по дому, отдых и потерю памяти. Такой период до развития деменции также был обозначен как слабая степень болезни Альцгеймера (термин, хорошо известный в науке), или незначительное нарушение когнитивной функции, и включает незначительные проблемы с исполнительскими функциями внимания, планирования, гибкости и абстрактного мышления, а также нарушений семантической памяти. Умеренная степень БА (также хорошо известный в науке термин) характеризуется трудностями речи, нарушениями умений чтения и письма, и сложными последовательностями двигательной функции со

снижением координации, что ведет к повышению риска падения. Во время умеренной степени БА проблемы с памятью ухудшаются, и субъект может не узнавать близких родственников. Также нарушается длительная память. Умеренная степень БА ведет к прогрессирующей, или тяжелой степени БА (оба термина хорошо известны в науке), при этом субъект становится полностью зависимым от лиц, производящих уход. Речь снижена до простых фраз или даже отдельных слов, что, в конце концов, ведет к полной потере речи. Несмотря на потерю способности к вербальному общению, субъекты часто могут понимать и возвращать эмоциональные сигналы. Несмотря на то, что может присутствовать агрессивность, наиболее частыми результатами являются сильная апатия и истощение. Субъекты, в конце концов, станут неспособны выполнять даже простейшие задания без посторонней помощи. Мышечная масса и подвижность ухудшается до состояния прикованности к постели, и пациенты теряют способность самостоятельно принимать пищу.

В другом варианте воплощения изобретение описывает способ ингибирования ФДЭ9 у субъекта, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, например, соединения Формулы (I), для ингибирования ФДЭ9 у субъекта.

В дополнительном варианте воплощения изобретения соединения по данному изобретению могут использоваться для улучшения или повышения ФДЭ9-связанной функции, например, связанной с памятью и когнитивной функции, посредством модуляции уровней цГМФ.

#### В. Способы получения

Определенные соединения по данному изобретению были получены с использованием новейших способов по изобретению, как это указано в схемах и описании в главе Примеры. Такие способы включены в данное изобретение, включая незначительные вариации, которые станут очевидны для опытного специалиста, и которые не подразумевают излишних экспериментов, например, незначительные модификации в общем контроле реакционной температуры, времени реакции и относительных количеств исходных материалов, а также незначительные модификации в способах очистки, разделения или выделения.

#### IV. Фармацевтические композиции по изобретению

Данное изобретение также описывает фармацевтические композиции для лечения субъекта, имеющего ФДЭ9-ассоциированное заболевание или нарушение.

В одном варианте воплощения данное изобретение описывает фармацевтическую композицию для лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения, включающую терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, например, соединения Формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, носитель или разбавитель.

Фармацевтические композиции могут быть введены в целом ряде лекарственных форм, включая, но не ограничиваясь, твердую лекарственную форму или жидкую лекарственную форму, пероральную лекарственную форму, парентеральную лекарственную форму, интраназальную лекарственную форму, свечу, леденец, пастилку, буккальную, лекарственную форму с контролируемым высвобождением, лекарственную форму с прерывистым высвобождением, лекарственную форму с немедленным высвобождением, раствор для внутривенного введения, суспензию или их комбинации. Лекарственная форма может быть представлена лекарственной формой для перорального приема, которая является лекарственной формой с контролируемым высвобождением. Лекарственная форма для перорального приема может быть

представлена в форме таблетки или капсулы. Соединения могут быть введены, например, пероральными или парентеральными путями, включая внутривенное, внутримышечное, интраперитонеальное, подкожное, чрескожное, воздушное (аэрозоль), ректальное, вагинальное и местное (включая буккальное и сублингвальное) введение. В одном варианте воплощения изобретения соединения или фармацевтические композиции, включающие соединения, доставляются к требуемому месту, такому как головной мозг, путем непрерывной инъекции через анастомоз.

В другом варианте воплощения изобретения соединение может быть введено парентерально, например, внутривенным (в/в) введением. Композиции для введения обычно будут включать раствор соединения Формулы (I), растворенного в фармацевтически приемлемом носителе. Среди подходящих носителей и растворителей, которые могут использоваться, включены вода и раствор Рингера, изотоничный раствор натрия хлорида. Кроме того, в качестве растворителя или среды для суспензии могут использоваться стерильные и нелетучие масла. Для этой цели может использоваться любое нелетучее сбалансированное масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении препаратов для инъекций могут использоваться жирные кислоты, такие как олеиновая кислота. Такие растворы являются стерильными и обычно не содержат нежелательные твердые частицы. Такие композиции могут быть стерилизованы обычными и хорошо известными способами стерилизации. Композиции могут содержать фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, требуемые для аппроксимации физиологических условий, такие как агенты для корректировки pH и буферные агенты, агенты для корректировки токсичности, например, натрия ацетат, натрия хлорид, калия хлорид, кальция хлорид, натрия лактат и т.п. Концентрация соединения Формулы (I) в таких композициях может сильно варьировать и будет выбираться преимущественным образом на основе жидкостных объемов, вязкости, массы тела и т.п. в соответствии с отдельным выбранным путем введения и потребностями пациента. Для в/в введения композиция может быть представлена стерильной инъекционной композицией, такой как стерильная инъекционная композиция на водной или масляной основе. Такая суспензия может быть разработана в соответствии с известными в науке способами с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций также может быть представлен в виде стерильного инъекционного раствора или суспензии в нетоксичном и приемлемом для парентерального введения растворителе или разбавителе, например, в виде раствора 1,3-бутандиола.

В одном варианте воплощения изобретения соединение Формулы (I) может быть введено в центральную нервную систему субъекта, например, в спинномозговую жидкость субъекта. Композиции для введения обычно будут включать раствор соединения Формулы (I), растворенного в фармацевтически приемлемом носителе. В определенных аспектах соединение Формулы (I) вводят интратекально, например, посредством церебрального желудочка, люмбарной области или большой цистерны. В другом аспекте соединение Формулы (I) вводят интраокулярно для контакта с ганглионарными клетками сетчатки.

Фармацевтически приемлемые композиции могут быть с легкостью суспендированы в водных носителях и введены посредством соответствующих гиподермальных игл или с использованием насосов для инфузий. Перед введением композиции могут быть стерилизованы, преимущественно с использованием гамма-облучения или стерилизацией электронными лучами.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическую композицию, включающую соединение Формулы (I), вводят субъекту интратекально. В контексте данного изобретения термин «интратекальное введение» включает доставку фармацевтической композиции, включающей соединение Формулы (I), непосредственно в спинномозговую жидкость субъекту с использованием способов, включая латеральную церебровентрикулярную инъекцию посредством трепанационного отверстия или цистернальной или люмбарной пункции или т.п. (описано в Lazorthes et al. *Advances in Drug Delivery Systems and Applications in Neurosurgery*, 143-192, и Omayo et al., *Cancer Drug Delivery*, 1: 169-179, содержимое включено сюда посредством ссылки). Термин «люмбарный участок» обозначает область между третьим и четвертым люмбарным (нижняя часть спины) позвонком. Термин «большая цистерна» обозначает область основания черепа и начала позвоночника на затылочном участке головы. Термин «желудочек мозга» обозначает полости в головном мозге, которые совмещаются с центральным каналом позвоночника. Введение соединения Формулы (I) в любое из указанных выше участков может быть проведено непосредственной инъекцией фармацевтической композиции, включающей соединение Формулы (I), или посредством использования насосов для инфузий. Для инъекции фармацевтические композиции могут быть представлены в виде жидких растворов, преимущественно в физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хенка или раствор Рингера. Кроме того, фармацевтические композиции могут быть представлены в твердой форме и повторно растворены или суспендированы непосредственно перед использованием. Также включены лиофилизированные формы. Инъекция может проводиться, например, в форме болюсной инъекции или непрерывной инфузии (например, с использованием насосов для инфузий) фармацевтической композиции.

В одном варианте воплощения изобретения фармацевтическую композицию, включающую соединение Формулы (I) вводят латеральной церебро-вентрикулярной инъекцией в головной мозг субъекта. Инъекция может проводиться, например, посредством трепанационного отверстия, сделанного в черепе субъекта. В другом варианте воплощения изобретения инкапсулированный терапевтический агент вводят посредством вставленного хирургическим образом шунта в желудочек головного мозга субъекта. Например, инъекция может быть выполнена в латеральные желудочки, которые по размерам больше, или же инъекция может быть проведена в третий и четвертый, более меньшие по размерам желудочки.

В еще одном варианте воплощения изобретения фармацевтическую композицию вводят инъекцией в большую цистерну или люмбарную область субъекта.

Для перорального введения соединения обычно будут представлены в единицах лекарственной формы в виде таблетки, пилюли, драже, леденца или капсулы; в виде порошка или гранул; или в виде водного раствора, суспензии, жидкости, гелей, сиропа, сгущенной массы и т.д., подходящей для проглатывания пациентом. Таблетки для перорального применения могут включать активные ингредиенты, смешанные с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, такими как инертные растворители, дезинтеграторы, связующие агенты, лубриканты, подсластители, ароматизаторы, красители и консерванты. Подходящие инертные разбавители включают, но не ограничиваются, натрия и кальция карбонат, натрия и кальция фосфат и лактозу, в то время как кукурузный крахмал и альгиновая кислота являются подходящими дезинтеграторами. Связующие агенты могут включать, но не ограничиваться, крахмал и желатин, в то время как лубриканты, в случае их присутствия, обычно будут представлены магния стеаратом, стеариновой кислотой или тальком.

При желании таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерил моностеарат или глицерила дистеарат, для замедления абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

5 Фармацевтические композиции для перорального применения могут быть получены с использованием комбинации соединения Формулы (I) и твердого вспомогательного вещества, в некоторых случаях смешанных с получением смеси, с дальнейшим  
10 получением смеси гранул, и после добавления подходящих вспомогательных соединений, при необходимости, с получением таблеток или драже. Подходящие твердые вспомогательные вещества, кроме уже указанных выше, представлены углеводными  
15 или белковыми наполнителями, которые включают, но не ограничиваются, сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или натрия карбоксиметилцеллюлоза; и камедь, включая камедь акации и трагакант; а также белки, такие как желатин и коллаген. При  
20 необходимости, дезинтеграторы или солнобилизаторы могут быть добавлены, такие как поливинилпирролидон с перекрестными связями, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как натрия альгинат.

Капсулы для перорального применения включают твердые желатиновые капсулы, в которых активное действующее вещество смешано с твердым разбавителем, и мягкие  
25 желатиновые капсулы, в которых активные действующие вещества смешаны с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Драже имеет соответствующее покрытие. Для этой цели могут использоваться концентрированные растворы сахара, которые в некоторых случаях могут содержать  
30 смолу акации, тальк, поливинилпирролидон, гель карбопол, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы для лакирования и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного действующего вещества могут быть добавлены в таблетки или драже красители или пигменты.

Для чресслизистого введения (например, буккального, ректального, назального,  
35 глазного и т.д.) в композиции используются вещества для проникновения через соответствующий барьер. Такие вещества обычно хорошо известны в науке.

Композиции для ректального введения могут быть представлены в виде свечей с подходящим основанием, включающим, например, масло какао или салицилат. Композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде  
40 пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пены или спрея, содержащих, кроме активного действующего вещества, такие носители, которые известны в науке как подходящие. Для внутримышечного, интраперитонеального, подкожного и внутривенного использования соединения обычно будут представлены в виде стерильных водных растворов или суспензий, забуференных до соответствующего рН и изотоничности.  
45 Подходящие водные носители включают раствор Рингера и изотонический натрия хлорид. Водные суспензии могут включать суспендирующие агенты, такие как производные целлюлозы, натрия альгинат, поливинилпирролидон и трагакант, а также смачивающий агент, такой как лецитин. Подходящие консерванты для водных суспензий включают этил и н-пропил п-гидроксibenзоат.

Свечи для ректального введения препарата могут быть получены путем смешивания  
45 препарата с подходящим нераздражающим вспомогательным веществом, твердым при обычных температурах и жидким при ректальной температуре, которое будет размягчаться в прямой кишке для высвобождения препарата. Такие материалы

представлены маслом какао и полиэтиленгликолями.

Соединения могут быть доставлены чрескожно, местным путем, в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, лосьонов, порошков или аэрозолей.

5 Соединения также могут быть представлены в виде водных или липосомальных композиций. Водные суспензии могут содержать соединение Формулы (I) в смеси со вспомогательными веществами, подходящими для производства водных суспензий. Такие вспомогательные вещества включают, но не ограничиваются, суспендирующие агенты, такие как натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза,  
10 гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия альгинат, поливинилпирролидон, трагакант и акациевая камедь, и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как встречающийся в природе фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтилена стеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтилен оксикетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром,  
15 полученным из жирной кислоты и гекситола (например, полиоксиэтилена сорбитол моноолеат), или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситола ангидрида (например, полиоксиэтилена сорбитан моноолеат). Водная суспензия также может содержать один или несколько консервантов, таких как этил или н-пропил п-гидроксибензоат, один или несколько красителей, один или несколько ароматизаторов и один или несколько подсластителей,  
20 таких как сахароза, аспартам или сахарин. Композиции могут быть скорректированы на предмет осмоляльности.

Масляные суспензии могут быть получены путем суспендирования соединения  
25 Формулы (I) в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин; или их смеси. Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как глицерин, сорбит или сахароза, могут быть добавлены для обеспечения приятного  
30 вкуса пероральной композиции. Такие композиции могут быть сохранены добавлением такого антиоксиданта, как аскорбиновая кислота. Пример инъектируемого масляного носителя представлен в Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93-102, 1997. Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме эмульсий масло в воде. Масляная фаза может быть представлена растительным или минеральным маслом, описанным  
35 выше, или их смесью. Подходящие эмульгаторы включают встречающиеся в природе смолы, такие как акациевая смола и трагакант, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как лецитин соевых бобов, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гекситола, такие как сорбитана моноолеат, и продукты конденсации таких частичных эфиров с этиленоксидом, такие как  
40 полиоксиэтилен сорбитан моноолеат. Эмульсия также может включать подсластители и ароматизаторы, как в композициях сиропов и эликсиров. Такие композиции также могут содержать смягчители, консерванты или красители.

Кроме описанных ранее композиций, соединения могут быть представлены в виде композиций с длительным действием. Такие композиции с длительным действием могут  
45 быть введены посредством имплантации или чрескожной доставки (например, подкожной или внутримышечной), внутримышечной инъекции или чрескожного пластыря. Таким образом, например, соединения могут быть включены в композицию с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде

эмульсии в приемлемом масле) или в виде ионообменных смол, или в виде умеренно растворимых производных, например, в виде умеренно растворимой соли.

5 Фармацевтические композиции также могут включать подходящие твердые или гелевые фазовые носители или вспомогательные вещества. Примеры таких носителей или вспомогательных веществ включают, но не ограничиваются, кальция карбонат, кальция фосфат, различные сахара, крахмалы, производные целлюлозы, желатин и полимеры, такие как полиэтиленгликоли.

10 Для введения путем ингаляции соединения удобным образом доставляются в форме аэрозольного спрея из упаковки под давлением или небулайзера с подходящим пропеллентом, например, дихлордифторметаном, трихлорфторметаном, дихлортетрафторэтаном, диоксидом углерода или другим подходящим газом. В случае находящегося под давлением аэрозоля, единица дозы может быть определена путем размещения клапана для доставки в организм отмеренного количества. Капсулы и картриджи, например, из желатина, для использования в ингаляторе или инсуффляторе, 15 могут включать смесь порошка и подходящую основу для порошка, такую как лактоза или крахмал.

В целом, подходящая доза будет находиться в диапазоне от 0,001 до 150 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки, например, в диапазоне от 0,01 до 100 мг на килограмм массы тела реципиента в сутки, например, в диапазоне от 0,2 до 10 мг на 20 килограмм массы тела реципиента в сутки. В отдельном варианте воплощения изобретения требуемую дозу вводят один раз в сутки, однако может потребоваться два, три, четыре, пять, шесть или более введений субдоз при соответствующих интервалах в течение суток.

Соединения могут быть введены в виде одного активного действующего вещества 25 или в комбинации с другими известными лекарственными препаратами для получения пользы в лечении неврологических нарушений. В любом случае производящий введение доктор сможет обеспечить способ введения для профилактики или лечения путем корректировки количества и времени введения препарата на основе наблюдений одного или нескольких симптомов (например, двигательной или когнитивной функции на 30 основе измерения стандартных клинических показателей или оценок) подвергнутого лечению нарушения.

Подробности способов разработки композиции и введения хорошо описаны в научной и патентной литературе, см., например, последнее издание Remington's Pharmaceutical Sciences, Maack Publishing Co, Easton Pa. («Remington's»). После того, как фармацевтическая 35 композиция была соединена с подходящим носителем, она может быть помещена в соответствующий контейнер и помечена для лечения указанного состояния. Для введения соединений Формулы (I) такое мечение должно включать, например, инструкции касательно количества, частоты и способа введения.

#### ПРИМЕРЫ

40 Данное изобретение иллюстрировано следующими примерами, которые не должны ограничивать его никоим образом.

##### I. Биологические анализы

##### Пример 1

Анализ скрининга фермента фосфодиэстеразы

45 Соединения по изобретению были подвергнуты скринингу относительно изоформ PDE1A, PDE1B, PDE2A, PDE3A, PDE3B, PDE4A1A, PDE4B1, PDE4D3, PDE5A1, PDE6C, PDE7A, PDE8A1, PDE9A2, PDE10A2 И PDE11A фермента фосфодиэстеразы для определения активности и общей избирательности посредством сравнительного анализа.

Анализ обычно состоит из тестирования соединений по изобретению в 10 концентрациях. При этом 8-метокси-IBMХ и Zарpinast использовали в качестве эталонных ингибиторов.

Материалы и способы:

5 Изоформы фермента фосфодиэстеразы были получены у коммерческого представителя (Reaction Biology Corporation, Malvern, PA) для использования в данном анализе скрининга.

Анализ проводился с использованием Caliper LabChip 3000 и 12-трубочного LabChip. 10  
Анализы LabChip основаны на разделении, указывая на то, что продукт и субстрат разделяют электрофорезом, сводя к минимуму интерференцию и получая данные с наивысшим качеством с использованием любой платформы для скрининга. Z' факторы для ридера EZ и ферментных анализов LC3000 обычно находятся в диапазоне от 0,8 до 0,9. Высокие значения Z', несколько ложноположительных, несколько ложноотрицательных значений и аналитическая качественная воспроизводимость являются причинами, указываемыми для повышения доверия к анализам LabChip.

15 Анализ фосфодиэстеразы со сдвигом подвижности и инкубацией вне чипа использует микрожидкостной чип для измерения преобразования флуоресцентного субстрата циклической АМФ в продукт 5'-АМФ или субстрата циклического ГМФ в продукт 5'-ГМФ. Реакционная смесь из лунки планшета для микротитрации вводится посредством капиллярной трубки в чип, где флуоресцирующий субстрат и продукт разделяют 20 электрофорезом и определяют посредством индуцированной лазером флуоресценции. Характерные признаки флуоресцентного сигнала с течением времени свидетельствуют о степени реакции. Точность микрожидкостного анализа позволяет исследователям определять малозаметные взаимодействия между кандидатными препаратами и терапевтическими мишенями. Способ может определить сильные и слабые ингибиторы 25 с высокой точностью, а также тщательно идентифицировать кандидатные препараты, в отличие от обычно используемых способов.

Экспериментальные данные:

Реакции проводили в 100 мМ НЕРЕС (рН 7,5), 5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,003% Brij, 4,0 мкМ цГМФ субстрата. Реакция была начата с добавления цГМФ или цАМФ с 30 последующей инкубацией в течение 1 ч при КТ. Реакция была прекращена добавлением стоп-буфера, содержащего 100 мМ НЕРЕС (рН 7,5), 15 мМ EDTA, 0,015% Brij-35, 5% ДМСО. Субстрат циклического АМФ/ГМФ и продукт 5'-АМФ/5'-ГМФ были разделены зарядом с использованием сдвига в электрофорезной подвижности. Образованный продукт был сопоставлен с контрольными лунками для определения ингибирования 35 или повышения активности фермента.

Для обеспечения качества данных, вместе с образцами клиентов было проанализировано одно или несколько эталонных соединений, в зависимости от 40 изоформы фосфодиэстеразы, выбираемых из 8-метокси-IBMХ, Запринаст, Трехинзин, Пентоксифилин, Ролипрам и Винпоцетин, Дипиридамола и BRL-50481. Полученные значения IC<sub>50</sub> сопоставляют относительно исторического среднего значения, и они должны находиться в пределах 3-кратного повышения такого среднего значения.

Точки данных были представлены средними значениями лунок в четырех 45 повторностях, и «усы» представляли собой значения СЭМ для каждой точки. Значения IC<sub>50</sub> были определены с использованием программы GraphPad Prism, версия 5.01, а соотношение log (ингибитор) от ответа было получено с использованием кривой с переменным уклоном. Значения избирательности, указанные в таблице ниже, были получены сравнением значений IC<sub>50</sub> для различных изоформ и рассчитаны, например, как соотношение IC<sub>50</sub> PDE9A2 к IC<sub>50</sub> PDE1A или PDE1B; при этом значение более 1

указывает на большую избирательность PDE9A2.

Таблица 1				
	Название примера	Полоса (PDE9A2 IC50)	PDE1A Избирательность (в сравнении с PDE9A2)	PDE1B Избирательность (в сравнении с PDE9A2)
5	(+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	1005	1413
	(+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	232	633
10	(-)-2-((3,4-транс)-1-(3-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	1110	1140
	(+)-2-((3,4-транс)-1-(4-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	664	714
15	(+)-3-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил	A	942	343
	(-)-4-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил	A	640	1445
20	(+)-2-((3,4-транс)-1-(2-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	300	442
	(+)-2-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил	A	241	220
25	(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	373	470
	(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	621	1400
30	(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	973	1360
	(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	56	48
35	(+)-7-((1s,3R)-адамantan-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	Н/Д	Н/Д
	(-)-7-((1s,3R)-адамantan-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	C	Н/Д	Н/Д
40	(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлоро-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	B	Н/Д	Н/Д
	(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлоро-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	276	142
	(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	257	225
45	(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	C	Н/Д	Н/Д
	(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторцикло-гексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он	A	309	496
	(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторцикло-гексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триа-	A	Н/Д	Н/Д

	зин-4(3H)-он			
	(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	1213	2000
5	(-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	8	12
	(-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	Н/Д	Н/Д
10	(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	C	Н/Д	Н/Д
	(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	393	386
15	(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	B	Н/Д	Н/Д
	(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	202	178
20	(+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	Н/Д	Н/Д
	2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 1	A	28	38
25	2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 2	B	Н/Д	Н/Д
	2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 3	B	Н/Д	Н/Д
30	(+)-2-((3,4-транс)-1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	579	571
	(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(о-толил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	B	Н/Д	Н/Д
	(-)-7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	132	175
	(+)-7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	165	313
35	(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((R)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	Н/Д	Н/Д
	(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	51	99
40	(-)-7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	B	Н/Д	Н/Д
	(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	Н/Д	Н/Д
45	(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	B	Н/Д	Н/Д
	(-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	C	Н/Д	Н/Д
	(+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	A	Н/Д	Н/Д
	(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триа-	C	Н/Д	Н/Д

	зин-4(3H)-он			
	(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	В	Н/Д	Н/Д
5	(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	А	Н/Д	Н/Д
	(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	С	Н/Д	Н/Д
10	(-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	С	Н/Д	Н/Д
	(+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	В	Н/Д	Н/Д
15	(+)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	В	Н/Д	Н/Д
	(-)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	С	Н/Д	Н/Д
	А < 1 мкМ В 1 МКМ-10 МКМ С > 10 мкМ Н/Д Нет данных			

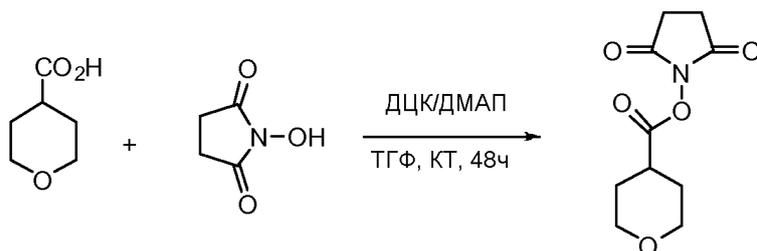
20

## II. Синтез соединений по изобретению

### А. Синтез структурных элементов:

#### i. 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат:

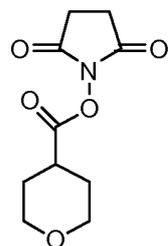
25



30

#### Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата:

35

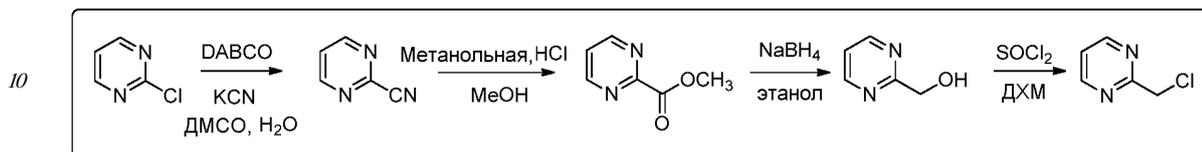


40

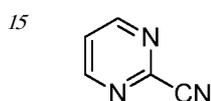
Обычная техника эксперимента: к раствору тетрагидропиран-4-карбоновой кислоты (11,28 г, 86,7 ммоль), N-гидроксисукцинимид (10,97 г, 95,3 ммоль) и ДМАП (1,16 г, 0,95 ммоль) в ТГФ (430 мл) было добавлено ДЦК (19,67 г, 95,3 ммоль) медленно в атмосфере аргона при КТ. Реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 48 ч. Реакционная смесь была охлаждена в морозильнике и затем профильтрована, а фильтровальный остаток был промыт дихлорметаном (2×100 мл). Объединенные фильтраты были сконцентрированы при пониженном давлении с получением твердого

вещества светло-желтого цвета (24,50 г). Флэш-хроматография (50% EtOAc/гептан - EtOAc только) выявила 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (17,24 г, 84%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,02 (т, 1H,  $J=3,8$  Гц), 3,98 (т, 1H,  $J=3,8$  Гц), 3,56-3,46 (м, 2H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,04-1,87 (м, 4H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169,4, 168,9, 66,5, 37,6, 28,3, 25,6.

ii. 2-(хлорметил)пиримидин:

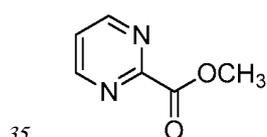


Синтез пиримидин-2-карбонитрила:



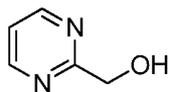
К перемешанному раствору 2-хлорпиримидин (20,0 г, 174,6 ммоль) в ДМСО (40 мл) было добавлено DABCO (3,72 г, 33,17 ммоль), KCN (12,48 г, 192 ммоль) и по капле добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (15 мл) при КТ. Полученный раствор был перемешан при КТ в течение 48 ч. После использования исходного материала в ТСХ, реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был титрован гексаном с получением пиримидин-2-карбонитрила (12 г, 65%) в виде твердого вещества темно-коричневого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,04 (с, 2H), 8,92 (д, 1H); ЖХ-МС: 99,41%; 107,6 (M+2); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 1,14 мин. 0,1% Aq ТФК: ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 30% EtOAc/гексан (Rf: 0,2).

Синтез метилпиримидин-2-карбоксилата:



К перемешанному раствору пиримидин-2-карбонитрила (12,0 г, 114,28 ммоль) в MeOH (20 мл) была добавлена метанольная. HCl (180 мл) при 0°C и перемешана в течение 16 ч. После использования исходного материала в ТСХ, летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был нейтрализован насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагирован EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был титрован гексаном с получением метилпиримидин-2-карбоксилата (10,0 г, неочищенный) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,08 (д, 2H), 7,76 (т, 1H), 3,92 (с, 3H); ЖХ-МС: 94,32%; 139 (M<sup>+</sup>+1) (колонка; Chromolith RP-18, (100×4,6 мм); КТ 2,85 мин. 5 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ : ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 70% EtOAc/гексан (Rf: 0,2).

## Синтез пиримидин-2-илметанола:



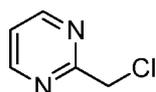
5

К перемешанному раствору метилпиримидин-2-карбоксилата (10,0 г, 72,46 ммоль) в EtOH (100 мл) было добавлено  $\text{NaBH}_4$  (3,85 г, 101,31 ммоль) небольшими порциями при  $0^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до КТ и перемешана в течение 2 ч. После использования исходного материала в ТСХ, летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был разведен насыщенным раствором  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и экстрагирован EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением пиримидин-2-илметанола (4,5 г, неочищенный) в виде полутвердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,76 (д, 2H), 7,42 (т, 1H), 5,29 (уш. с, 1H); 4,61 (с, 2H); ЖХ-МС: 94,12%; 111 ( $\text{M}^+ + 1$ ) (колонка; Chromolith RP-18, (100×4,6 мм); КТ 2,24 мин. 5 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ : ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 100% EtOAc (Rf: 0,2).

10

15

## Синтез 2-(хлорметил)пиримидина:



20

К перемешанному раствору пиримидин-2-илметанола (4,5 г, 40,90 ммоль) в ДХМ (50 мл) было добавлено  $\text{SOCl}_2$  (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере. Реакционная смесь была нагрета до  $50^\circ\text{C}$  и перемешана в течение 2 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был погашен ледяной водой, затем насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагирован EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был очищен колоночной хроматографией с силикагелем с получением 2-(хлорметил)пиримидина (960 мг, 18%) в виде жидкости коричневого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  8,84 (д, 2H), 7,52 (т, 1H), 4,82 (с, 2H); Масс (ESI): 128,5 [ $\text{M} + 1$ ]; ЖХ-МС: 95,09%; 129 ( $\text{M}^+ + 1$ ) (колонка; Chromolith RP-18, (100×4,6 мм); КТ 3,86 мин. 5 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$ : ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 70% EtOAc/гексан (Rf: 0,6).

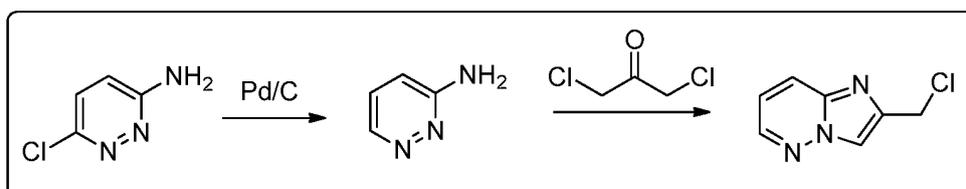
25

30

35

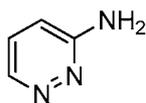
## iv. 2-(хлорметил)пиримидин:

40



45

## Синтез пиридазин-3-амина:

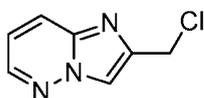


5

К перемешанному раствору 6-хлорпиридазин-3-амина (10 г, 77,19 ммоль) в MeOH (100 мл) были добавлены 10% Pd-C (2,5 г), диэтиламин (16,0 мл, 154,38 ммоль) и перемешано при КТ в течение 16 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку целита и промыта MeOH (10 мл). Летучие вещества были высушены *in vacuo* с получением пиридазин-3-амина (7,3 г) в виде неочищенного материала. Он использовался для следующего этапа без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 8,84 (уш. с, 2H), 8,41-8,38 (м, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 6,74 (д, 1H); ЖХ-МС: 78,43%; 95,9 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 0,68 мин. 5 mM AA в воде: ACN; 0,5 мл/мин); ТСХ: 100% EtOAc (Rf: 0,2).

15

Синтез 2-(хлорметил)имидазо[1,2-б]пиридазина:



20

К перемешанному раствору пиридазин-3-амина (7,3 г, 77,65 ммоль) в ACN (100 мл) был добавлен 1,3-дихлорпропан-2-он (19,7 г, 155,3 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была перемешана при рефлюксе в течение 16 ч. После полного использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была охлаждена до КТ, и летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc.

25

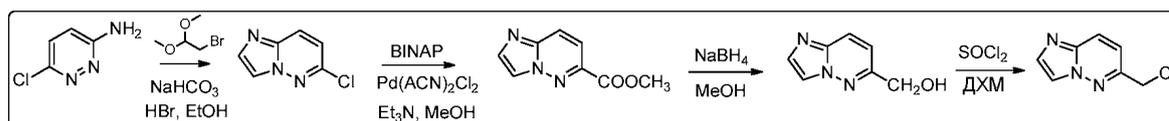
Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был очищен колоночной хроматографией с силикагелем с получением 2-(хлорметил)имидазо[1,2-б]пиридазина (1,5 г, 12%) в виде твердого вещества красного цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 8,57-8,54 (м, 1H), 8,38 (с, 1H); 8,17 (д, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 4,96 (с, 2H); ЖХ-МС: 98,16%; 168,0 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,02 мин. 5 mM AA в воде: ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 100% EtOAc (Rf: 0,6).

30

35

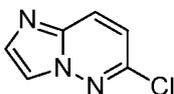
v. 6-(хлорметил)имидазо[1,2-б]пиридазин:

40



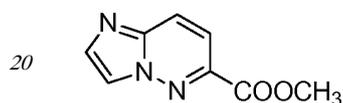
Синтез 6-хлоримидазо[1,2-б]пиридазина:

45



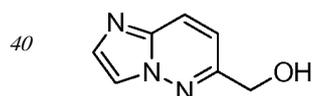
Смесь 2-бром-1,1-диметоксиэтана (45,67 мг, 0,27 ммоль) и 48% водной HBr (9 мл) была нагрета до 120°C и перемешана в течение 30 мин при инертной атмосфере. Реакционная смесь была охлаждена до 0°C, в нее был добавлен NaHCO<sub>3</sub> (10 г, 119,69 ммоль) и раствор 6-хлорпиридазин-3-амина (5,0 г, 38,61 ммоль) в EtOH (250 мл) при 0°C. Полученная реакционная смесь была нагрета до 80°C и перемешана в течение дополнительных 2 ч. После использования исходного материала в ТСХ, летучие вещества были удалены при пониженном давлении. Остаток был разведен раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагирован EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был очищен колоночной хроматографией с силикагелем с получением 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (3 г, 50%) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,32 (с, 1H), 8,18 (д, 1H); 7,81 (с, 1H), 7,34 (д, 1H), ЖХ-МС: 99,59%; 154,0 (M+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,60 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc: в воде: ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 70% EtOAc/гексан (Rf: 0,5).

Синтез метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилата:



К перемешанному раствору 6-хлоримидазо[1,2-*b*]пиридазина (2,0 г, 13,15 ммоль) в ACN:MeOH (60 мл, 1:1) в атмосфере кипения N<sub>2</sub> были добавлены BINAP (818 мг, 1,31 ммоль), Pd(ACN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (341 мг, 1,31 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,60 г, 15,78 ммоль) в стальной бомбе. Полученная реакционная смесь была перемешана в атмосфере CO (150 фунт/кв. дюйм) при 100°C в течение 16 ч. После полного использования исходного материала в ТСХ, реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был очищен колоночной хроматографией с силикагелем с получением имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилата (1,3 г, 65%) в виде твердого вещества коричневого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 8,51 (с, 1H), 8,27 (д, 1H); 7,94 (с, 1H), 7,72 (д, 1H), 3,97 (с, 3H); ЖХ-МС: 91,14%; 178 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,28 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc: ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 70% EtOAc/гексан (Rf: 0,5).

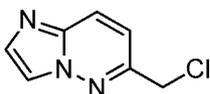
Синтез имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илметанола:



К перемешанному раствору имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-карбоксилата (3,5 г, 22,77 ммоль) в MeOH:ТГФ (45 мл, 1:2) было добавлено NaBH<sub>4</sub> (1,72 г, 45,26 ммоль) порциями при 0°C и перемешано в течение 2 ч. После использования исходного материала в ТСХ, реакционная смесь была насыщена раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и экстрагирована EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом,

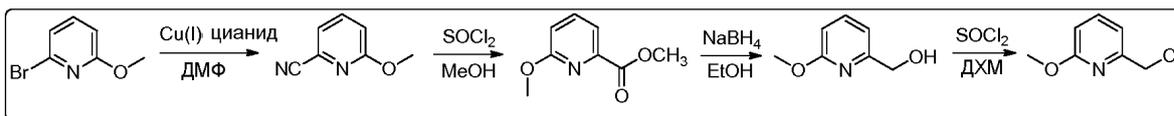
профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был промыт 50% EtOAc/гексаном с получением неочищенного имидазо[1,2-б]пиридазин-6-илметанола (2,5 г). <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,21 (с, 1H), 8,06 (д, 1H); 7,21 (с, 1H), 7,24 (д, 1H), 5,68 (уш. с, 1H); 4,59 (с, 2H); ЖХ-МС: 85,80%; 149,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-Select C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 0,72 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc в воде: ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 100% EtOAc (Rf: 0,2).

Синтез 6-(хлорметил)имидазо[1,2-б]пиридазина:

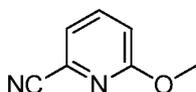


К перемешанному раствору имидазо[1,2-б]пиридазин-6-илметанола (2,5 г, 16,77 ммоль) в ДХМ (20 мл) было добавлено SOCl<sub>2</sub> (8 мл) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционная смесь была нагрета до 50°C и перемешана в течение 3 ч. После полного использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был погашен ледяной водой, затем насыщенным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и экстрагирован EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенный материал был очищен колоночной хроматографией с силикагелем с получением 6-(хлорметил)имидазо[1,2-б]пиридазина (1,4 г, 50%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 8,31 (с, 1H), 8,18 (д, 1H); 7,82 (с, 1H), 7,36 (д, 1H), 4,92 (с, 2H); ЖХ-МС: 83,93%; 167,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-Select C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,29 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc в воде: ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 92,54%; (колонка; Acquity ВЭЖХ HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7 μ); КТ 2,93 мин. 0,025% Aq ТФК: ACN; 0,3 мл/мин); ТСХ: 70% EtOAc/гексан (Rf: 0,6).

vi. 6-(хлорметил)имидазо[1,2-б]пиридазин:



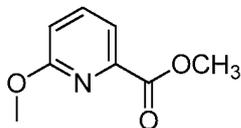
Синтез 6-метоксипиридонитрила:



К перемешанному раствору 2-бром-6-метоксипиридина (5,0 г, 26,59 ммоль) в ДМФ (50 мл) было добавлено Cu(I)цианид (7,14 г, 79,77 ммоль) при комнатной температуре. Полученная реакционная смесь была нагрета при 100°C и перемешана в течение 16 ч. Реакционная смесь была разбавлена водой, профильтрована через подушку целита, и фильтрат был экстрагирован с использованием EtOAc. Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением неочищенного продукта. Неочищенный материал был очищен в хроматографической колонке с силикагелем с получением 6-метоксипиридонитрила

(1,4 г, 39%) в виде твердого вещества белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,94 (т, 1H), 7,64 (д, 1H), 7,18 (д, 1H), 3,92 (с, 3H); ЖХ-МС: 99,14%; 135,8 ( $M^+ + 1$ ); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 3,31 мин. 0,1% Аq ТФК: АСН; 0,8 мл/мин); ТСХ: 10% EtOAc/гексан (Rf: 0,3).

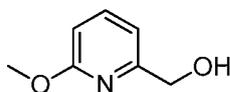
Синтез метил 6-метоксипиридината:



К перемешанному раствору 6-метоксипиридонитрила (1,4 г, 10,44 ммоль) в MeOH (30 мл) было добавлено  $\text{SOCl}_2$  (4 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Полученная реакционная смесь была нагрета при  $70^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. После полного использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был погашен ледяной водой, затем насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагирован EtOAc.

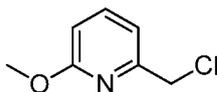
Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением метил-6-метоксипиридината (1,2 г) в виде неочищенного вещества. ЖХ-МС: 79,02%; 167,5 ( $M^+ + 1$ ); (колонка; X-select C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 3,39 мин. 5 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в воде: АСН; 0,50 мл/мин); ТСХ: 10% EtOAc/гексан (Rf: 0,4).

Синтез (6-метоксипиридин-2-ил)метанола:



К перемешанному раствору метил-6-метоксипиридината (1,2 г, 7,18 ммоль) в этаноле (30 мл) было добавлено  $\text{NaBH}_4$  (409 мг, 10,77 ммоль) порциями при  $0^\circ\text{C}$  и перемешано в течение 3 ч при КТ. Прогресс реакции отслеживался с помощью ТСХ. Летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был разведен водой и экстрагирован EtOAc (2×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением (6-метоксипиридин-2-ил)метанола (0,7 г) в виде неочищенного вещества. ЖХ-МС: 52,48%; 139,5 ( $M^+ + 1$ ); (колонка; X-select C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 2,55 мин. 5 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в воде: АСН; 0,50 мл/мин); ТСХ: 20% EtOAc/гексан (Rf: 0,2).

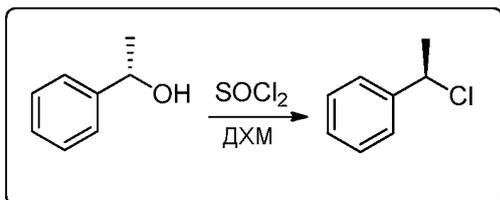
Синтез 2-(хлорметил)-6-метоксипиридина:



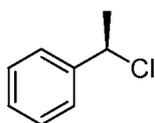
К перемешанному раствору (6-метоксипиридин-2-ил)метанола (0,7 г, 5,03 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) было добавлено  $\text{SOCl}_2$  (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере. Полученная реакционная смесь была нагрета до  $50^\circ\text{C}$  и перемешана в течение 2 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при

пониженном давлении. Остаток был погашен ледяной водой, затем насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагирован  $\text{EtOAc}$ . Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo*. Неочищенный материал был очищен колоночной хроматографией с силикагелем с получением 2-  
 5 (хлорметил)-6-метоксипиридина (180 мг, 24%) в виде жидкости.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 500 МГц):  $\delta$  7,72 (т, 1H), 7,12 (д, 1H); 6,87 (д, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,82 (с, 3H); ЖХ-МС: 98,62%; 158,0 ( $\text{M}^+$ +1); (колонока; X-select C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 4,12 мин. 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в воде: ACN; 0,50 мл/мин); ТСХ: 10%  $\text{EtOAc}$ /гексан ( $R_f$ : 0,6).

vii. (R)-(1-хлорэтил)бензол:

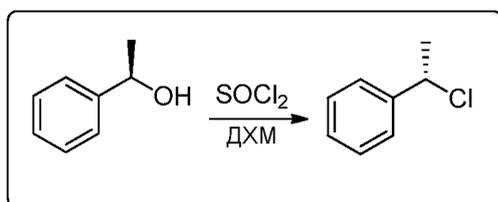


Синтез (R)-(1-хлорэтил)бензола:

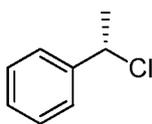


К перемешанному раствору (S)-1-фенилэтанола (0,5 г, 4,09 ммоль) в ДХМ (5 мл) было добавлено  $\text{SOCl}_2$  (1,48 мл, 20,49 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере. Полученная реакционная смесь была нагрета до  $50^\circ\text{C}$  и перемешана в течение 2 ч. После полного использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был погашен насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и  
 30 экстрагирован  $\text{EtOAc}$ . Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением (R)-(1-хлорэтил) бензола (0,4 г, неочищенный) в виде жидкости бледно-желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMCO d}_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,51-7,47 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 3H), 5,38-5,31 (м, 1H), 1,89 (д, 3H); ТСХ: 35 10%  $\text{EtOAc}$ /гексан ( $R_f$ : 0,7).

viii. (S)-(1-хлорэтил)бензол:



Синтез (S)-(1-хлорэтил)бензола:



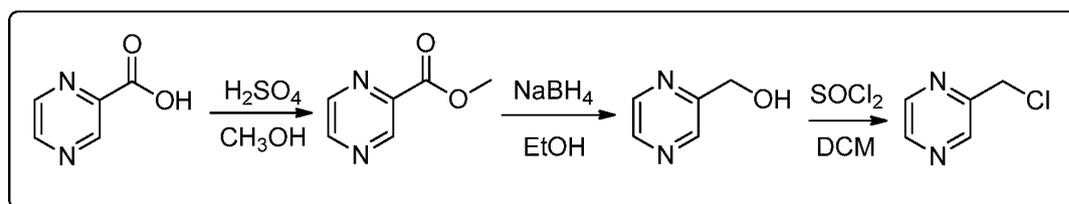
5

К перемешанному раствору (R)-1-фенилэтанола (0,5 г, 4,09 ммоль) в ДХМ (10 мл) было добавлено  $\text{SOCl}_2$  (2,438 г, 20,49 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в инертной атмосфере. Полученная реакционная смесь была нагрета до  $50^\circ\text{C}$  и перемешана в течение 3 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был погашен насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагирован  $\text{EtOAc}$ . Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением (S)-(1-хлорэтил) бензола (0,38 г, 66%) в виде жидкости бледно-желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,48-7,46 (м, 2H), 7,38-7,29 (м, 3H), 5,36-5,32 (м, 1H), 1,87 (д, 3H); ТСХ: 10%  $\text{EtOAc}$ /гексан (Rf: 0,7).

10

15

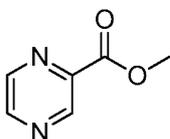
ix. метилпирозин-2-карбоксилат:



20

25

Синтез метилпирозин-2-карбоксилата:



30

К перемешанному раствору пирозин-2-карбоновой кислоты (5 г, 40,29 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (20 мл) была добавлена концентрированная  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (1 мл) по капле и перемешана при рефлюксе в течение 5 ч. Реакционная смесь была охлаждена до КТ; летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был разведен в воде с повышением основности до  $\text{pH} \sim 8,5$  с использованием  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагирован  $\text{EtOAc}$ .

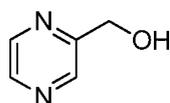
35

Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением метилпирозин-2-карбоксилат (3,5 г, 63,63%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,21 (с, 1H), 8,91 (д, 1H), 8,82 (д, 1H), 3,92 (с, 3H); ТСХ: 50%  $\text{EtOAc}$ /гексан (Rf: 0,4).

40

Синтез пирозин-2-илметанола:

45

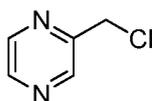


К перемешанному раствору метилпиазин-2-карбоксилата (0,5 г, 3,62 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл) был добавлен NaBH<sub>4</sub> (685 г, 18,02 ммоль) небольшими порциями при 0°C, и реакционной смеси дали нагреться до КТ с перемешиванием в течение 30 мин в инертной атмосфере. К этой смеси были добавлены насыщенные K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мл) и EtOH (5 мл) с

дальнейшим перемешиванием в течение дополнительного 1 ч при КТ. Прогресс реакции отслеживался по ТСХ; реакционная смесь была экстрагирована EtOAc.

Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* с получением неочищенного пиазин-2-илметанола (0,3 г). ЖХ-МС: 99,91%; 111,9 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 0,72 мин. 0,1% ТФК в воде: ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 100% EtOAc (Rf: 0,2).

Синтез 2-(хлорметил)пиазина:



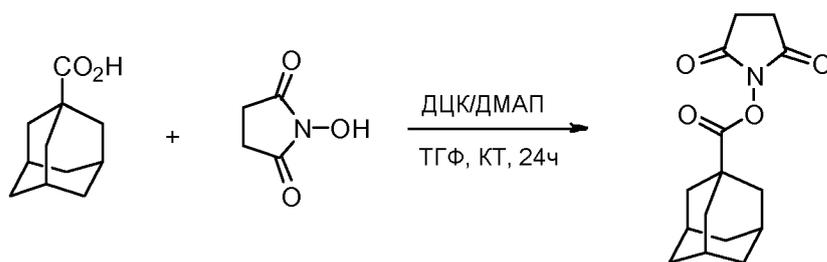
К перемешанному раствору пиазин-2-илметанола (0,3 г, 2,72 ммоль) в ДХМ (10 мл) было добавлено SOCl<sub>2</sub> (1 мл) при 0°C в инертной атмосфере. Реакционная смесь была нагрета до 50°C и перемешана в течение 2 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был погашен ледяной водой, затем насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и экстрагирован EtOAc.

Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта.

Неочищенный материал был очищен колоночной хроматографией с силикагелем с получением 2-(хлорметил)пиазина (110 мг, 20,4%) в виде жидкости. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>,

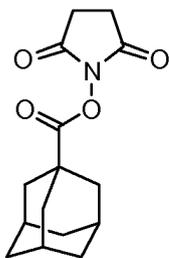
400 МГц): δ 8,74 (с, 1H), 8,58-8,56 (м, 2H), 4,71 (с, 2H); ЖХ-МС: 98,86%; 129 (M<sup>+</sup>+1) (колонка; Eclipse XDB C-18, (150×4,6 мм, 5,0 μ); КТ 4,83 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc: ACN; 1,0 мл/мин); ТСХ: 70% EtOAc/гексан (Rf: 0,6).

х. (3r,5r,7r)-2,5-диоксопирролидин-1-иладамантан-1-карбоксилат:



Синтез (3r,5r,7r)-2,5-диоксопирролидин-1-иладамантан-1-карбоксилата:

5



10

К перемешанному раствору адамантин-1-карбоновой кислоты (1,80 г, 10 ммоль), N-гидроксисукцинимид (1,15 г, 10 ммоль) и ДМАП (0,12 г, 1,0 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл) был добавлен ДЦК (2,27 г, 11 ммоль) медленно в атмосфере аргона при КТ.

Реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 24 ч. Полученная суспензия была профильтрована через подушку из целита, и фильтрат был промыт дихлорметаном.

15

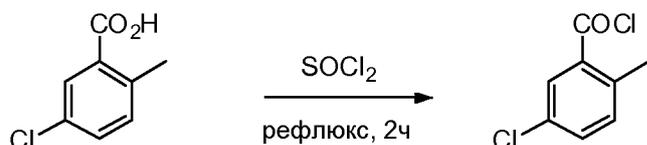
Объединенные фильтраты были сконцентрированы при пониженном давлении с получением твердого вещества белого цвета. Это твердое вещество было повторно растворено в дихлорметане (20 мл) и профильтровано. Фильтрат был сконцентрирован при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (3,19 г) в виде твердого вещества белого цвета. Флэш-хроматография выявила (10-60% ЕТОAc/гептан) (3r,5r,7r)

20

-2,5-диоксопирролидин-1-иладамантан-1-карбоксилат в виде твердого вещества белого цвета (2,12 г, выход 77%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,82 (с, 4H), 2,08 (уш. с, 9H), 1,76 (уш. с, 6H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,1, 169,1, 40,4, 38,4, 36,2, 27,6, 25,7.

xi. 5-хлор-2-метилбензоилхлорид:

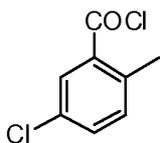
25



30

Синтез 5-хлор-2-метилбензоилхлорида:

35



40

Суспензия 5-хлор-2-метилбензойной кислоты (2,00 г, 11,7 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) была нагрета до рефлюкса в течение 2 ч. Спустя это время смесь была охлаждена до КТ и выпарена до сухости. Толуол (20 мл) был добавлен, и полученная смесь опять была выпарена до сухости с получением 5-хлор-2-метилбензоилхлорида (1,73 г, 78%

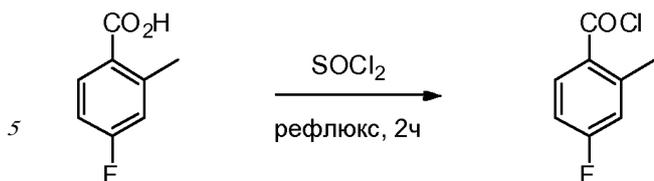
выход) в виде масла коричневого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (с, 1H), 7,47

(с, 1H), 7,24 (с, 1H); 2,53 (с, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,4, 139,4, 133,9, 133,6,

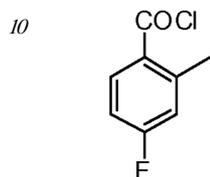
45

133,1, 132,0, 21,5.

xii. 4-фтор-2-метилбензоилхлорид:

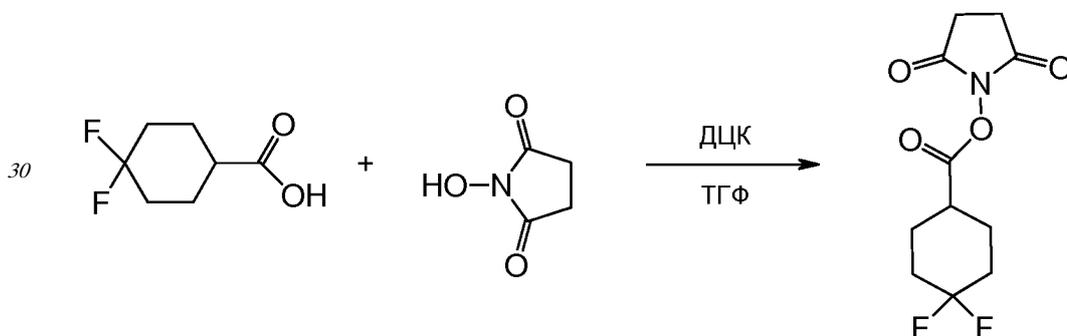


Синтез 4-фтор-2-метилбензоилхлорида:

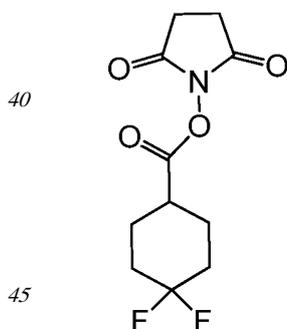


15  
 Суспензия 4-фтор-2-метилбензойной кислоты (1,54 г, 10 ммоль) в тионилхлориде (10 мл) была нагрета до рефлюкса в течение 2 ч. Спустя это время смесь была охлаждена до КТ. Избыток тионилхлорида был выпарен, и остаток был обратно выпарен дважды с использованием толуола (2×20 мл) с получением 1,74 г неочищенного б в виде масла  
 20  
 коричневого цвета (3:1 молярное соотношение б с толуолом, 86% выход).  $^1\text{H-ЯМР}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32-8,24 (м, 1H), 7,07-6,95 (м, 2H), 2,58 (с, 3H);  $^{13}\text{C-ЯМР}$  (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166,1, 165,6 (д,  $J=257$  Гц), 145,2 (д,  $J=9,5$  Гц), 137,1 (д,  $J=10$  Гц), 128,5, 118,8 (д,  $J=22$  Гц), 113,5 (д,  $J=22$  Гц), 22,4.

25  
 xiii. 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилат:



35  
 Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилата:



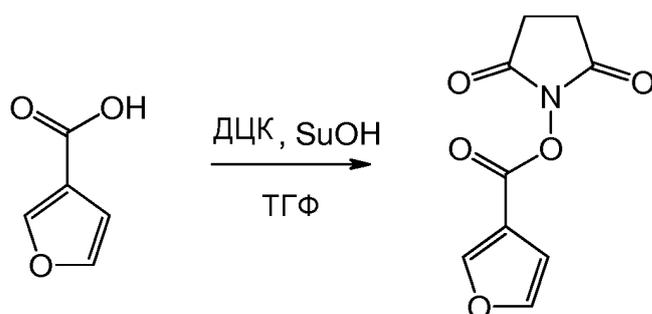
ДЦК (1,38 г, 6,7 ммоль) был добавлен к 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоте (1,0 г, 6,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C. Реакционная смесь была перемешана при

комнатной температуре в течение 1 ч и охлаждена до 0°C. N-гидроксисукцинимид (0,77 г, 6,7 ммоль) был добавлен, и перемешивание продолжалось в течение ночи при комнатной температуре. Реакционная смесь была профильтрована, растворитель был выпарен, остаток был очищен колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/Гептан, 1:1-1:0) с получением 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилата (1,5 г, 94% выход). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 2,81 (с, 4H), 2,2-1,8 (м, 8H), 1,2 (м, 1H).

xiv. 2,5-диоксопирролидин-1-ил фуран-3-карбоксилат:

10

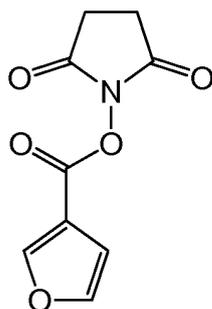
15



20

Синтез 2,5-диоксопирролидин-1-илфуран-3-карбоксилата:

25



30

ДЦК (6,8 г, 33 ммоль) был добавлен к фуран-3-карбоновой кислоте (3,36 г, 30 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0°C. Реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в течение 1 ч и охлаждена до 0°C. N-гидроксисукцинимид (3,8 г, 33 ммоль) был добавлен, и перемешивание продолжалось в течение ночи при комнатной температуре.

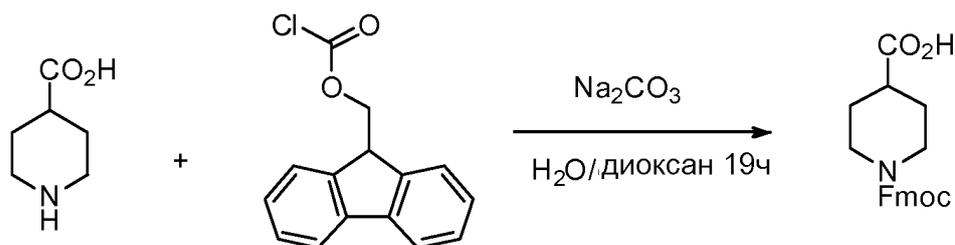
35

Реакционная смесь была профильтрована, растворитель был выпарен, остаток был очищен колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/Гептан, 1:1) с получением 2,5-диоксопирролидин-1-ил фуран-3-карбоксилата (2,7 г, 43% выход). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 8,21 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 2,83 (с, 4H).

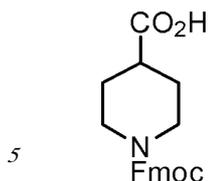
40

xv. 1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)пиперидин-4-карбоновая кислота:

45

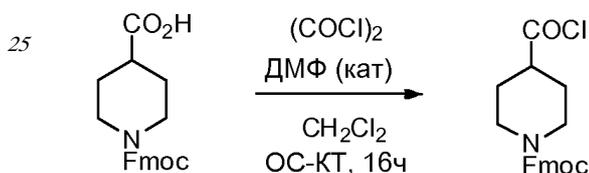


Синтез 1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты:

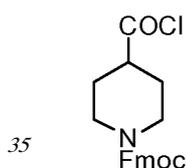


10 Fmoc хлорид (3,30 г, 12,8 ммоль) в диоксане (50 мл) был добавлен к раствору изоникотиновой кислоты (1,50 г, 11,6 ммоль) и натрия карбоната (6,15 г, 58,0 ммоль) в воде (50 мл) при КТ. Полученная белая суспензия была перемешана при КТ в течение 19 ч. По истечении данного времени смесь была разведена водой (75 мл) и экстрагирована эфиром (3×90 мл). Водный слой был подкислен водным раствором 2н HCl до pH=2 и экстрагирован EtOAc (3×100 мл). Комбинированная органическая фаза была промыта солевым раствором (50 мл) и высушена над MgSO<sub>4</sub>. Фильтрация, 15 концентрация и высушивание в высоком вакууме позволили получить 1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)пиперидин-4-карбоновую кислоту (3,90 г, 95% выход) в виде твердого вещества белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (д, 2H, J=7,2 Гц), 7,57 (д, 2H, J=6,9 Гц), 7,39 (т, 2H, J=7,4 Гц), 7,31 (т, 2H, J=7,4 Гц), 4,43 (с, 2H), 4,24 (т, 1H, J=6,5 Гц), 4,09-3,94 (м, 2H), 2,95 (т, 2H, J=11,4 Гц), 2,51 (т, 1H, J=10,4 Гц), 1,90 (уш. с, 2H), 1,64 (уш. с, 2H); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 179,6, 155,0, 143,8, 141,2, 127,6, 126,9, 124,8, 119,9, 67,3, 47,4, 43,2, 40,6, 27,6.

xvi. (9H-флуорен-9-ил)метил 4-(хлоркарбонил)пиперидин-1-карбоксилат:

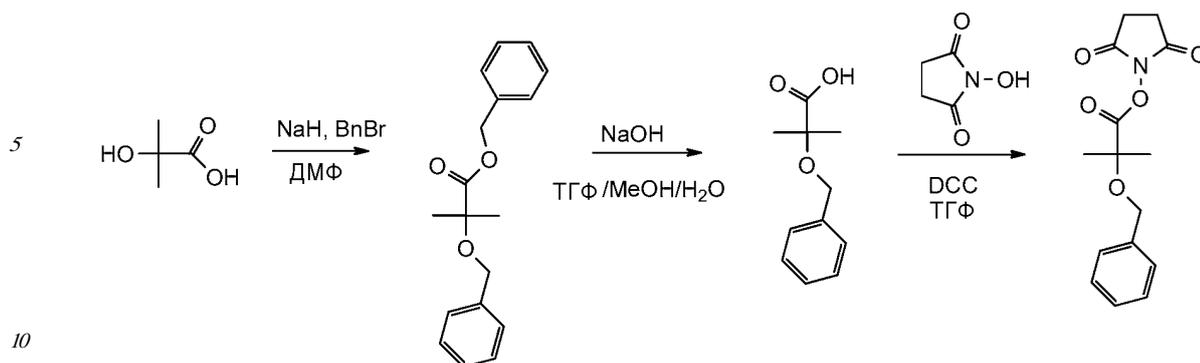


30 Синтез (9H-флуорен-9-ил)метил 4-(хлоркарбонил)пиперидин-1-карбоксилата:

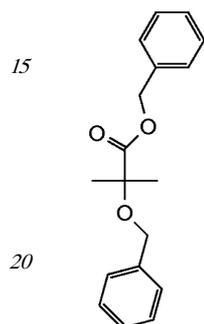


40 К перемешанной суспензии 1-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (3,88 г, 11 ммоль) и ДМФ (0,4 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) был добавлен оксалилхлорид (2,80 г, 22 ммоль) по капле при 0°C. Реакционная смесь стала прозрачным раствором за 5 минут и затем перемешана в течение 16 ч при КТ. Реакционная смесь была затем сконцентрирована при пониженном давлении с получением (9H-флуорен-9-ил)метил 4-(хлоркарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (4,07 г) в виде светло-желтого маслянистого воска, который затем использовали без дальнейшей очистки.

45 xvii. 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-(бензилокси)-2-метилпропаноат:

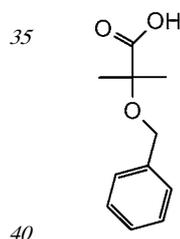


Синтез бензил-2-(бензилокси)-2-метилпропаноата:



Натрия гидрид (2,64 г, 60% в масле, 66 ммоль) был добавлен к 2-гидрокси-2-метил-  
 25 пропаноной кислоте (3,12 г, 30 ммоль) в ДМФ (30 мл) при 0°C. Реакционная смесь  
 была перемешана в течение 30 минут при комнатной температуре. Бензилбромид (10,03  
 г, 60 ммоль) был добавлен, и реакционная смесь была перемешана при комнатной  
 температуре в течение ночи. Реакционная смесь была погашена HCl (1 М) и  
 экстрагирована Et<sub>2</sub>O (3×50 мл). Органический раствор был промыт водой, солевым  
 30 раствором и высушен над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель был выпарен, и остаток был очищен  
 в колонке с получением бензил-2-(бензилокси)-2-метилпропаноата (3,6 г, 42% выход).  
<sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,39-7,29 (м, 10H), 5,24 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 1,58 (с, 6H).

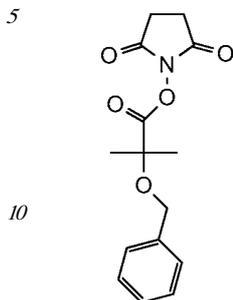
Синтез бензил-2-(бензилокси)-2-метилпропаноевой кислоты:



Бензил-2-(бензилокси)-2-метилпропаноат (3,6 г, 13 ммоль) был рефлюксирован в  
 водном растворе ТГФ/МеОН/NaOH (2,0 г, 40/40/40 мл) в течение 1 ч. Реакционная смесь  
 была подкислена HCl до pH=2 и экстрагирована CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> был выпарен,  
 45 остаток был растворен в водном NaOH (1 М, 40 мл). Водный раствор был экстрагирован  
 хлороформом (2×30 мл). Водный раствор был снова подкислен HCl до pH=2 и  
 экстрагирован хлороформом. Органический раствор был промыт водой, солевым  
 раствором, высушен над MgSO<sub>4</sub> и выпарен с получением бензил-2-(бензилокси)-2-

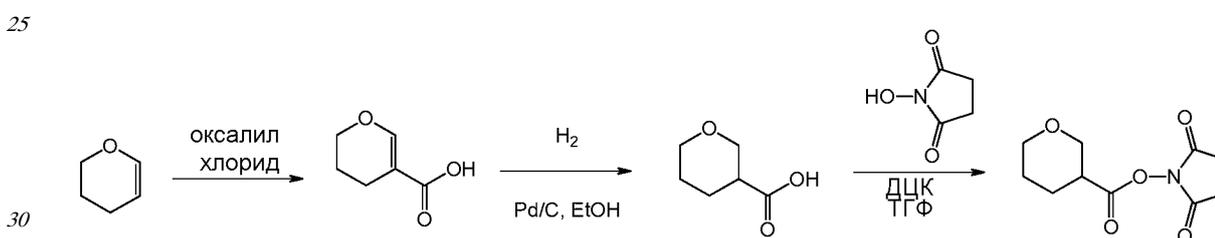
метилпропановой кислоты (2,4 г, 99% выход).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,45-7,28 (м, 5H), 4,58 (с, 2H), 1,62 (с, 6H).

Синтез бензил-2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-(бензилокси)-2-метилпропаноата:

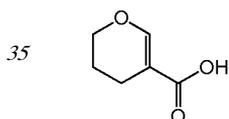


ДЦК (2,79 г, 13,5 ммоль) был добавлен к бензил-2-(бензилокси)-2-метилпропановой  
15 кислоте (2,4 г, 12,3 ммоль) в ТГФ (70 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в течение 1 ч и охлаждена до  $0^\circ\text{C}$ . N-гидроксисукцинимид (1,56 г, 13,5 ммоль) был добавлен, и перемешивание продолжалось в течение ночи при комнатной температуре. Реакционная смесь была профильтрована, растворитель был  
20 выпарен, остаток был очищен колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/Гептан, 1:1) с получением 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-(бензилокси)-2-метилпропаноата (2,2 г, 61% выход).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,42-7,24 (м, 5H), 4,59 (с, 2H), 2,81 (с, 6H), 1,67 (6H).

xviii. 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилат:



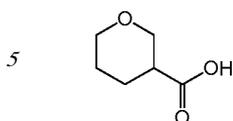
Синтез 3,4-дигидро-2H-пиран-5-карбоновой кислоты:



3,4-Дигидро-2H-пиран-5-карбоновая кислота была получена, как это описано в  
J.Net.Chem., 2010, 47, p. 1171. Оксалилхлорид (7,2 мл, 83 ммоль) был охлажден до  $0^\circ\text{C}$ ,  
40 после чего был добавлен 3,4-дигидро-2H-пиран (5,0 мл, 55,4 ммоль). Раствор был медленно нагрет до комнатной температуры, и перемешивание было продолжено в течение 1 ч. Избыток оксалилхлорида был выпарен *in vacuo* при  $30^\circ\text{C}$ . Затем смесь была нагрета до  $120^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч, охлаждена до комнатной температуры и влита в водный ледяной раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Щелочной раствор был экстрагирован  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и затем  
45 подкислен HCl (6M). Водный слой был экстрагирован  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и органический раствор был высушен над  $\text{MgSO}_4$ , профильтрован и выпарен с получением 3,4-дигидро-2H-пиран-5-карбоновой кислоты (5,1 г, 67% выход).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  11,4

(уш. с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,08 (т, J=5 Гц, 2H), 2,26 (т, J=7 Гц, 2H), 1,89 (м, 2H).

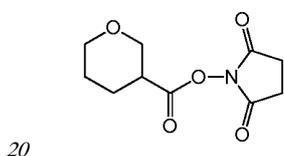
Синтез тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты:



3,4-Дигидро-2H-пиран-5-карбоновая кислота (5,0 г, 39 ммоль) была гидрогенирована H<sub>2</sub> при Pd/C (30%, 500 мг) в EtOH (100 мл) в течение 2 дней при комнатной температуре.

10 Раствор был профильтрован, EtOH выпарен, и неочищенная тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновая кислота (4,5 г) использовалась для дальнейшего этапа без очистки. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 11,0 (уш. с, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 3,60 (1H), 3,45 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,76-1,59 (м, 3H).

15 Синтез тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты:



ДЦК (7,85 г, 38,1 ммоль) был добавлен к тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоте (4,5 г, 34,6 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C. Реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в течение 1 ч и охлаждена до 0°C. N-гидроксисукцинимид (4,78 г, 41,5 ммоль) был добавлен, и перемешивание продолжалось в течение ночи при

25 комнатной температуре. Реакционная смесь была профильтрована, растворитель был выпарен, остаток был очищен колоночной хроматографией (силикагель, EtOAc/Гептан, 1:1-1:0) с получением 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2H-пиран-карбоксилата (6,5 г, 83% выход). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 4,14-4,06 (м, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H),

30 3,71-3,64 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,81 (с, 4H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,95-1,84 (м, 1H), 1,78-1,64 (м, 3H).

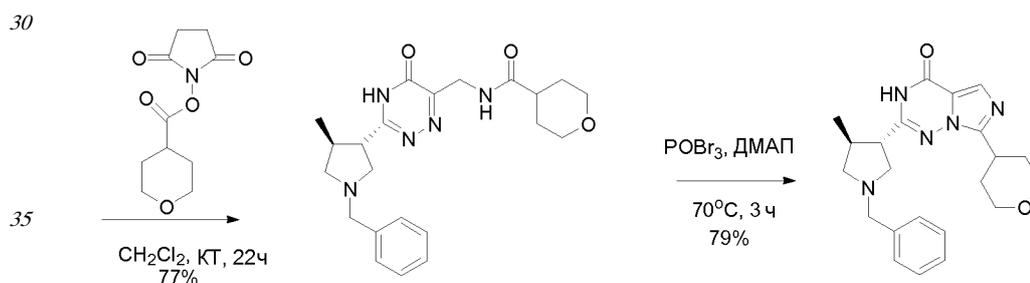
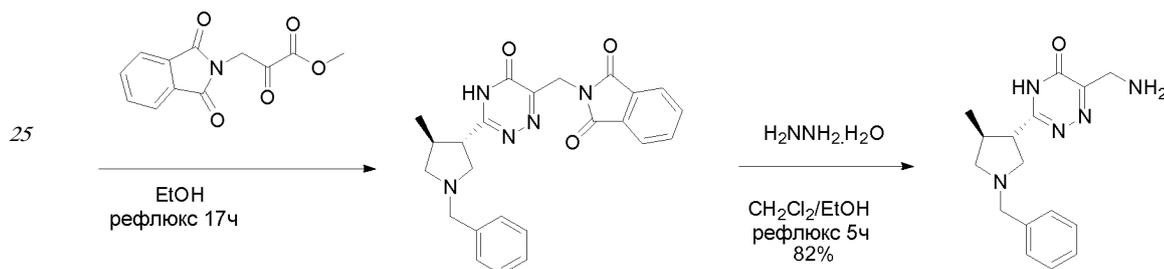
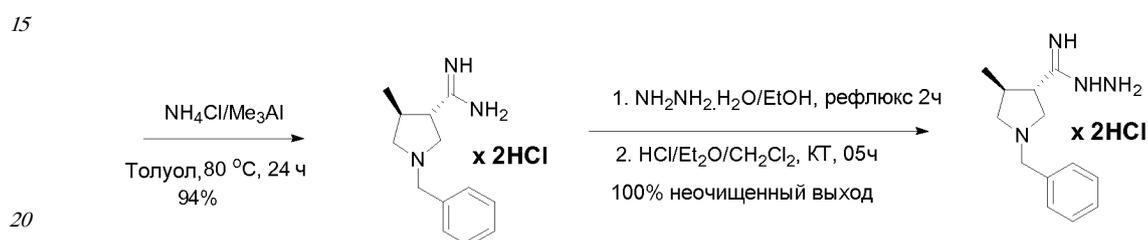
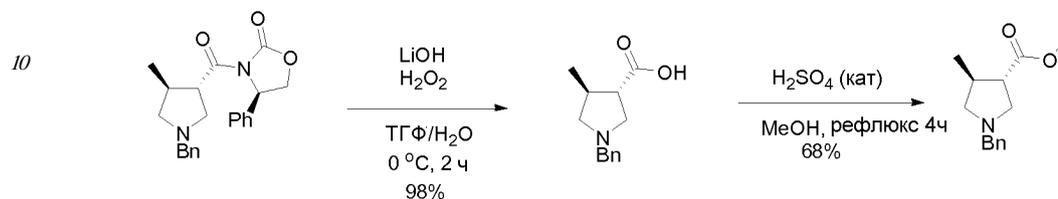
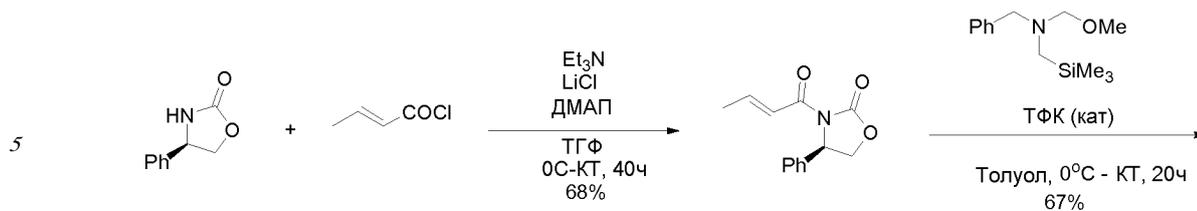
В. Синтез конечных продуктов:

i. Асимметричный синтез 2-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:

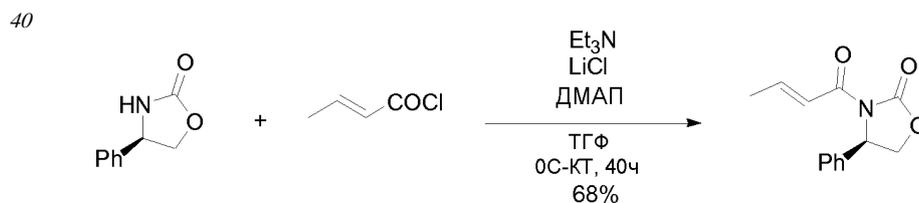
35

40

45



Синтез (R,E)-3-бут-2-еноил-4-фенилоксазолидин-2-она:

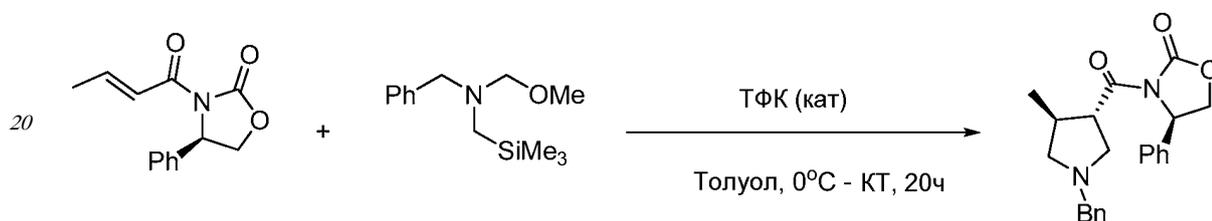


К раствору (R)-4-фенилоксазолидин-2-она (8,30 г, 50,9 ммоль) в безводном ТГФ (80 мл) были добавлены LiCl (2,48 г, 58,5 ммоль) и триэтиламин (10,30 г, 101,8 ммоль). Полученный раствор был перемешан при КТ в течение 20 минут и затем был охлажден

на ледяной бане. ДМАП (0,63 г, 5,1 ммоль) был добавлен по капле, затем (E)-бут-2-еноилхлорид (6,11 г, 58,5 ммоль). Полученную желтую суспензию перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем при КТ в течение 16 ч. Вода (160 мл) была добавлена для гашения реакции, и смесь была экстрагирована EtOAc (1×150 мл, 2×100 мл).

5 Комбинированная органическая фаза была промыта солевым раствором (50 мл) и высушена над магния сульфатом. Растворитель был удален при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтоватого маслянистого воска, который был очищен хроматографией (0-50% EtOAc/гептан) с получением (R,E)-3-бут-2-еноил-4-фенилоксазолидин-2-она в виде светло-желтого воска (8,0 г, 68%). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,50-7,20 (м, 6H), 7,18-7,00 (м, 1H), 5,48 (дд, 1H, J=8,7, 3,9 Гц), 4,69 (т, 1H, J=8,7 Гц), 4,27 (дд, 1H, J=8,7, 3,9 Гц), 1,93 (дд, 3H, J=6,7, 1,3 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 164,2, 153,5, 146,9, 138,9, 128,9, 128,3, 125,7, 121,5, 69,8, 57,6, 18,5.

15 Синтез (R)-3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-она:



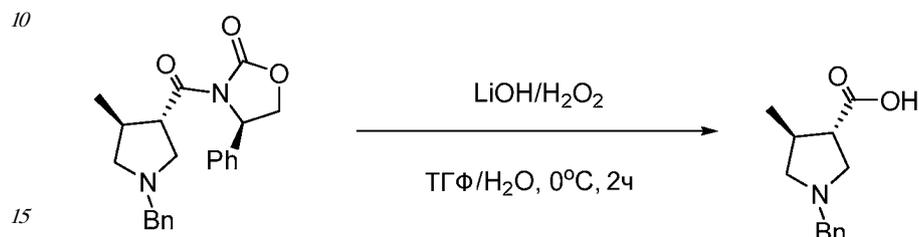
25 Раствор (R,E)-3-бут-2-еноил-4-фенилоксазолидин-2-он (8,04 г, 34,8 ммоль) в сухом толуоле (150 мл) был промыт аргоном. К этому раствору был добавлен N-бензил-1-метокси-N-((триметилсилил)метил)метанамин (9,92 г, 41,8 ммоль) при 0°C, и полученный раствор был перемешан при данной температуре в течение 0,5 ч. Раствор ТФК в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1M, 3,5 мл) был добавлен по капле в течение 10 минут при 0°C. После завершения добавления реакционная смесь была перемешана при 0°C в течение 0,5 ч, и затем при комнатной температуре в присутствии аргона в течение 20 ч. Реакционная смесь была промыта 5% водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), солевым раствором (50 мл) и высушена над магния сульфатом. Растворитель был удален при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтоватого маслянистого воска, который затем был разделен хроматографией (10-100% EtOAc/гептан) с получением (R)-3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-она (8,10 г, 64%) и (R)-3-((3R,4R)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-она (2,10 г, 17%).

40 (R)-3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-он: бледно-желтый маслянистый воск; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> - 69,7 (с 0,9, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,60-7,10 (м, 10H), 5,42 (дд, 1H, J=8,7, 3,9 Гц), 4,65 (т, 1H, J=9,0 Гц), 4,20 (дд, 1H, J=8,7, 3,9 Гц), 3,76-3,66 (м, 1H), 3,64 (д, 1H, J=13,5 Гц), 3,46 (д, 1H, J=12,9 Гц), 2,99 (т, 1H, J=9,3 Гц), 2,88 (т, 1H, J=8,0 Гц), 2,83-2,72 (м, 1H), 2,66 (дд, 1H, J=10,0, 5,2 Гц), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,06 (д, 3H, J=6,6 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 173,4, 153,2, 138,8, 129,0, 128,4, 128,3, 127,9, 126,6, 125,5, 69,7, 61,6, 59,7, 57,7, 57,2, 50,2, 34,4, 19,0.

(R)-3-((3R,4R)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбонил)-4-фенилоксазолидин-2-он:

бледно-желтый маслянистый воск;  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,40-7,15 (м, 10H), 5,36 (дд, 1H,  $J=8,4, 3,9$  Гц), 4,58 (т, 1H,  $J=8,8$  Гц), 4,17 (дд, 1H,  $J=8,8, 3,9$  Гц), 3,86-3,75 (м, 1H), 3,63 (д, 1H,  $J=13,2$  Гц), 3,53 (д, 1H,  $J=12,9$  Гц), 2,94 (т, 1H,  $J=9,4$  Гц), 2,88-2,75 (м, 2H),  
 5 2,61-2,49 (м, 1H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,02 (д, 3H,  $J=6,9$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  
 $\delta$  173,7, 153,3, 138,9, 138,8, 128,9, 128,4, 127,9, 126,6, 125,5, 69,6, 61,4, 59,8, 57,8, 57,0, 49,6,  
 36,2, 18,8.

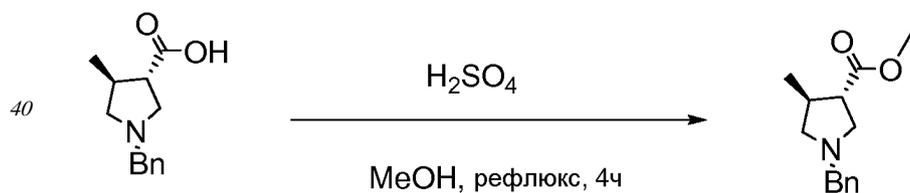
Синтез (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты:



Раствор  $\text{LiOH}$  (1,32 г, 54,9 ммоль) и  $\text{H}_2\text{O}_2$  (35%, 4,26 г, 43,8 ммоль) в воде (35 мл) был  
 добавлен к раствору (R)-3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбонил)-4-  
 20 фенилоксазолидин-2-она (8,00 г, 21,9 ммоль) в ТГФ (120 мл) по каплям при  $0^\circ\text{C}$ , и  
 полученная смесь была перемешана при этой температуре в течение 2 ч, затем разведена  
 водой (150 мл). Был добавлен натрия сульфит (5,77 г, 45,8 ммоль), и раствор был  
 экстрагирован  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 50$  мл). Водная фаза была скорректирована до pH 4,6 с  
 использованием  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (10,3 г, 73 ммоль) и 10%  $\text{HCl}$ , затем насыщена  $\text{NaCl}$ .

25 Раствор был экстрагирован  $i\text{-PrOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:3,  $5 \times 120$  мл). Комбинированная  
 органическая фаза была промыта солевым раствором (100 мл) и высушена над магния  
 сульфатом. Растворитель был удален при пониженном давлении с получением  
 неочищенной (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (4,33 г, 90%)  
 30 в виде высоко гигроскопичного, желтоватого воска, который использовался для  
 дальнейшего этапа без дополнительной очистки;  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ ):  $\delta$   
 7,55-7,45 (м, 5H), 4,39 (с, 2H), 3,68 (дд, 1H,  $J=12,3, 7,2$  Гц), 3,61-3,51 (м, 2H), 3,00 (т, 1H,  $J=$   
 10,8 Гц), 2,90 (дд, 1H,  $J=16,5, 8,7$  Гц), 2,67-3,55 (м, 1H), 1,26 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75  
 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{TMS}$ ):  $\delta$  174,6, 131,6, 131,3, 131,0, 130,3, 61,1, 59,9, 56,7, 50,3, 38,0, 17,2.

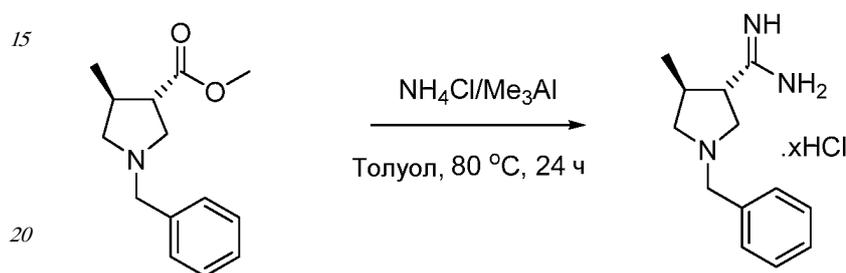
35 Синтез (3S,4S)-метил 1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксилата:



К раствору (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (4,30 г, 19,6  
 ммоль) в безводном метаноле (100 мл) была добавлена конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3 мл) при КТ, и  
 полученный раствор был перемешан и нагрет при рефлюксе в течение 4 ч. Растворитель  
 был удален при пониженном давлении, и остаток был растворен в  $\text{EtOAc}$  (200 мл),  
 обработан насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Фазы были разделены,

и водная фаза была экстрагирована EtOAc (2×50 мл). Комбинированная органическая фаза была промыта солевым раствором (50 мл) и высушена над магния сульфатом. Растворитель был удален при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтоватого масла, которое было очищено хроматографией (0,1/6/94-  
 5 0,5/15/85 Et<sub>3</sub>N/EtOAc/гептан) с получением (3S,4S)-метил 1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксилата (3,51 г, 68%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 7,38-7,20 (м, 5H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (д, 1H, J=12,9 Гц), 3,56 (д, 1H, J=12,9 Гц), 2,91-2,73 (м, 3H), 2,60-2,42 (м, 2H), 2,21 (дд, 1H, J=8,7, 6,6 Гц), 1,13 (д, 3H, J=6,6 Гц);  
 10 <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 174,8, 138,6, 128,5, 128,0, 126,7, 61,5, 60,0, 56,6, 51,7, 50,4, 36,7, 19,7.

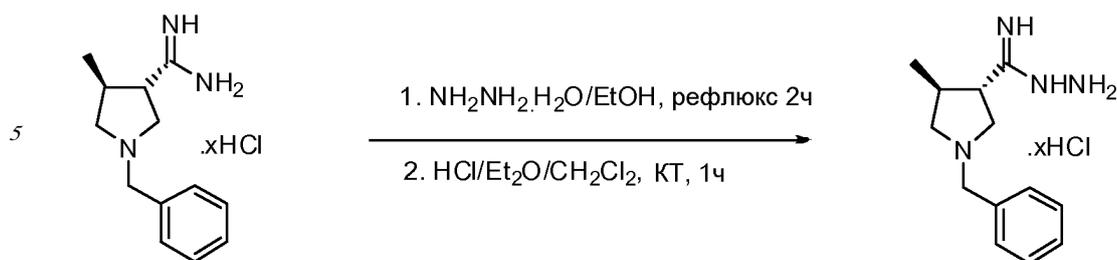
Синтез (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидамид гидрохлорида:



Аммония хлорид (4,01 г, 7,5 ммоль) был суспендирован в сухом толуоле (90 мл), и затем смесь была охлаждена до 0°C в атмосфере аргона. Раствор триметилалюминия в гептане (37,5 мл, 2,0 М, 7,5 ммоль) был добавлен по капле, и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного отсутствия образования газа (примерно 2 часа). После добавления (3S,4S)-метил 1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксилата (3,50 г, 1,5 ммоль) при КТ, полученная реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 0,5 ч, затем нагрета при 80°C в течение 24 ч. Реакционная  
 25 смесь была охлаждена до 0°C, погашена медленным добавлением метанола (75 мл) и тщательным перемешиванием при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь была профильтрована, и фильтровальный осадок был промыт метанолом (2×20 мл). Объединенные фильтраты были сконцентрированы при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество было протитровано дихлорметаном/метанолом (1:1, 50 мл) и профильтровано. Фильтрат был сконцентрирован при пониженном давлении с получением неочищенного (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидамид гидрохлорида в виде желтого воска (4,10 г, 94%). Соединение использовалось для следующего этапа без дополнительной  
 35 очистки. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,60-7,25 (м, H), 4,06 (уш. с, 2H), 3,46-3,16 (м, 3H), 2,94 (уш. с, 1H), 2,62 (уш. с, 2H), 1,19 (д, 3H, J=6,3 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 173,4, 135,8, 130,8, 129,9, 129,7, 61,3, 60,1, 57,3, 50,0, 40,3, 18,1.

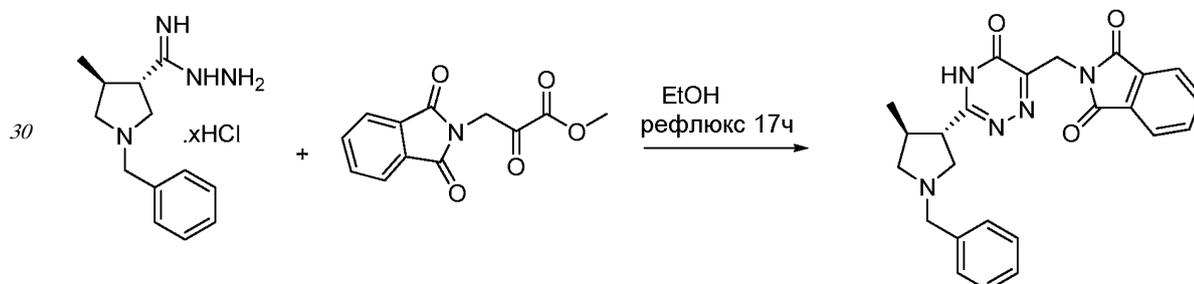
Синтез (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидгидразид гидрохлорида:

45



10 Раствор гидразина моногидрата (0,69 г, 13,7 ммоль) в EtOH (2 мл) был медленно добавлен к раствору (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидамида гидрохлорида (3,98 г, 13,7 ммоль) в этаноле (58 мл) при КТ. Полученная светло-желтая суспензия была перемешана при рефлюксе в течение 2 ч. Реакционная смесь была  
15 охлаждена до КТ, и твердое вещество белого цвета было профильтровано. Фильтрат был сконцентрирован при пониженном давлении с получением бледно-розового воска. Материал был растворен в минимальном количестве  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл), и к этому маточному раствору было добавлено 2М HCl в эфире (18 мл) по каплям при КТ при перемешивании. Затем был добавлен безводный эфир (20 мл). Полученная желтая  
20 суспензия была перемешана при КТ в аргоне в течение 0,5 ч. Твердое вещество было профильтровано и промыто эфиром, высушено при высоком вакууме с получением неочищенного (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидгидразида гидрохлорида (4,20 г, 100%). Данное вещество использовалось для следующего этапа без дополнительной очистки.

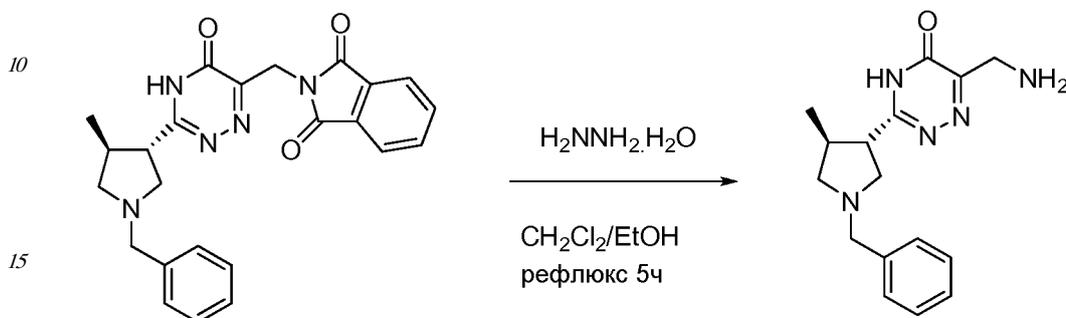
25 Синтез 2-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона:



35 Смесь (3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидгидразида гидрохлорида (4,00 г, 13,1 ммоль) и метил 3-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-оксoproпаноата (3,24 г, 13,1 ммоль) в безводном этаноле (45 мл) была нагрета при рефлюксе в аргоне в течение 17 ч. Охлажденная реакционная смесь была сконцентрирована при пониженном  
40 давлении, и остаток был растворен в  $\text{CHCl}_3$  (100 мл), и значение pH было скорректировано до 8 насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическая фаза была разделена от водной фазы, и последняя была экстрагирована  $\text{CHCl}_3$  (2×20 мл). Комбинированная органическая фаза была высушена над  $\text{MgSO}_4$ . После концентрации остаток был очищен флэш-хроматографией в колонке с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,5/  
45 7,5/92  $\text{NH}_4\text{OH} / \text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 2-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (2,14 г, 38%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3 / \text{TMS}$ )  $\delta$  9,81 (уш. с,

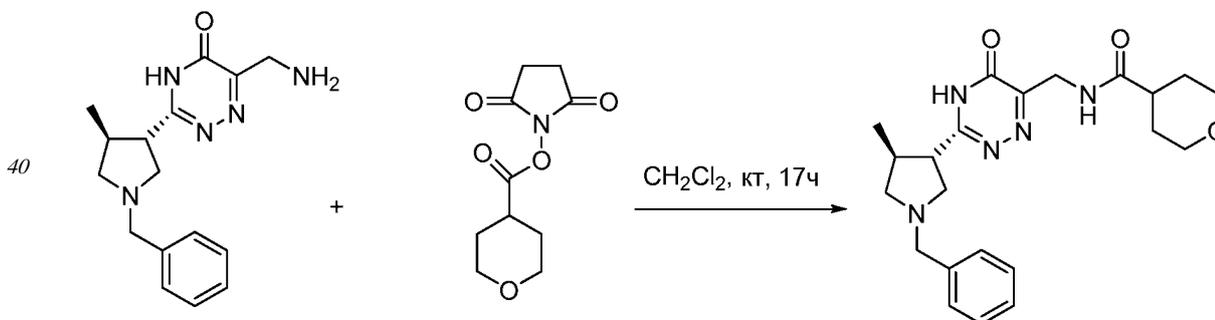
1H), 7,86 (дд, 2H, J=5,6, 2,8 Гц), 7,72 (дд, 2H, J=5,3, 3,1 Гц), 7,30 (м, 5H), 5,01 (с, 2H), 3,97 (уш. с, 1H), 3,81 (д, 1H, J=10,5 Гц), 3,40-3,00 (м, 4H), 2,60-2,50 (м, 2H), 0,95 (д, 3H, J=6,0 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 167,8, 165,0, 162,6, 148,7, 133,7, 132,2, 129,3, 128,7, 128,5, 123,1, 60,2, 59,3, 56,5, 50,3, 38,5, 37,6, 17,6.

Синтез 6-(аминометил)-3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она:



К смеси 2-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диола (2,10 г, 4,88 ммоль) в дихлорметане/этаноле (1:1, 80 мл) был добавлен гидразина моногидрат (0,62 г, 12,2 ммоль) при КТ, и полученный раствор был перемешан и нагрет до рефлюкса в течение 5 ч. Охлажденная реакционная смесь была профильтрована, и фильтровальный осадок был промыт дихлорметаном/этанолом (1:1, 60 мл). Комбинированные фильтраты были сконцентрированы при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которая затем была очищена в колонке флэш-хроматографией (0,5/7,5/92-1/15/84 NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 6-(аминометил)-3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,19 г, 81%) в виде желтого воска. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40-7,22 (м, 5H), 4,04 (с, 2H), 3,86 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,78 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,20-2,92 (м, 4H), 2,64-2,53 (м, 2H), 1,08 (д, 3H, J=6,3 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CD<sub>3</sub>OD/TMS) δ 170,0, 166,5, 150,3, 138,0, 130,6, 129,5, 128,8, 62,5, 61,3, 60,2, 53,3, 41,4, 39,9, 18,8.

Синтез N-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксиамида:

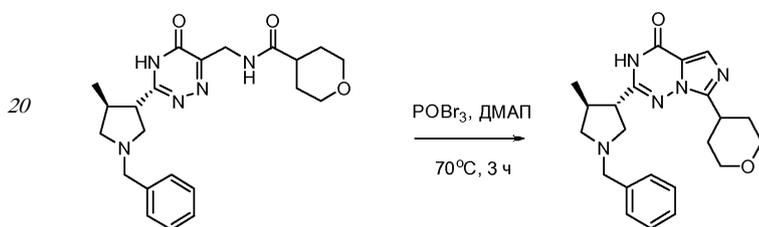


К раствору 6-(аминометил)-3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,10 г, 3,68 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) был добавлен 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилат (1,30 г, 5,51 ммоль) при

КТ. Полученный раствор был перемешан при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционная смесь была профильтрована. Фильтрат был промыт насыщ.  $\text{NaHCO}_3$  (2×20 мл). Водная фаза была экстрагирована  $\text{CHCl}_3$  (2×20 мл). Комбинированная органическая фаза была высушена над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрация и очистка в колонке флэш-

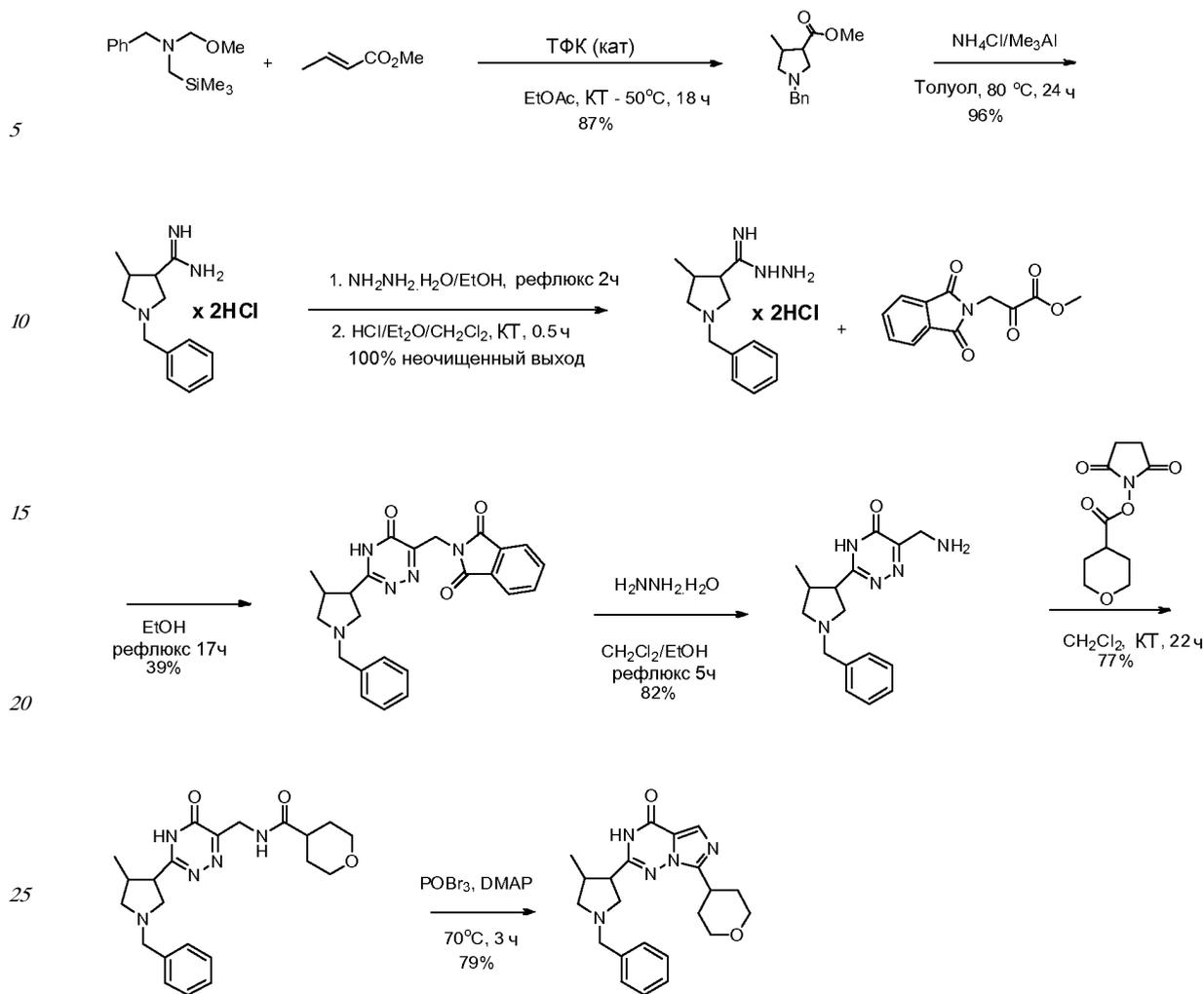
хроматографии с силикагелем (0,1/1,5/98,4-1/15/84  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) позволила получить N-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид (1,07 г, 71%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,30 (м, 5H), 7,00 (уш. с, 1H), 6,84 (уш. с, 1H), 4,52 (уш. с, 2H), 4,08-3,82 (м, 4H), 3,48-3,38 (м, 3H), 3,29 (уш. с, 1H), 3,22-3,04 (м, 2H), 2,70-2,38 (м, 3H), 1,92-1,77 (м, 4H), 1,06 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,3, 165,3, 162,7, 150,7, 134,2, 129,2, 128,7, 128,4, 67,2, 60,4, 59,6, 56,6, 50,3, 42,0, 39,7, 38,6, 29,2, 18,3.

Синтез 2-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:

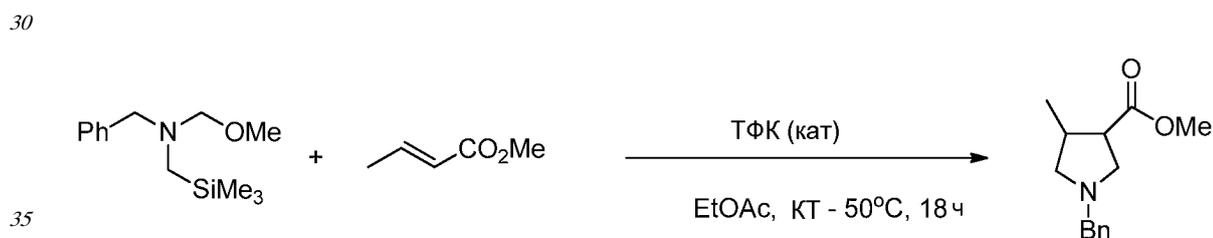


К раствору N-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксиамида (1,04 г, 2,53 ммоль), ДМАП (34 мг, 0,25 ммоль) в ацетонитриле (65 мл) был добавлен раствор  $\text{POBr}_3$  (2,18 г, 7,61 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при КТ, и оставшаяся суспензия была нагрета до  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После того, как смесь была охлаждена до комнатной температуры, она была влита в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и тщательно перемешана в течение 0,5 ч, затем экстрагирована  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1×90 мл, 2×40 мл). Органический экстракт был высушен над  $\text{MgSO}_4$  и сконцентрирован при пониженном давлении. Остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,3/4,5/95,2  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 2-((3-((3S,4S)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (0,72 г, 70%) в виде белого воска.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  8,33 (уш. с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,42-7,22 (м, 5H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,81 (д, 1H,  $J=12,6$  Гц), 3,65-3,52 (м, 3H), 3,50-3,34 (м, 2H), 2,99 (д, 1H,  $J=9,9$  Гц), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,57 (дд, 1H,  $J=9,9, 6,3$  Гц), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,19-1,84 (м, 5H), 1,23 (д, 3H,  $J=6,9$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  154,25, 153,53, 148,32, 137,16, 128,49, 128,44, 127,34, 127,22, 118,67, 67,42, 67,38, 60,95, 59,15, 55,93, 47,78, 38,15, 32,47, 30,23, 29,97, 19,97.

ii. Синтез рацемата (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



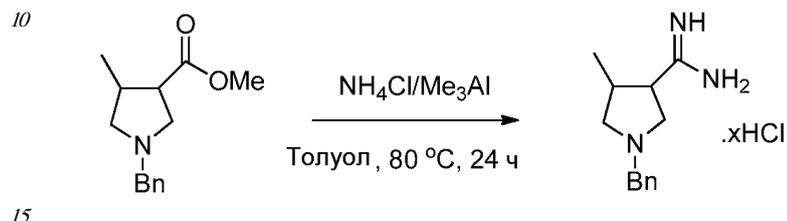
Синтез (+/-)-(3,4-транс)-метил 1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксилата:



Бензилметоксиметил-триметилсиланилметиламин (118,71 г, 500 ммоль) был по капле добавлен к перемешанному раствору метил транс-2-пентеноата (50,00 г, 500 ммоль) и ТФК (1,0 мл) в сухом этилацетате (1000 мл) при скорости с поддержанием температуры ниже 50°C. После того, как добавление было завершено, реакционная смесь была перемешана при комнатной температуре в присутствии аргона в течение 5 ч. Насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) был добавлен, и смесь была перемешана в течение 0,5 ч. Органическая фаза была отделена от водной фазы, и последняя была экстрагирована EtOAc (150 мл). Комбинированная органическая фаза была промыта солевым раствором (100 мл) и высушена над магния сульфатом. Растворитель был удален при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде желтоватого масла, которое было очищено хроматографией (1/20/79-1/30/69 Et<sub>3</sub>N/EtOAc/

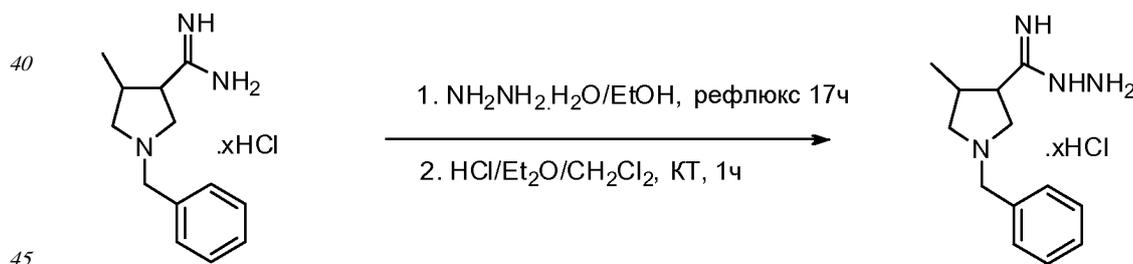
гептан) с получением 101,37 г (+/-)-(3-(3,4-транс)-метил 1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла (87%).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,35-7,18 (м, 5H), 3,68 (с, 3H), 3,64 (д, 1H,  $J=12,9$  Гц), 3,56 (д, 1H,  $J=12,9$  Гц), 2,95-2,74 (м, 3H), 2,60-2,44 (м, 2H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,13 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  174,9, 138,8, 128,5, 128,1, 126,8, 61,6, 60,1, 56,6, 51,7, 50,5, 36,8, 19,8.

Синтез (+/-)-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидамида гидрохлорида:



Аммония хлорид (26,75 г, 500 ммоль) был суспендирован в сухом толуоле (600 мл), и затем смесь была охлаждена до 0°C. Раствор триметилалюминия в гексане (250 мл, 2,0 М, 500 ммоль) был добавлен по капле и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного отсутствия образования газа (примерно 3 часа). Был добавлен (+/-)-(3-(3,4-транс)-метил 1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксилат (23,33 г, 100 ммоль), и полученная смесь была нагрета при 80°C в течение 24 ч. После охлаждения до 0°C реакционная смесь была погашена медленным добавлением метанола (500 мл) и затем тщательно перемешана при комнатной температуре в течение одного часа. Смесь была профильтрована, и фильтровальный осадок был промыт метанолом (3x150 мл). Объединенные фильтраты были сконцентрированы при пониженном давлении с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество было протитровано дихлорметаном/метанолом (1:1, 300 мл). Фильтрат был сконцентрирован при пониженном давлении с получением (+/-)-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидамида гидрохлорида в виде желтого воска (28,00 г, 96%). Соединение использовалось для следующего этапа без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,60-7,25 (м, 5H), 4,08 (уш. с, 2H), 3,46-3,16 (м, 3H), 3,03-2,90 (м, 1H), 2,72-2,50 (м, 2H), 1,19 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173,2, 135,7, 130,8, 129,9, 129,7, 61,2, 60,0, 57,2, 50,0, 40,3, 18,0.

Синтез (+/-)-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидгидразида гидрохлорида:



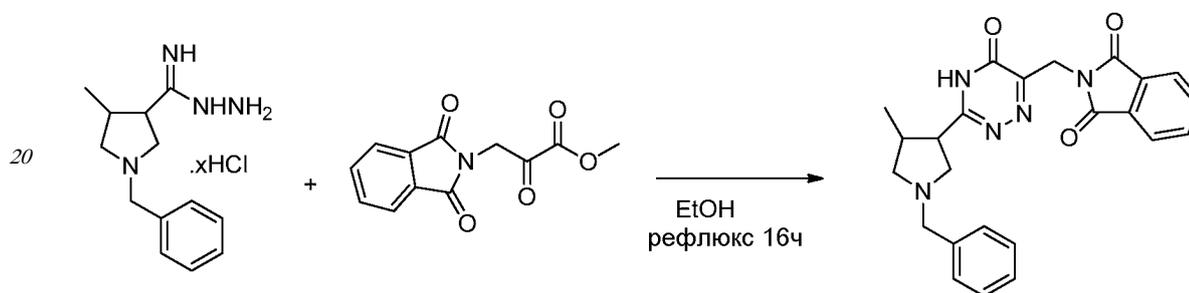
Раствор гидразина моногидрата (2,62 г, 52,4 ммоль) в EtOH (20 мл) был медленно добавлен к раствору (+/-)-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидамида

гидрохлорида (15,21 г, 52,4 ммоль) в этаноле (200 мл). Полученная белая суспензия была перемешана при рефлюксе в течение 2 ч. Реакционная смесь была охлаждена до КТ, и твердое вещество белого цвета было профильтровано. Фильтрат был сконцентрирован при пониженном давлении с получением бледно-розового воска.

5 Материал был растворен в минимальном количестве  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл), и к этому маточному раствору была добавлена 2М  $\text{HCl}$  в эфире (70 мл) по каплям при КТ при перемешивании. Затем был добавлен безводный эфир (50 мл). Полученная желтая суспензия была перемешана при КТ в аргоне в течение 0,5 ч. Твердое вещество было профильтровано и промыто эфиром, высушено при высоком вакууме с получением неочищенной соли (+/-)-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидгидразида гидрохлорида (16,50 г, 103%). Данное вещество использовалось для следующего этапа без дополнительной очистки.

10 Синтез (+/-)-2-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона:

15



25

Смесь (+/-)-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-карбоксимидгидрида гидрохлорида (2,69 г, 8,8 ммоль) и метил 3-(1,3-диоксиизоиндолин-2-ил)-2-оксопропаноат (2,18 г, 8,8 ммоль) в безводном этаноле (25 мл) была нагрета при рефлюксе и в присутствии аргона в течение 17 ч. Охлажденная реакционная смесь была

30

сконцентрирована при пониженном давлении, и остаток был измельчен в порошок с 2%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) с получением твердого вещества желтого цвета. Твердое вещество было ресуспендировано в  $\text{CHCl}_3$  (25 мл), и значение pH было скорректировано до 8 с использованием насыщенного  $\text{NaHCO}_3$ . Органическая фаза была отделена от водной фазы, и последняя была экстрагирована  $\text{CHCl}_3$  (2×10 мл). Комбинированная

35

органическая фаза была высушена над  $\text{MgSO}_4$ . После концентрации остаток был очищен флэш-хроматографией в колонке с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,6/9/90,4  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением (+/-)-2-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (1,46 г, 39%) в виде твердого

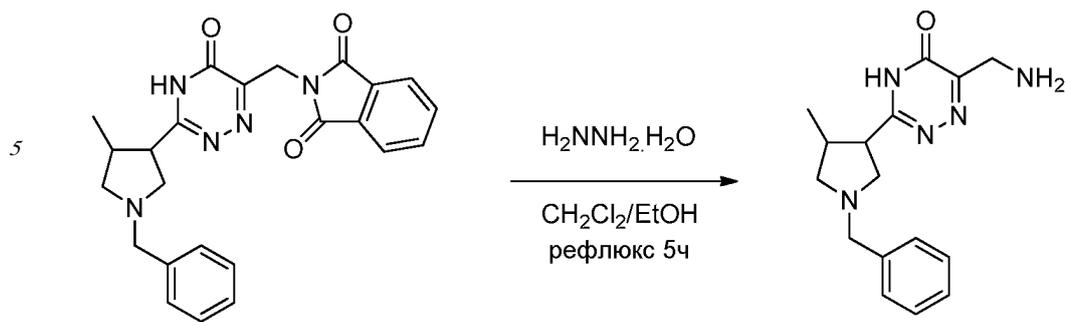
40

вещества светло-желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92-7,85 (м, 2H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,34 (м, 5H), 4,97 (с, 2H), 3,98 (д, 1H,  $J=12,3$  Гц), 3,89 (д, 1H,  $J=12,3$  Гц), 3,40-3,24 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 2H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,65-2,50 (м, 2H), 1,03 (д, 3H,  $J=6,0$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,3, 165,7, 163,7, 148,6, 134,3, 134,0, 132,2,

45

129,6, 128,9, 128,7, 123,4, 60,6, 59,6, 57,4, 50,3, 38,8, 37,7, 17,6.

Синтез (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она:



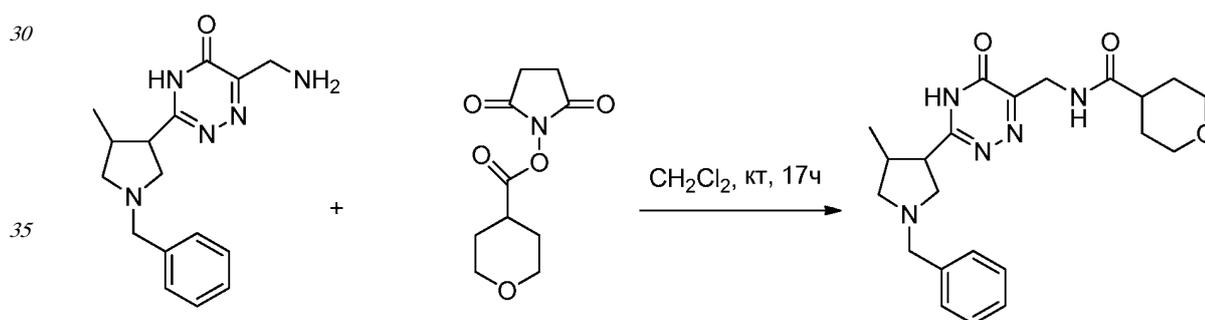
К смеси (+/-)-2-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (2,19 г, 5,1 ммоль) в дихлорметане/этанол (1:1, 80 мл) был добавлен гидразина моногидрат (0,64 г, 12,7 ммоль) при КТ, и полученная суспензия была перемешана и нагрета до рефлюкса в течение 5 ч.

15 Охлажденная реакционная смесь была профильтрована, и фильтровальный осадок был промыт дихлорметаном/этанолом (1:1, 80 мл). Комбинированные фильтраты были сконцентрированы при пониженном давлении с получением неочищенной смеси, которая затем была очищена в колонке флэш-хроматографией (0,5/7,5/92-1/15/84 NH<sub>4</sub>ОН/MeОН/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением (+/-)-6-(аминометил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-

20 3-ил)-1,2,4-триазин-5(4Н)-она (1,25 г, 82%) в виде воска грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45-7,27 (м, 5H), 4,04 (уш. с, 2H), 3,88 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,80 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,20-2,92 (м, 4H), 2,63-2,55 (м, 2H), 1,08 (д, 3H, J=5,7 Гц); <sup>13</sup>С-ЯМР (75 МГц, CD<sub>3</sub>OD/TMS) δ 170,0, 166,5, 150,1, 137,8, 130,6, 129,6, 128,9, 62,4, 61,3, 60,1, 53,2, 41,3, 39,9, 18,8.

25

Синтез (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид:

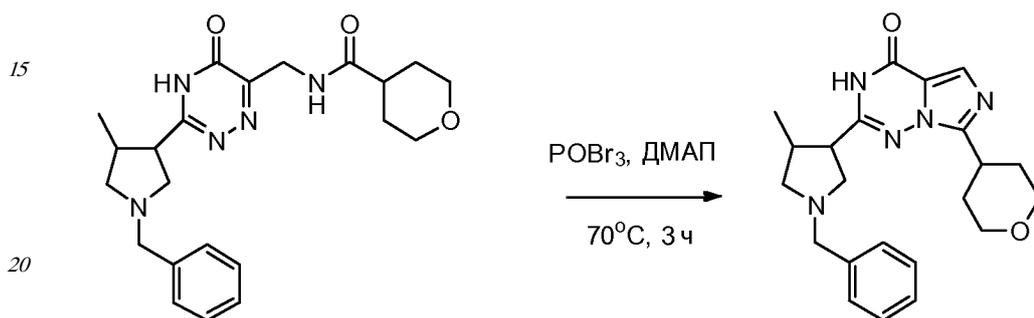


К суспензии (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4Н)-она (1,00 г, 3,34 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл) был добавлен 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксилат (1,19 г, 5,01 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор был перемешан при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционная смесь была профильтрована. Фильтрат был промыт насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (2×10 мл). Водная фаза была экстрагирована CHCl<sub>3</sub> (3×10 мл).

45 Комбинированная органическая фаза была высушена над MgSO<sub>4</sub>. Концентрация и очистка в колонке флэш-хроматографии с силикагелем (0,1/1,5/98,4-1/15/84 NH<sub>4</sub>ОН/MeОН/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) позволила получить (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-

3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (1,06 г, 77%) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,99 (уш. с, 1H, уш.) 7,36-7,26 (м, 5H), 6,81 (уш. с, 1H), 4,50 (д, 2H,  $J=4,5$  Гц), 4,04-3,78 (м, 4H), 3,46-3,37 (м, 3H), 3,20 (уш. с, 1H), 3,04-2,75 (м, 2H), 2,60-2,28 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 1H), 1,91-1,77 (м, 4H), 1,13 (д, 3H,  $J=6,3$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,2, 165,8, 162,3, 151,0, 134,8, 129,0, 128,8, 128,2, 67,3, 60,5, 59,6, 56,4, 50,0, 42,2, 39,9, 38,8, 29,2, 19,5.

Синтез (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



К раствору (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбоксамид (500 мг, 1,2 ммоль), ДМАП (15 мг, 0,12 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) был добавлен раствор  $\text{POBr}_3$  (1045 мг, 3,6 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при КТ, и полученная суспензия была нагрета до  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После того, как смесь была охлаждена до комнатной температуры, она была влита в насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и тщательно перемешана в течение 0,5 ч, затем экстрагирована  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 25$  мл). Органический экстракт был высушен над  $\text{MgSO}_4$  и сконцентрирован при пониженном давлении. Остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,5/7,5/92  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (380 мг, 79%) в виде желтого воска.

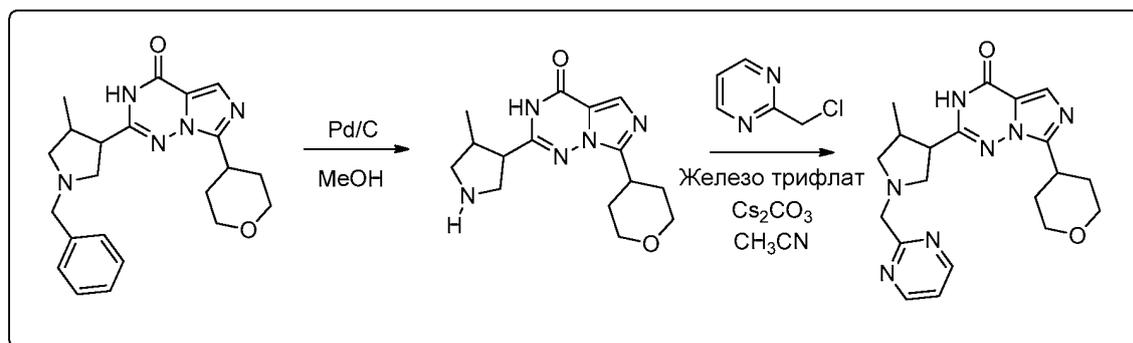
Рацемат (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен с использованием Chiralpak IA, 250 $\times$ 20 мм, 5 мкм (загрузка 100 мг; 0,1% ТЭА в н-гексане: IPA (90:10) в виде подвижной фазы) с получением (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она.

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO } d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,65 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 3,94-3,92 (м, 2H), 3,68-3,64 (м, 2H), 3,52-3,47 (м, 4H), 2,98-2,87 (м, 4H), 2,64-2,61 (м, 1H), 2,28-2,24 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 4H), 1,09 (д, 3H); Масса (ESI):

394 [M<sup>+</sup>+1]; ВЭЖХ (чистота): 99,07%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,42 мин. 0,025% ТФК (Аq): ACN:Вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,34% ee Rt= 17,21 мин (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТФК в н-гексане (В) этанол (А:В:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>27</sup>: -22,72° (с=0,25, ДХМ).

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он: <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,64 (с, 1Н), 7,32-7,29 (м, 4Н), 7,24-7,21 (м, 1Н), 3,94-3,92 (м, 2Н), 3,68-3,64 (м, 2Н), 3,52-3,47 (м, 2Н), 3,42-3,39 (м, 2Н), 2,94-2,91 (м, 2Н), 2,82-2,78 (м, 2Н), 2,68-2,64 (м, 1Н), 2,32-2,27 (м, 1Н), 1,92-1,87 (м, 4Н), 1,09 (д, 3Н); Масса (ESI): 394 [M<sup>+</sup>+1]; ВЭЖХ (чистота): 99,73%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,42 мин. 0,025% ТФК (Аq): ACN:Вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,55% ee Rt=21,37 мин (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТФК в н-гексане (В) этанол (А:В:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>27</sup>: +22,22° (с=0,25, ДХМ).

iii. Синтез (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:



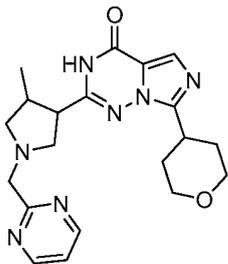
Синтез (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:



К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (0,5 г, 1,27 ммоль) в MeOH (30 мл) было добавлен 10% Pd-C (150 мг) и перемешан при КТ в течение 16 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку целита в высушена in vacuo для получения неочищенного вещества. Неочищенное вещество было соединено с пентаном с получением (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (360 мг, 1,18 ммоль, 94%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400

МГц):  $\delta$  7,58 (с, 1H), 3,95-3,85 (м, 4H), 3,54-3,48 (м, 2H), 3,38-3,32 (м, 1H), 3,24-3,22 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 2,44-2,41 (м, 2H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,04 (д, 3H); масса (ESI): 304  $[M^+ + 1]$ ; ЖХ-МС: 98,57%; 304 ( $M^+ + 1$ ); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 1,77 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc: ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,43%; (колонка; Acquity ВЭЖХ HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 2,83 мин. 0,025% водная ТФК: ACN:вода; 0,3 мл/мин; ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf: 0,2); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{27}$ : -69° (с=0,25, ДМФ).

Синтез (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:

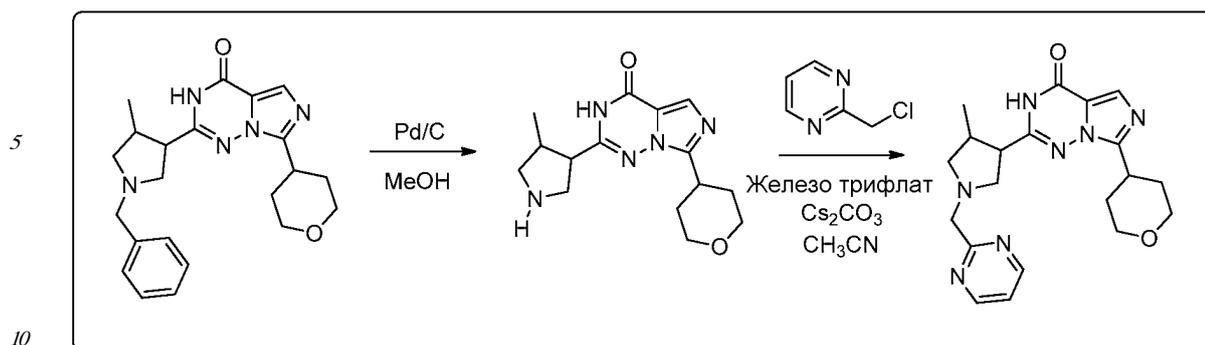


К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-ону (100 мг, 0,33 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (46,46 мг, 0,36 ммоль), трифлат железа (33,20 мг, 0,066 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (236 мг, 0,72 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч.

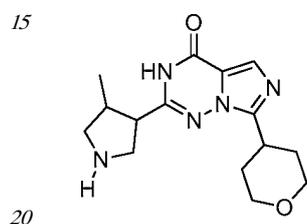
После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено

хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (60 мг, 46%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 500 МГц):  $\delta$  8,78 (д, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,29 (т, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 2H), 3,85-3,82 (м, 1H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,38-3,34 (м, 2H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,29-2,27 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 1H), 2,62-2,59 (м, 1H), 2,18-2,16 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 4H), 1,04 (д, 3H); масса (ESI): 396,5  $[M^+ + 1]$ ; ЖХ-МС: 95,73%; 396,4 ( $M^+ + 1$ ); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 2,91 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc: ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,06%; (колонка; Acquity ВЭЖХ HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 2,75 мин. 0,025% ТФК (Aq): ACN:вода; 0,3 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=26,48 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:B:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : + 115,88° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,7).

iv. Синтез (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



Синтез (+)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:



К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (0,5 г, 1,27 ммоль) в МеОН (30 мл) был добавлен 10% Pd-C (150 мг) и перемешивали при КТ в течение 16 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку целита в высушена in vacuo для получения неочищенного вещества.

25

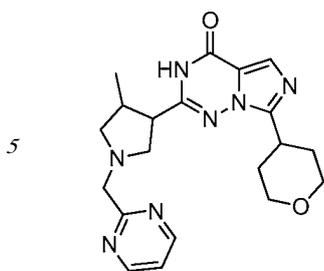
Неочищенное вещество было соединено с n-пентаном с получением (+)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (365 мг, 1,20 ммоль, 95%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,56 (с, 1Н), 3,96-3,87 (м, 5Н), 3,52-3,48 (м, 3Н), 3,42-3,37 (м, 1Н), 3,28-3,21 (м, 2Н), 3,18-3,14 (м, 1Н), 2,67-2,64 (м, 1Н), 2,42-2,38 (м, 2Н), 1,89-1,86 (м, 2Н), 0,96 (д, 3Н); ЖХ-МС: 98,34%; 304,8 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; Chromolith RP-18e, (100×4,6 мм); КТ 3,47 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>Оас:АСN; 1,0 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 98,81%; (колонка; Acquity HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7 μ; КТ 2,77 мин. 0,025% водная ТФК:АСN:вода; 0,3 мл/мин; ТСХ: 10% МеОН/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf: 0,2); оптическое вращение [α]<sub>d</sub><sup>27</sup>: +61° (с=0,25, ДМФ).

30

35

Синтез (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:

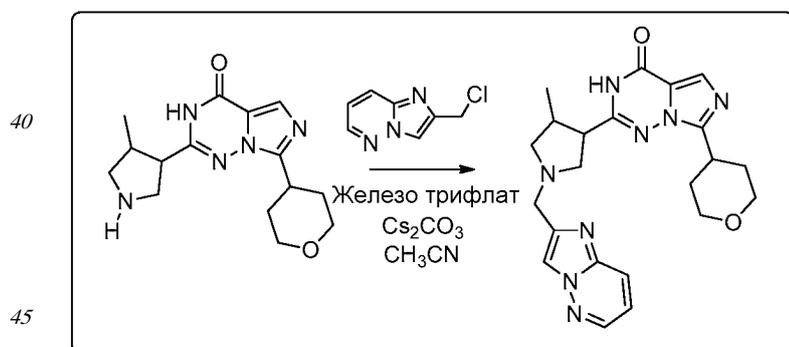
40



10 К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (75 мг, 0,24 ммоль) в АСН (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (34 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24 мг, 0,047 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (161 мг, 0,49 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования

15 исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем и затем дополнительно промыто пентаном с получением (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (50 мг, 52%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 11,67 (уш. с, 1Н), 8,79 (с, 2Н), 7,62 (с, 1Н), 7,42 (т, 1Н), 4,18-4,12 (м, 1Н), 3,96-3,92 (м, 2Н), 3,82-3,78 (м, 1Н), 3,52-3,48 (м, 2Н), 3,41-3,38 (м, 2Н), 3,18-3,14 (м, 1Н), 3,06-2,98 (м, 2Н), 2,82-2,78 (м, 1Н), 2,62-2,59 (м, 1Н), 1,86-1,82 (м, 4Н), 1,14 (д, 3Н); масса (ESI): 396 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 96,67%; 396 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,64 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,80%; (колонка; Acquity ВЭЖХ HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7 μ; КТ 2,94 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,3 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,35% ee Rt=41,20 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A: B:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub>24: -116,01° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,5).

30 в. Синтез (+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:

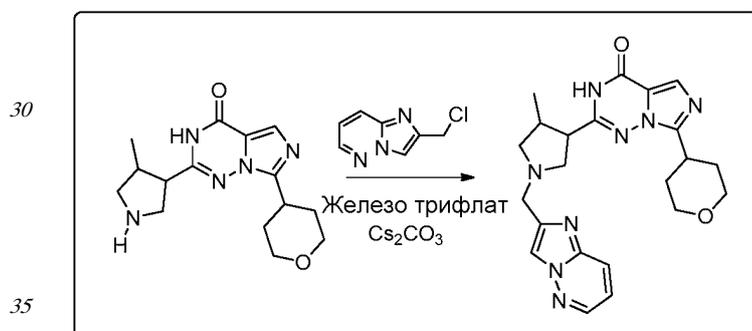


К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-

2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (0,1 г, 0,33 ммоль) в АСN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (60,62 мг, 0,36 ммоль), трифлат железа (33,20 мг, 0,066 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (236 мг, 0,72 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч.

5 После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была охлаждена до КТ, разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)  
10 -1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (70 мг, 51,95%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,45 (д, 1Н), 8,14 (с, 1Н), 8,02 (д, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,18-7,12 (м, 1Н), 3,92-3,84 (м, 5Н), 3,08-3,04 (м, 4Н), 2,94-2,91 (м,  
15 2Н), 2,82-2,78 (м, 1Н), 2,69-2,64 (м, 1Н), 2,34-2,31 (м, 1Н), 1,87-1,82 (м, 4Н), 1,08 (д, 3Н); масса (ESI): 435 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 93,22%; 435 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,62 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:АСN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,91%; (колонка; Acquity ВЕН C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,21 мин. 0,025% ТФК (Аq):АСN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,14% ее Rt=22,18 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А:В:40:60); скорость потока: 1,00  
20 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +48,76° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,5).

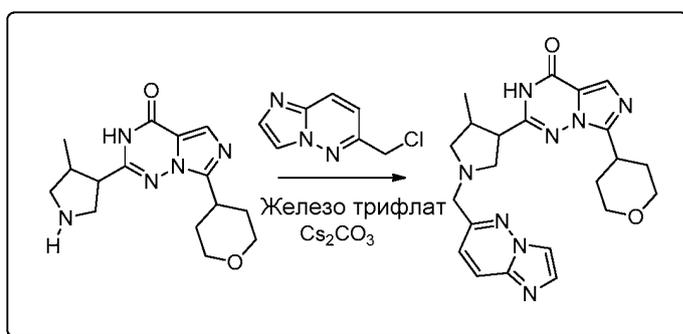
vi. Синтез (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-  
25 метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:



К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (150 мг, 0,49 ммоль) в АСN (20  
40 мл) были добавлены 2-(хлорметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (90 мг, 0,54 ммоль), трифлат железа (48 мг, 0,095 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (322 мг, 0,99 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения  
45 неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем и затем дополнительно соединено с у-пентаном с получением (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-

2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (78 мг, 36%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,48 (т, 1Н), 8,16 (с, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,21-7,16 (м, 1Н), 3,46-3,34 (м, 6Н), 3,12-3,04 (м, 3Н), 2,96-2,94 (м, 1Н), 2,84-2,78 (м, 1Н), 2,69-2,64 (м, 1Н), 2,41-2,36 (м, 1Н), 1,86-1,82 (м, 4Н), 1,09 (д, 3Н); масса (ESI): 435 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,00%; 435 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,54 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,79%; (колонка; Asquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,20 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин.; хиральная ВЭЖХ: 99,32% ee Rt=36,69 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:B:40:60); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -45,21° (с=0,5, ДХМ); ТСХ:10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,5).

v. Синтез (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:



К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (100 мг, 0,33 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 6-(хлорметил)имидазо[1,2-b]пиридазин (60,6 мг, 0,33 ммоль), трифлат железа (33,2 мг, 0,066 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (215 мг, 0,66 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован in vacuo для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем и затем дополнительно промыто с 20% ДХМ/эфиром с получением (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (55 мг, 38%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 11,67 (уш. с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,06 (д, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,21 (д, 1Н), 3,94-3,78 (м, 4Н), 3,52-3,48 (м, 3Н), 3,18-2,82 (м, 4Н), 2,72-2,68 (м, 1Н), 2,38-2,32 (м, 1Н), 1,92-1,84 (м, 4Н), 1,12 (д, 3Н); масса (ESI): 435,5 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 96,67%; 435,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-Select C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,54 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc в воде: ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 95,02%; (колонка; Asquity ВЭЖХ HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7 μ; КТ 2,86 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,3 мл/мин.; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=35,95 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:B:25:75); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение

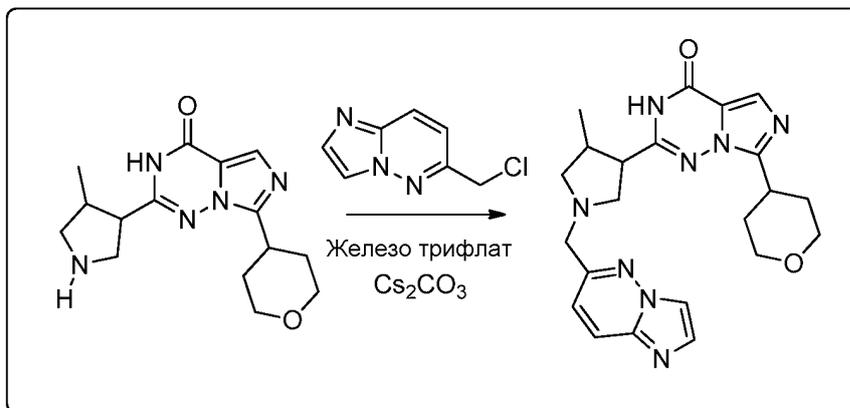
$[\alpha]_D^{25}$ : -101,22° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,5).

vi. (+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она:

5

10

15



20

25

30

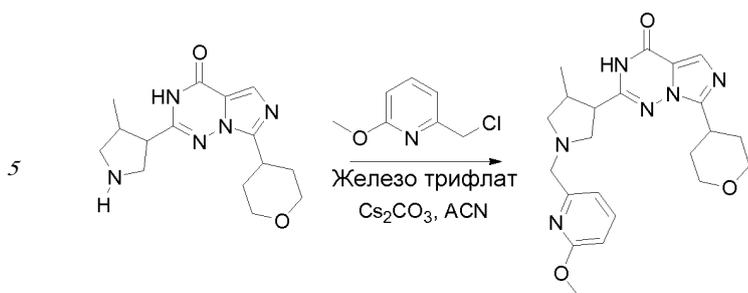
35

40

К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (100 мг, 0,33 ммоль) в АСН (10 мл) были добавлены 6-(хлорметил)имидазо[1,2-*b*]пиридазин (60,62 мг, 0,36 ммоль), трифлат железа (33,2 мг, 0,066 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (236 мг, 0,72 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем и затем дополнительно промыто с 20% ДХМ/эфиром с получением (+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (70 мг, 49%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 11,62 (уш. с, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 8,04 (д, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,25 (д, 1Н), 3,92-3,74 (м, 4Н), 3,52-3,49 (м, 2Н), 3,47-3,42 (м, 1Н), 3,04-2,97 (м, 4Н), 2,68-2,62 (м, 1Н), 2,34-2,32 (м, 1Н), 1,89-1,84 (м, 4Н), 1,04 (д, 3Н); масса (ESI): 435,5 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 94,75%; 435,5 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,04 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc в воде: АСН; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,45%; (колонка; Acquity ВЭЖХ HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7 μ; КТ 2,89 мин. 0,025% ТФК (Аq): АСН:вода; 0,3 мл/мин.; хиральная ВЭЖХ: 98,98% ee Rt=53,89 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А:В:25:75); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{24}$ : +118,00° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,54).

vii. Схема X: (+)-2-((3,4-транс)-1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:

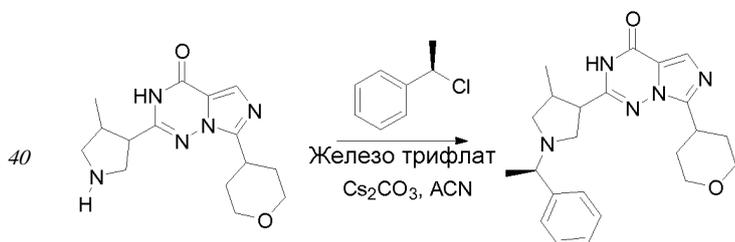
45



10 К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (75 мг, 0,24 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)-6-метоксипиридин (39 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.

15 Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×15 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)-1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (55 мг, 52%) в виде бледно-зеленой жидкости. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 11,48 (уш. с, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,02 (д, 1H), 6,68 (д, 1H), 3,94-3,92 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,78-3,72 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 2H), 2,98-2,97 (м, 2H), 2,89-2,85 (м, 1H), 2,64-2,62 (м, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 1,92-1,87 (м, 4H), 1,14 (д, 3H); масса (ESI): 425,4 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 95,85%; 425 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,05 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,10%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,35 мин. 0,025% ТФК (Aq): ACN:вода; 0,5 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 95,11% ee Rt=12,04 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:B:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +7,28° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,6).

35 viii. (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((R)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:

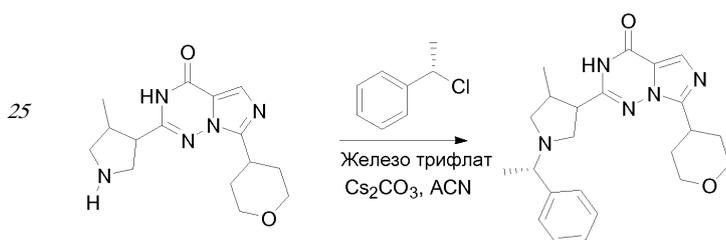


45 К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-ону (75 мг, 0,24 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены (R)-1-хлорэтилбензол (38 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования

исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением требуемого продукта в виде рацематной смеси, которая после хиральной препаративной очистки ВЭЖХ позволила получить (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((R)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он (9 мг, 9%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,62 (с, 1Н), 7,34-7,29 (м, 4Н), 7,21-7,18 (м, 1Н), 3,97-3,93 (м, 2Н), 3,54-3,47 (м, 4Н), 3,34-3,31 (м, 1Н), 2,84-2,81 (м, 4Н), 2,78-2,72 (м, 1Н), 2,31-2,27 (м, 1Н), 1,89-1,82 (м, 4Н), 1,28 (д, 3Н), 1,07 (д, 3Н); масса (ESI): 406 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 86,11%; 408,5 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,69 мин. 0,1% Аq ТФК:АСN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 87,57%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,43 мин. 0,025% ТФК (Аq):АСN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=8,82 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А:В:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -85,66° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,6).

ix. (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



30 К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,24 ммоль) в АСN (10 мл) были добавлены (S)-(1-хлорэтил)бензол (38 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч. После использования

35 исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×15 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением требуемого продукта в виде рацематной смеси, которая

40 после хиральной препаративной очистки ВЭЖХ позволила получить (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он (12 мг, 12%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

<sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,64 (с, 1Н), 7,34-7,31 (м, 4Н), 7,21-7,18 (м, 1Н), 3,56-3,52 (м, 3Н), 3,42-3,37 (м, 4Н), 2,94 (т, 2Н), 2,75-2,71 (м, 1Н), 2,68-2,65 (м, 1Н), 2,61-2,58 (м, 1Н), 2,14-2,11 (м, 1Н), 1,89-1,82 (м, 4Н), 1,32 (д, 3Н), 1,04 (д, 3Н); масса (ESI): 408 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 86,88%; 408,5 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,67 мин. 0,1%

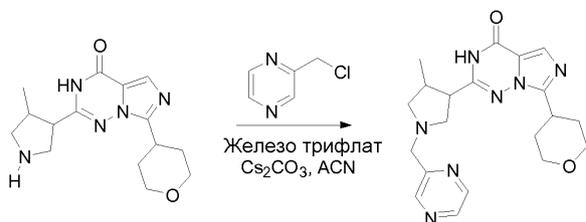
Аq ТФК:АСN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 87,11%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН С-18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,42 мин. 0,025% ТФК (Аq):АСN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,44% ee Rt=11,01 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А:В:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое

5

вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : +96,90° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,4).

х. (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:

10



15

К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,24 ммоль) в АСN (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиразин (34,85 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90

20

мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован in vacuo для получения

25

неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (45 мг, 46%)

30

в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 11,78 (уш. с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,58-8,54 (м, 2Н), 7,61 (с, 1Н), 3,97-3,94 (м, 3Н), 3,81-3,76 (м, 1Н), 3,52-3,47 (м, 2Н), 3,41-3,37 (м, 1Н), 3,02-2,94 (м, 4Н), 2,67-2,62 (м, 1Н), 2,34-2,31 (м, 1Н), 1,89-1,74 (м, 4Н), 1,04 (д, 3Н); масса (ESI): 396 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,39%; 396 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,44 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:АСN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 98,61%; (колонка; Acquity ВЭЖХ HSS T3, 2,1×100 мм, 1,7 μ; КТ 2,89

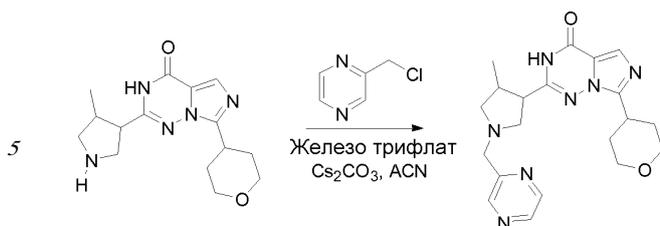
35

мин. 0,025% ТФК (Аq):АСN:вода; 0,3 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,90% ee Rt=38,93 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А: В:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{24}$ : -67,24° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,46).

40

xi. (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:

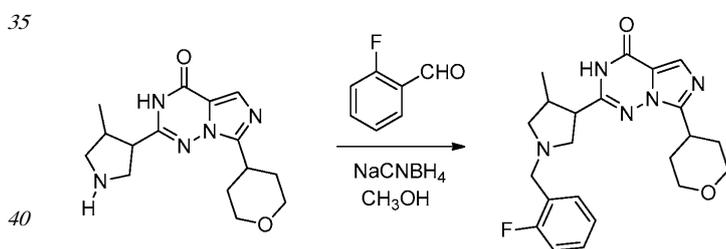
45



10 К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,24 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиазин (34,85 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.

15 Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиазин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (42 мг, 43%)  
 20 в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 11,67 (уш. с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,54 (д, 2H), 7,64 (с, 1H), 3,94-3,91 (м, 3H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,04-3,01 (м, 2H), 2,94-2,92 (м, 2H), 2,84-2,81 (м, 1H), 2,67-2,62 (м, 1H), 2,34-2,31 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 4H), 1,04 (д, 3H); масса (ESI): 396 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 94,22%; 396 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; Eclipse XDB C-18, (150×4,6 мм, 5,0 μ); КТ 5,35 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc: ACN; 1,0 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 95,66%; (колонка; Acquity VEN C-18 (50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,11 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ее Rt=25,25 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане  
 25 (B) этанол (A:B:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>: +60,52° (с=0,5, ДХМ); ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,46).

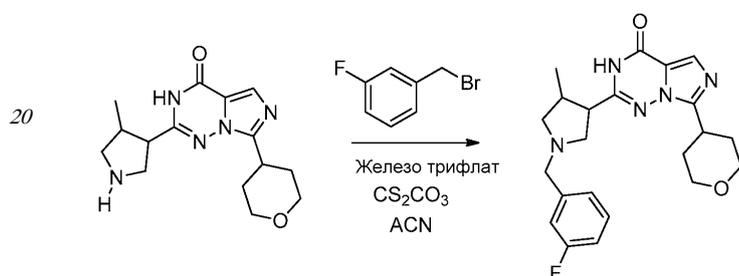
30 xii. (+)-2-((3,4-транс)-1-(2-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



45 Смесь (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (60 мг, 0,198 ммоль) и 2-фторбензальдегида (27 мг, 0,22 ммоль) в MeOH (5 мл) была перемешана в течение 2 ч при КТ в инертной атмосфере. К ней был добавлен NaCNBH<sub>4</sub> (37 мг, 0,59 ммоль), и перемешивание было продолжено в течение дополнительных 6 ч при КТ. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении.

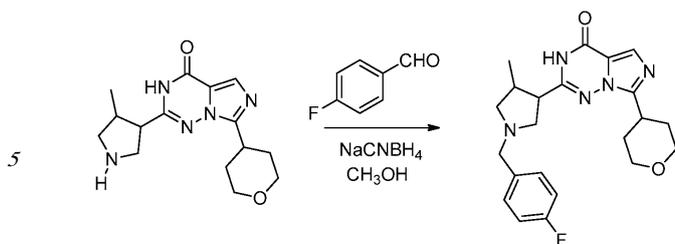
Остаток был разведен водой и экстрагирован ДХМ (2×15 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)-1-((2-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (0,06 г, 75%) в виде липкого твердого вещества. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,67 (с, 1Н), 7,46-7,42 (м, 1Н), 7,34-7,31 (м, 1Н), 7,21-7,18 (м, 2Н), 3,68 (с, 2Н), 3,53-3,49 (м, 3Н), 3,41-3,37 (м, 3Н), 2,99-2,97 (м, 1Н), 2,94-2,91 (м, 1Н), 2,87-2,82 (м, 2Н), 2,65-2,63 (м, 1Н), 2,34-2,32 (м, 1Н), 1,84-1,81 (м, 4Н), 1,07 (д, 3Н); масса (ESI): 412,4 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,97%; 412,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×4,6 мм, 5,0 μ); КТ 2,55 мин. 0,1% ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,92%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, (2,1×50 мм, 1,7 μ); КТ 1,37 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,5 мл/мин; оптическое вращение [α]<sub>d</sub><sup>25</sup>: +14,83° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,7).

xiii. (-)-2-((3,4-транс)-1-(3-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



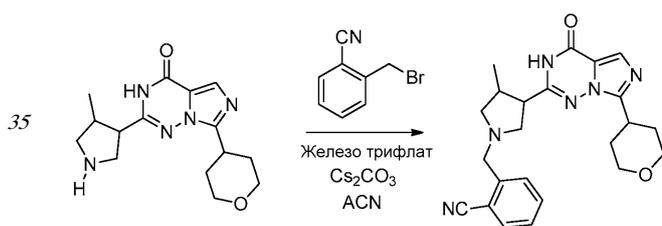
К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она гидрохлорида (50 мг, 0,16 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 1-(бромметил)-3-фторбензол (37,7 мг, 0,19 ммоль), трифлат железа (16,6 мг, 0,03 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (118 мг, 0,36 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 12 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×15 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено препаративной хроматографией с получением (-)-2-((3,4-транс)-1-(3-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (15 мг, 22%) в виде липкого твердого вещества. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,64 (с, 1Н), 7,39-7,34 (м, 1Н), 7,18-7,09 (м, 3Н), 3,92-3,89 (м, 2Н), 3,67-3,61 (м, 2Н), 3,52-3,48 (м, 3Н), 2,94-2,91 (м, 3Н), 2,81-2,78 (м, 2Н), 2,68-2,64 (м, 1Н), 2,29-2,26 (м, 1Н), 1,89-1,87 (м, 4Н), 1,07 (д, 3Н); масса (ESI): 412,5 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 94,10%; 412,4 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,87 мин. 5 Мм NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,81%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, (50×2,1 мм, 1,7 μ); КТ 1,41 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин.; оптическое вращение [α]<sub>d</sub><sup>25</sup>: -1,216° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,6).

xiv. (+)-2-((3,4-транс)-1-(4-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



10 Смесь (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (50 мг, 0,16 ммоль) и 4-фторбензальдегид (22,5 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (5 мл) была перемешана в течение 2 ч при КТ в инертной атмосфере. К ней был добавлен NaCNBH<sub>4</sub> (31 мг, 0,49 ммоль), и перемешивание было продолжено в течение дополнительных 6 ч при КТ. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был разведен ледяной холодной водой и экстрагирован ДХМ (2×15 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем, зетам соединено с н-пентаном с получением (+)-2-((3,4-транс)-1-(4-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (45 мг, 66%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,62 (с, 1Н), 7,38-7,32 (м, 2Н), 7,17-7,12 (м, 2Н), 3,96-3,94 (м, 2Н), 3,67-3,64 (м, 2Н), 3,57-3,55 (м, 2Н), 3,42-3,36 (м, 4Н), 2,95-2,93 (м, 1Н), 2,84-2,79 (м, 1Н), 2,64-2,62 (м, 1Н), 2,24-2,21 (м, 1Н), 1,92-1,87 (м, 4Н), 1,07 (д, 3Н); ЖХ-МС: 94,33%; 412,5 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,71 мин. 0,1% ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 95,95%; (колонка; Acquity VEN C-18, (50×2,1 мм, 1,7 μ); КТ 1,51 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +16,44° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,8).

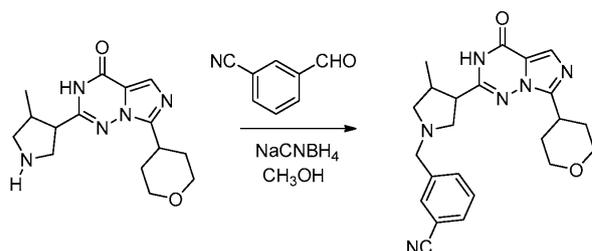
30 xv. (+)-2-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил:



40 К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,24 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 2-(бромметил)бензонитрил (53,37 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×20 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-

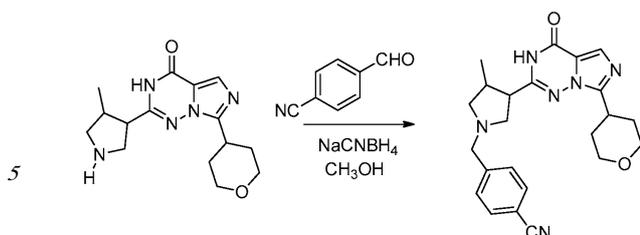
4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрила (35 мг, 34%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  11,62 (уш. с, 1H), 7,87-7,84 (м, 1H), 7,72-7,67 (м, 2H), 7,62-7,58 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,84-3,82 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 2H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,04-3,00 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 2H), 2,87-2,84 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 2,37-2,34 (м, 1H), 1,86-1,81 (м, 4H), 1,04 (д, 3H); масса (ESI): 419,4 [ $\text{M}^+$ +1]; ЖХ-МС: 95,93%; 419,7 ( $\text{M}^+$ +1); (колонка; Eclipse XDB C-18, (150×4,6 мм, 5,0  $\mu$ ); КТ 7,21 мин. 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :ACN; 1,0 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,32%; (колонка; Acquity VEN C-18, (50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ); КТ 1,41 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; оптическое вращение  $[\alpha]_d^{25}$ : +7,28° ( $c=0,5$ , ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,5).

xvi. (+)-3-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил:



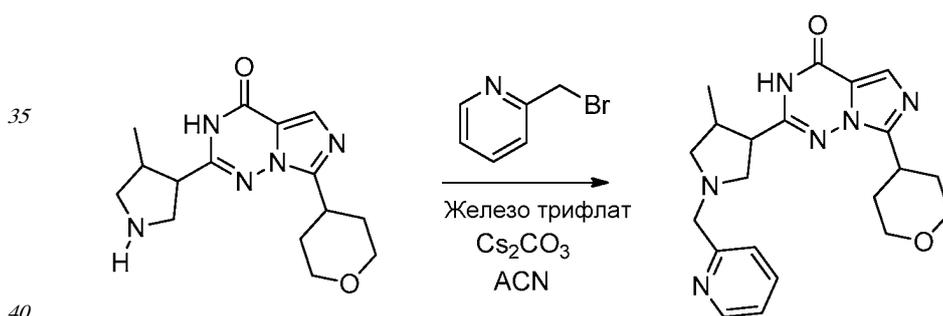
Смесь (-)-2-(((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (50 мг, 0,16 ммоль) и 3-формилбензонитрила (23,7 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (5 мл) была перемешана в течение 2 ч при КТ в инертной атмосфере. К ней был добавлен  $\text{NaCNBH}_4$  (31 мг, 0,49 ммоль), и перемешивание было продолжено в течение дополнительных 6 ч при КТ. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был разведен ледяной холодной водой и экстрагирован ДХМ (2×15 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено препаративной ВЭЖХ с силикагелем с получением (+)-3-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрила (40 мг, 58%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,78-7,74 (м, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,64 (с, 2H), 7,56-7,51 (м, 1H), 3,97-3,94 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,52-3,47 (м, 2H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,97-2,94 (м, 1H), 2,89-2,87 (м, 1H), 2,81-2,77 (м, 2H), 2,68-2,64 (м, 1H), 2,31-2,27 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,12 (д, 3H); ЖХ-МС: 97,10%; 419,7 ( $\text{M}^+$ +1); (колонка; X-bridge C-18, (50×4,6 мм, 5  $\mu$ ); КТ 2,49 мин. 0,1% ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,81%; (колонка; Acquity VEN C-18, (50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ); КТ 1,44 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; оптическое вращение  $[\alpha]_d^{23}$ : +5,11° ( $c=0,5$ , ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,8).

xvii. (-)-4-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил:



Смесь (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (50 мг, 0,16 ммоль) и 4-формилбензонитрила (23,7 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (5 мл) была перемешана в течение 2 ч при КТ в инертной атмосфере. К ней был добавлен NaCNBH<sub>4</sub> (31 мг, 0,49 ммоль), и перемешивание было продолжено в течение дополнительных 6 ч при КТ. После использования исходного материала (в ТСХ), летучие вещества были выпарены при пониженном давлении. Остаток был разведен ледяной холодной водой и экстрагирован ДХМ (2×15 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено препаративной ВЭЖХ с силикагелем с получением (-)-4-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрила (40 мг, 58%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,78 (д, 2Н), 7,68 (с, 1Н), 7,54 (д, 2Н), 4,95-4,91 (м, 2Н), 3,78-3,72 (м, 2Н), 3,54-3,51 (м, 2Н), 3,42-3,37 (м, 2Н), 2,99-2,97 (м, 1Н), 2,87-2,81 (м, 3Н), 2,68-2,64 (м, 1Н), 2,34-2,28 (м, 1Н), 1,87-1,82 (м, 4Н), 1,12 (д, 3Н); масса (ESI): 419,5 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,59%; 419,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,46 мин. 0,1% ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 98,56%; (колонка; Acquity VEN C-18, (50×2,1 мм, 1,7 μ); КТ 1,43 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>23</sup>: -5,368° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,7).

xviii. (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,24 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиридин (44,46 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.

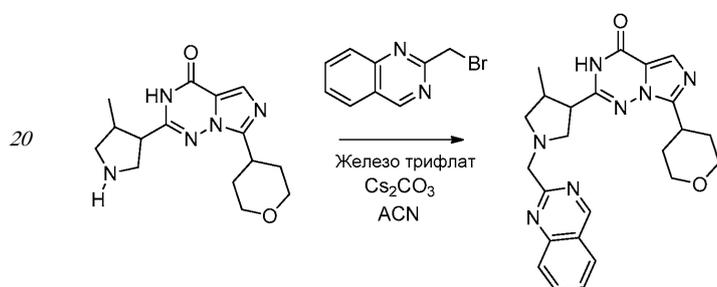
Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×20 мл). Комбинированный органический слой был высушен

над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (20 мг, 20%)

5 в виде липкого твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  8,47 (д, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,24-7,21 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 3,84-3,81 (м, 1H), 3,74-3,68 (м, 1H), 3,54-3,48 (м, 2H), 3,42-3,38 (м, 2H), 3,01-3,27 (м, 2H), 2,87-2,79 (м, 2H), 2,64-2,62 (м, 1H), 2,37-2,34 (м, 1H), 1,85-1,82 (м, 4H), 1,12 (д, 3H); масса (ESI): 395,3 [ $\text{M}^+$ +1];

10 ЖХ-МС: 98,60%; 395,2 ( $\text{M}^+$ +1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 2,16 мин. 0,1% ТФК в воде:ACN; 0,50 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,79%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, (2,1×50 мм, 1,7  $\mu$ ); КТ 1,23 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,5 мл/мин; оптическое вращение  $[\alpha]_d^{25}$ : +11,24° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,6).

15 xix. (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



25 К перемешанному раствору соединения (+)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,247 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)хиназолин (48,6 мг, 0,272 ммоль), трифлат железа (24,9 мг, 0,049 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (177,5 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной

30 атмосфере. Полученная реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 6 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное

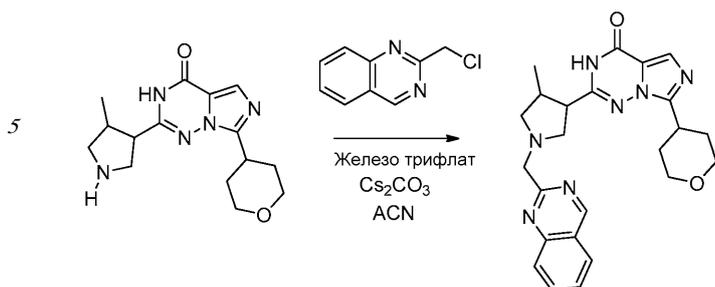
35 вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (50 мг, 45%) в виде твердого вещества грязно-

40 белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  9,63 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,77 (т, 2H), 4,24 (д, 1H), 4,01-3,92 (м, 3H), 3,52 (т, 2H), 3,25-3,20 (м, 2H), 3,14 (т, 1H), 2,98 (т, 1H), 2,81 (кв., 1H), 2,63-2,59 (м, 1H), 2,41 (т, 1H), 1,85 (с, 4H), 1,14 (д, 3H); масса (ESI): 446 [ $\text{M}^+$ +1]; ЖХ-МС: 97,83%; 447,1 ( $\text{M}^+$ +1); (колонка; XDB C-18, (150×4,6 мм, 5 мкм); КТ 5,04 мин. 0,1% ТФК в воде:ACN; 1,0 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,01%; (колонка; Acquity ВЕН C-18, 50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,42 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:ДМСО; 0,50 мл/мин; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf:0,5). Хиральная ВЭЖХ: 96,49% ee Rt=43,76 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:B:50:50);

45 скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_d^{24}$ : -128,77° (с=0,5, ДХМ).

xx. (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-

2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



10

К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,24 ммоль) в АСН (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)хиназолин (48,46 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (24,90 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.

15

Реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×20 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)

20

пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (40,2 мг, 37%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400

25

МГц): δ 9,58 (с, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 8,07-8,02 (м, 2Н), 7,78-7,65 (м, 2Н), 4,24-4,21 (м, 1Н), 4,01-3,95 (м, 3Н), 3,52-3,48 (м, 2Н), 3,28-3,24 (м, 2Н), 3,14-3,11 (м, 1Н), 2,98-2,94 (м, 1Н), 2,87-

25

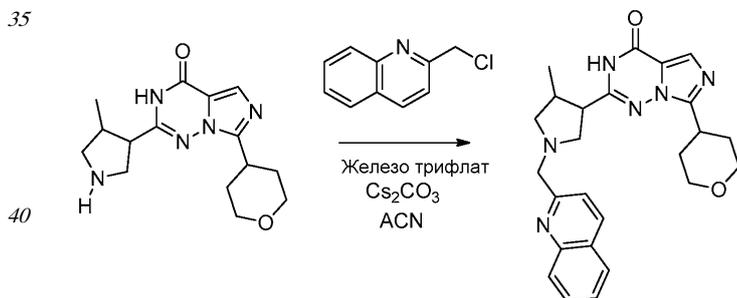
2,85 (м, 1Н), 2,67-2,64 (м, 1Н), 2,42-2,37 (м, 1Н), 1,94-1,87 (м, 4Н), 1,12 (д, 3Н); масса (ESI):

30

446,3 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 96,13%; 446,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; Eclipse XDB C-18, (150×4,6 мм, 5 μ); КТ 6,84 мин. 5,0 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 1,0 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,52%; (колонка; Acquity VEN C-18, (50×2,1 мм, 1,7 μ); КТ 1,46 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +130,89° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf: 0,7).

xxi. (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:

35



40

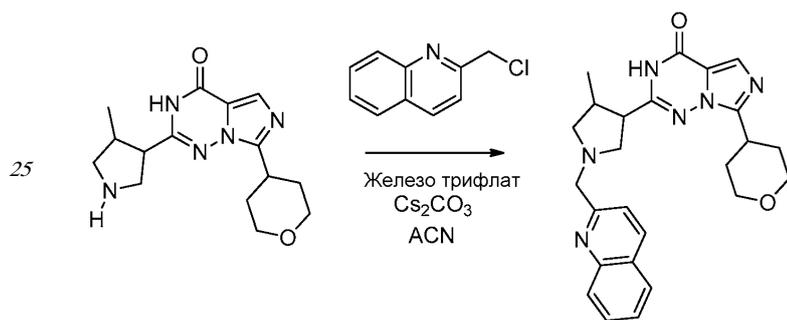
К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,247 ммоль) в АСН (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)хинолин (58,3 мг, 0,272 ммоль), трифлат железа (24 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.

45

Полученная реакционная смесь была подогрета до 70°С и перемешана в течение 6 ч.

После завершения реакции реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (50 мг, 42%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO *d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,33 (д, 1Н), 8,01-7,98 (м, 2Н), 7,77-7,52 (м, 4Н), 4,01-3,97 (м, 4Н), 3,52-3,48 (м, 4Н), 3,04 (т, 2Н), 2,85 (кв., 1Н), 2,75 (т, 1Н), 2,71-2,69 (м, 1Н), 2,39 (т, 1Н), 1,82 (с, 3Н), 1,12 (д, 3Н); масса (ESI): 445 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 93,62%; 445,5 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; XDB C-18, (150×4,6 мм, 3,5 мкм); КТ 5,39 мин. 0,1% водная ТФК в воде:ACN; 1,0 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,63%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,59 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf:0,5). Хиральная ВЭЖХ: 99,12% ее Rt=20,83 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A: B:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>d</sub><sup>24</sup>: -87,99° (с=0,5, ДХМ).

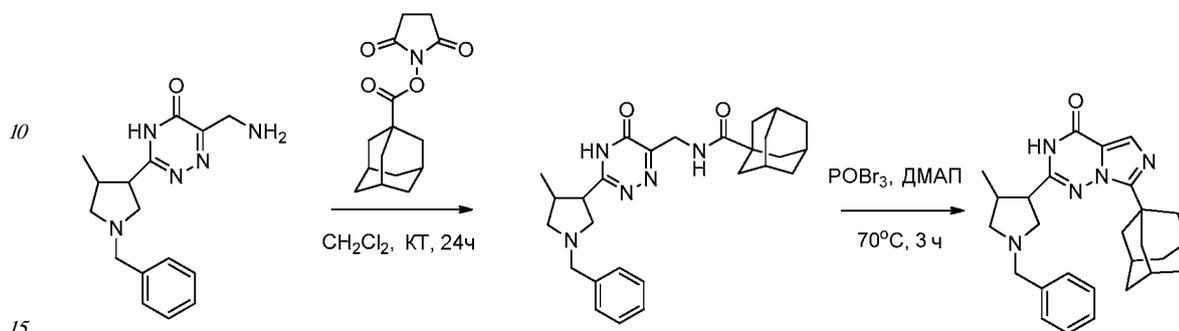
xxii. (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



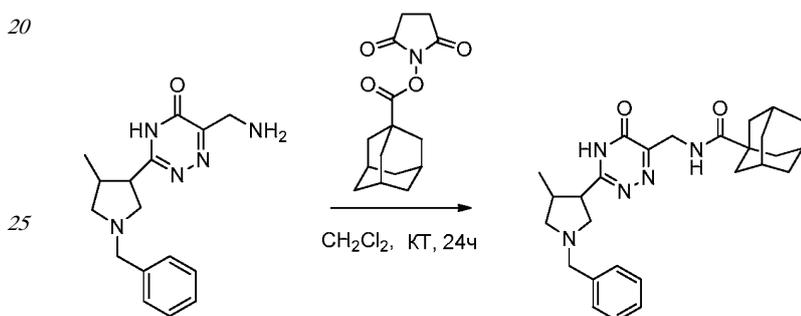
К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (75 мг, 0,24 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)хинолин (63 мг, 0,29 ммоль), трифлат железа (24 мг, 0,049 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (177 мг, 0,54 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×20 мл). Комбинированный органический слой был высушен над натрия сульфатом, профильтрован и сконцентрирован *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (65 мг, 59%) в виде липкого твердого вещества. <sup>1</sup>Н-ЯМР (DMCO *d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,32 (д, 1Н), 8,07-7,95 (м, 2Н), 7,76 (т, 1Н), 7,68 (с, 1Н), 7,64-7,61 (м, 1Н), 7,59-7,57 (м, 1Н), 4,08-3,92 (м, 4Н), 3,57-3,47 (м, 2Н), 3,42-3,38 (м, 2Н), 3,06-3,02 (м, 2Н), 2,87-2,84 (м, 1Н), 2,71-2,65 (м, 1Н), 2,37-2,34 (м, 1Н), 1,92-1,84 (м, 4Н), 1,12 (д, 3Н); масса (ESI): 445,7 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 94,58%; 445,2 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,21 мин. 0,1% ТФК в воде: ACN; 0,80 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 94,28%; (колонка; Acquity VEN C-18, (50×2,1 мм,

1,7  $\mu$ ); КТ 1,56 мин. 0,025% ТФК (Аq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; оптическое вращение  $[\alpha]_D^{21}$ : +78,42° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf: 0,6).

xxiii. (+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он и (-)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



Синтез (+/-)-(3S,5S,7S)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)адамантан-1-карбоксамида:



30 К суспензии (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,05 г, 3,51 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл) был добавлен (3r,5r,7r)-2,5-диоксопирролидин-1-ил адамантан-1-карбоксилат (1,46 г, 5,26 ммоль) при КТ.

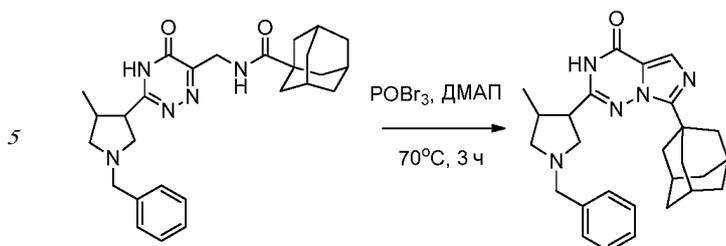
Полученный раствор был перемешан при комнатной температуре в течение 24 ч.

35 Растворитель был удален при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Флэш-хроматография в колонке с силикагелем (0,1/1,5/98,4-1/15/84 NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) позволила получить (+/-)-(3S,5S,7S)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-

метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)адамантан-1-

40 карбоксамид (1,19 г, 74% выход) в виде твердого вещества желтого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,41 (уш. с, 1H), 7,38-7,30 (м, 5H), 7,07 (уш. с, 1H), 4,49 (д, 2H, J=4,8 Гц), 4,04 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,92 (д, 1H, J=12,9 Гц), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,22-3,10 (м, 2H), 2,70-2,45 (м, 2H), 2,03 (уш. с, 3H), 1,90 (уш. с, 6H), 1,72 (уш. с, 6H), 1,08 (д, 3H, J=6,3 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178,0, 165,1, 162,8, 150,7, 134,3, 131,9, 129,2, 128,6, 128,3, 60,3, 59,5, 56,8, 50,1, 40,7, 39,7, 39,1, 38,5, 36,4, 28,0, 18,3.

45 Синтез (+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



10 К раствору (+/-)-(3*S*,5*S*,7*S*)-*N*-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)адамантан-1-карбоксамид (200 мг, 0,43 ммоль), ДМАП (5 мг, 0,04 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) был добавлен раствор POBr<sub>3</sub> (373 мг, 1,3 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при КТ, и полученная суспензия была нагрета до 70°C в течение 3 ч. После того, как смесь была охлаждена до комнатной температуры, она была влита в холодный насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30 мл) и тщательно  
15 перемешана в течение 0,5 ч, затем экстрагирована CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×10 мл). Органический экстракт был высушен над MgSO<sub>4</sub> и сконцентрирован при пониженном давлении. Остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,3/4,5/95,2 NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением (+/-)-7-((1*S*,3*R*)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-она (120 мг, 62% выход) в виде белой пены. Чистота (ВЭЖХ): 96,1%. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 9,10 (уш. с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,50-7,24 (м, 5H), 3,81 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,57 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,36 (т, J=8,5 Гц, 1H), 2,99 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,76 (дд, J=6,2, 2,4 Гц, 1H),  
20 2,55 (дд, J=9,9, 6,6 Гц, 1H), 2,52-2,40 (м, 1H), 2,26 (уш. с, 6H), 2,08 (уш. с, 3H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,80 (уш. с, 6H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 154,61, 152,15, 151,79, 137,29, 128,53, 128,50, 127,40, 126,89, 119,35, 61,12, 59,32, 56,10, 48,15, 39,09, 38,24, 36,71, 36,06, 28,25, 20,14; МСВР: рассчитано C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (MН<sup>+</sup>), 444,2758; фактическое значение 444,2768.  
30

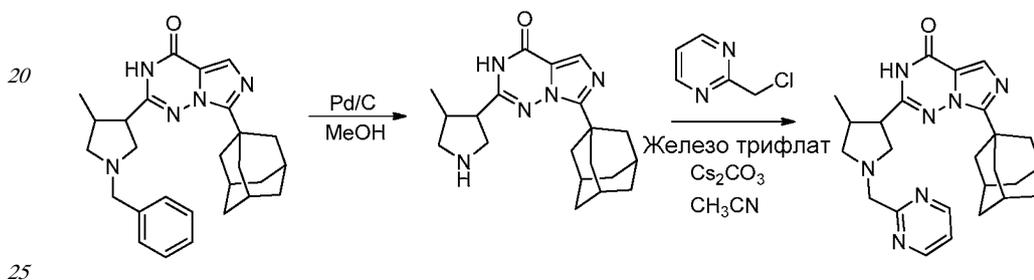
Рацемат (+/-)-7-((1*S*,3*R*)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-он был очищен в колонке Chiralpak IC, 250×20 мм, 5 μ (загрузка 80 мг; 0,1% ТЭА в *n*-гексане: этанол (90:10) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((+)-7-((1*S*,3*R*)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-она) и чистой фракции 2 ((-)-7-((1*S*,3*R*)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-она). Детали характеристики следующие:

(+)-7-((1*S*,3*R*)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,62 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 2,82-2,78 (м, 3H), 2,65-2,62 (м, 1H), 2,28-2,25 (м, 6H), 2,09-2,07 (м, 3H), 1,78-1,74 (м, 6H), 1,14 (д, 3H); масса (ESI): 444 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,86%; 444 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 4,44 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,51%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 2,00 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,73% ее Rt=9,70 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в *n*-гексане (B) этанол (A:B:80:20); скорость потока: 1,00 мл/мин);  
45

оптическое вращение  $[\alpha]_D^{24}$ : +16,15° (с=0,5, ДХМ). 16874

(-)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,62 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 3,68-3,64 (м, 2H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,89-2,81 (м, 3H), 2,68-2,62 (м, 1H), 2,28-2,23 (м, 1H), 2,24-2,18 (м, 6H), 2,07-2,02 (м, 3H), 1,78-1,74 (м, 4H), 1,18 (д, 3H); масса (ESI): 444 [ $\text{M}^++1$ ]; ЖХ-МС: 98,74%; 444 ( $\text{M}^++1$ ); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 4,43 мин. 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,17%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, 50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,99 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 98,98% ее  $R_t=12,32$  мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:B:80:20); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : -20,78° (с=0,5, ДХМ). 16875

xxiv. (+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он



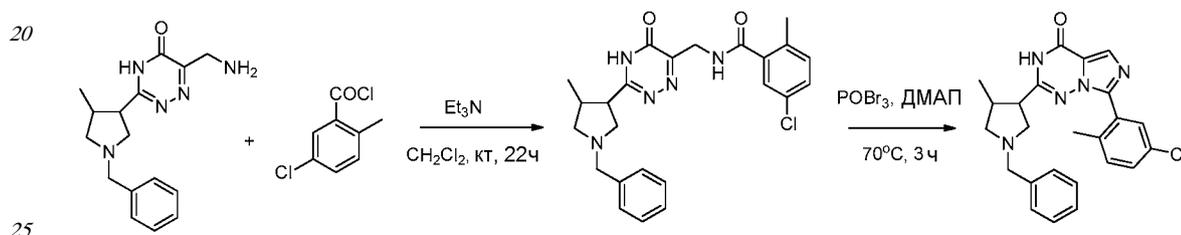
К перемешанному раствору (+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (160 мг, 0,36 ммоль) в MeOH (10 мл) был добавлен Pd/C (55 мг, каталитический) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакция была перемешана при КТ в течение 16 ч в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку целита и высушена *in vacuo*. Полученный остаток был промыт н-пентаном (2 раза) и высушен при пониженном давлении с получением 7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (95 мг, 75%) в виде вещества грязно-белого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,59 (с, 1H), 3,31 (т, 1H), 3,25 (т, 1H), 3,02-2,99 (м, 1H), 2,71 (кв., 1H), 2,21 (с, 6H), 2,05 (с, 3H), 1,76 (с, 6H), 1,05 (д, 3H); ЖХ-МС: 92,03%; 355,5 [ $\text{M}^{++2}$ ]; (колонка; Eclipse XDVC-18, (150×4,6 мм, 5  $\mu$ ); КТ 5,35 мин. 0,1% водная ТФК:ACN; 1,0 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,4%; (колонка; Acquity ВЕН C18, 2,1×50 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,61 мин. 0,025% водная ТФК:ACN:вода; 0,5 мл/мин; ТСХ: 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Rf 0,1).

К перемешанному раствору 7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (50 мг, 0,14 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (19 мг, 0,1 ммоль), трифлат железа (14 мг, 0,02 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (92 мг, 0,2 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.

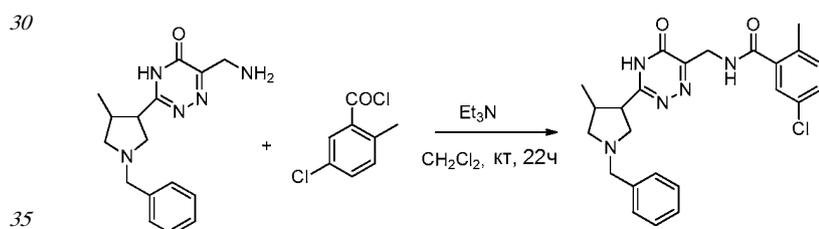
Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×30 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для

получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-7-((1*s*,3*R*)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-она (20 мг, 32%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО *d*<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,79 (д, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,42 (т, 1H), 3,99 (д, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,09 (кв., 2H), 2,98 (т, 1H), 2,80 (кв., 1H), 2,62-2,58 (м, 1H), 2,42 (т, 1H), 2,19 (с, 6H), 2,04 (уш. с, 3H), 1,75 (с, 6H), 1,12 (д, 3H); масса (ESI): 446 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,27%; 446 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,91 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,78%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,63 мин. 0,025% водная ТФК (Aq):ACN:вода; 0,5 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,28% ее Rt=10,92 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:B:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +98,4° (с=0,5, ДХМ).

xxv. (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-он и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-*f*][1,2,4]триазин-4(3*H*)-он:



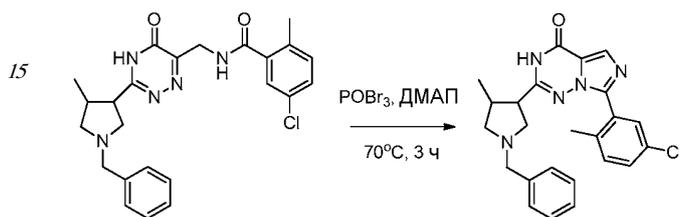
Синтез (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-5-хлор-2-метилбензамида:



К суспензии (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4*H*)-она (1,02 г, 3,41 ммоль) и триэтиламина (1,04 г, 10,23 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл) был добавлен 5-хлор-2-метилбензоилхлорид (0,97 г, 5,11 ммоль) по капле при КТ. Полученный раствор был перемешан при комнатной температуре в течение 22 ч. По прошествии данного времени, осадок был профильтрован и промыт СНCl<sub>3</sub>. Фильтрат был смешан с насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (30 мл). Органическая фаза была отделена от водной фазы, и последняя была экстрагирована СНCl<sub>3</sub> (20 мл). Комбинированная органическая фаза была высушена над MgSO<sub>4</sub>. Фильтрация и концентрация позволили получить желтую пену. Флэш-хроматография в колонке с силикагелем (0,1/1,5/98,4-1/15/84 NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) позволила получить (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-

метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-5-хлор-2-метилбензамид (1,10 г, 71% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41 (д, 1H,  $J=1,8$  Гц), 7,38-7,30 (м, 5H), 7,24 (дд, 1H,  $J=7,8, 2,1$  Гц), 7,14 (д, 1H,  $J=7,8$  Гц), 6,97 (уш. с, 1H), 4,66 (д, 2H,  $J=5,1$  Гц), 3,91 (д, 1H,  $J=12,3$  Гц), 3,78 (д, 1H,  $J=12,3$  Гц), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 1H), 3,05-2,78 (м, 2H), 2,58-2,42 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,30-2,14 (м, 1H), 1,13 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,3, 165,8, 160,7, 151,0, 1137,3, 135,9, 134,6, 132,2, 131,3, 129,8, 128,8, 128,7, 128,0, 126,9, 60,6, 59,5, 56,3, 49,8, 40,1, 38,9, 19,8, 19,4.

Синтез (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



К раствору (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-5-хлор-2-метилбензида (110 мг, 0,24 ммоль), ДМАП (4 мг, 0,03 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) был добавлен раствор  $\text{POBr}_3$  (210 мг, 0,73 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) при КТ, и оставшаяся суспензия была нагрета до  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После того, как смесь была охлаждена до комнатной температуры, она была влита в холодный насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл) и тщательно перемешана в течение 0,5 ч, затем экстрагирована  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 10$  мл). Органический экстракт был высушен над  $\text{MgSO}_4$  и сконцентрирован при пониженном давлении.

Остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии с силикагелем (0,05/0,75/99,2-0,3/4,5/95,2  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (68 мг, 64% выход) в виде белой пены. Чистота (ВЭЖХ): 97,2%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  7,98 (с, 1H), 7,54 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,42-7,21 (м, 7H), 3,82 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 3,57 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 3,40 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,97 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,52-2,37 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,92 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 1,17 (д,  $J=7,2$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  154,51, 154,25, 143,18, 137,17, 136,86, 131,73, 130,92, 130,66, 129,68, 129,49, 128,70, 128,67, 128,49, 127,65, 119,30, 61,10, 59,32, 55,96, 47,75, 38,50, 20,25, 20,00; МСВР: рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_5\text{O}$  (MН+), 434,1742; фактическое значение 434,1742.

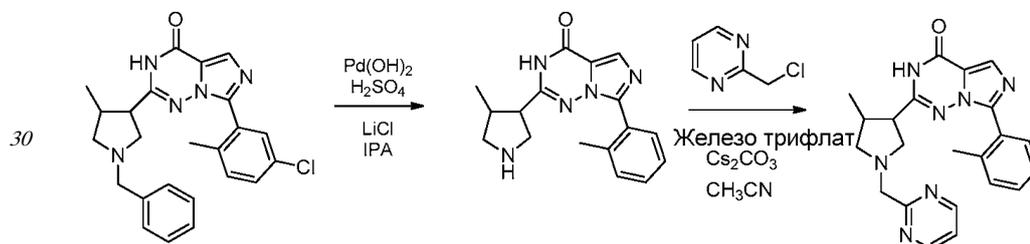
(+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен с помощью Chiralpak AD-H,  $250 \times 20$  мм, 5 мкм (загрузка 160 мг; 0,1% ТЭА в н-гексане: этанол (95:05) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он) и чистой фракции 2 ((+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он). Детали характеристики обеих фракций следующие:

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо

[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,92 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,32-7,29 (м, 5H), 3,62-3,57 (м, 4H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,22-2,18 (м, 1H), 1,07 (д, 3H); масса (ESI): 434 [ $\text{M}^+$ +1]; ЖХ-МС: 96,91%;  
 5 434 ( $\text{M}^+$ +1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 3,71 мин. 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,01%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,95 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,65% ee  $R_t$ =10,64 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:В:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : -28,52° (с=0,5, ДХМ).

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлоро-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,92 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,42 (д, 1H), 7,36-7,29 (м, 5H), 3,62-3,57 (м, 4H), 2,94-2,91 (м, 1H), 2,82-2,777 (м, 3H), 2,34 (с, 3H), 2,24-2,21 (м, 1H), 1,07 (д, 3H); масса (ESI): 434 [ $\text{M}^+$ +1]; ЖХ-МС:  
 15 95,15%; 434 ( $\text{M}^+$ +1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 3,71 мин. 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 98,14%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,95 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ:  
 20 99,94% ee  $R_t$ =18,33 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A:В:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : +23,42° (с=0,5, ДХМ).

xxvi. (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(о-толил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:  
 25



К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (150 мг, 0,34 ммоль) в MeOH (10 мл) был добавлен Pd/C (50 мг) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакция была перемешана при КТ в течение 3 ч в атмосфере  $\text{H}_2$  (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку целита и высушена *in vacuo*. Полученный остаток был промыт н-пентаном (2 раза) с получением 2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(о-толил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (100 мг, 94%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,34 (уш. с, 1H), 9,65 (уш. с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,55-7,32 (м, 3H), 3,65 (т, 1H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,01 (кв., 1H), 2,83 (т, 1H), 2,61-2,57 (м, 1H),  
 40 2,34 (с, 3H), 1,09 (д, 3H); ЖХ-МС: 91,38%; 310 ( $\text{M}^+$ +1); (колонка; Eclipse XDB C-18, (150×4,6 мм, 5,0  $\mu$ ); КТ 5,30 мин. 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ :ACN; 1,0 мл/мин); ТСХ: 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (Rf 0,1).

К перемешанному раствору 2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(о-толил)

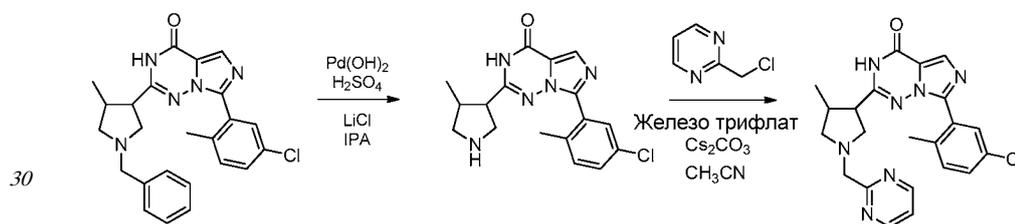
имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (100 мг, 0,29 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (41 мг, 0,32 ммоль), трифлат железа (29,32 мг, 0,06 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (209 мг, 0,641 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная

5 смесь была подогрета до 70 °С и перемешана в течение 3 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×30 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем и затем дополнительно очищено препаративно с получением (-)-2-((3,4-

10 транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(о-толила)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (42 мг, 36%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,79 (д, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 7,41-7,25 (м, 4H), 3,98 (д, 1H), 3,82 (д, 1H), 3,09 (т, 2H), 2,99-2,90 (м, 3H), 2,72 (кв., 1H), 2,34 (д, 1H), 2,28 (с, 15 3H), 1,05 (д, 3H); масса (ESI): 402 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,87%; 403,7 (M<sup>+</sup>+2); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,66 мин. 0,1% вод. ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 98,7%; (колонка; Acquity ВЭЖХ VEN C18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,41 мин. 0,025% водная ТФК (Aq):ACN:вода; 0,5 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=33,0 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5μ ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A: 20 B:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -86,78° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,5).

xxvii. (-)-7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:

25



К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (120 мг, 0,276 ммоль) в IPA (20 мл) был добавлен LiCl (24 мг), Pd(OH)<sub>2</sub> (36 мг), а затем H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (36 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакция была перемешана при КТ в течение 8 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление).

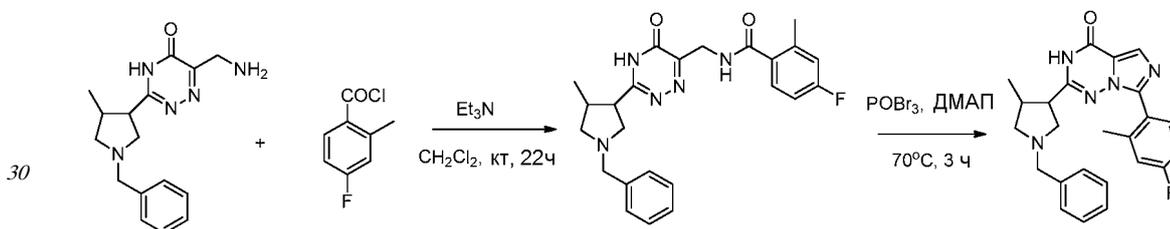
35 Реакционная смесь была пропущена через подушку целита и высушена *in vacuo*. Полученная смесь была содистиллирована с PhCH<sub>3</sub> (2×20 мл) с получением 7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (140 мг, неочищенный) в виде твердого вещества. Данное вещество непосредственно использовалось для следующего этапа без дополнительной очистки.

40 Масса (ESI): 344 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 34,66%; 344,9 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,94 мин. 0,1% ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 37,41%; (колонка; Acquity VEN C18, 2,1×100 мм, 1,7 μ; КТ 1,63 мин. 0,025% водная ТФК:ACN:вода; 0,5 мл/мин); ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,2).

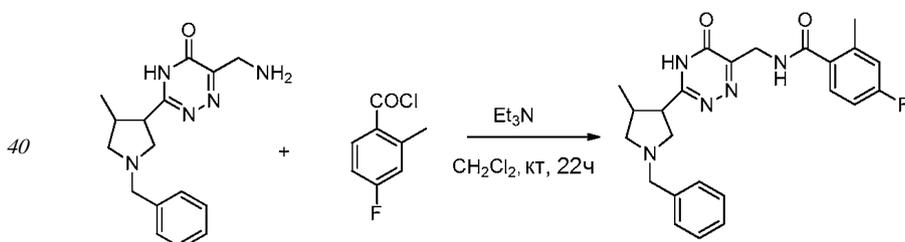
К перемешанному раствору 7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (60 мг, 0,174 ммоль) в

ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (24,6 мг, 0,19 ммоль), трифлат железа (17,5 мг, 0,03 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (114 мг, 0,34 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc. Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем и затем дополнительно очищено препаративно с получением (-)-7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (12 мг, 16%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 500 МГц): δ 8,79 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,41 (д, 2H), 4,03 (д, 1H), 3,82-3,80 (м, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,15 (т, 1H), 3,03-2,97 (м, 3H), 2,79 (кв., 1H), 2,38 (т, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,05 (д, 3H); масса (ESI): 436 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 87,85%; 436 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,68 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 87,41%; (колонка; Asquity ВЭЖХ VEN C18, 2,1×100 мм, 1,7 μ; КТ 1,66 мин. 0,025% водная ТФК:ACN:вода; 0,5 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 98,3% ee Rt=23,57 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в н-гексане (B) этанол (A: B:40:60); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -64,53° (с=0,25, ДХМ). ТСХ: 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,35).

xxviii. (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



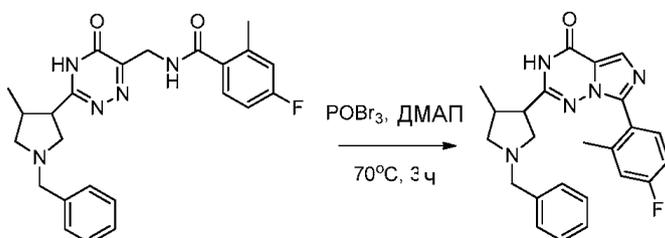
Синтез (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-4-фтор-2-метилбензоамида:



К суспензии (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,02 г, 3,41 ммоль) и триэтиламина (1,04 г, 10,23 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) был добавлен раствор 4-фтор-2-метилбензоил хлорида (0,88 г, 5,11 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) по капле при КТ. Полученный раствор был перемешан при комнатной

температуре в течение 17 ч. По прошествии данного времени, осадок был профильтрован и промыт  $\text{CHCl}_3$ . Фильтрат был сконцентрирован с получением твердого вещества желтого цвета. Флэш-хроматография в колонке с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,8/12/87,2  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) позволила получить (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-4-фтор-2-метилбензамид (1,17 г, 79% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,43 (уш. с, 1H), 7,45 (дд, 1H,  $J=8,4, 6,0$  Гц), 7,40-7,26 (м, 5H), 7,05 (уш. с, 1H), 6,94-6,82 (м, 2H), 4,67 (д, 2H,  $J=5,4$  Гц), 3,96 (д, 1H,  $J=11,4$  Гц), 3,84 (д, 1H,  $J=11,4$  Гц), 3,48-3,37 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 1H), 3,15-2,85 (м, 2H), 2,60-2,45 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,39-2,25 (м, 1H), 1,11 (д, 3H,  $J=6,9$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,9, 165,5, 163,1 (д,  $J=247$  Гц), 150,8, 139,4 (д,  $J=8,4$  Гц), 131,8, 129,0, 128,7, 128,3, 117,6 (д,  $J=22$  Гц), 112,4 (д,  $J=21$  Гц), 60,4, 59,5, 56,4, 49,9, 40,2, 38,7, 20,2, 19,0.

Синтез (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



К раствору (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-4-фтор-2-метилбензамида (1,17 г, 2,69 ммоль), ДМАПИ (33 мг, 0,27 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) был добавлен раствор  $\text{POBr}_3$  (2,31 г, 8,06 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при КТ, и полученная суспензия была нагрета до  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После того, как смесь была охлаждена до комнатной температуры, она была влита в холодный насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (200 мл) и тщательно перемешана в течение 0,5 ч, затем экстрагирована  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×60 мл). Органический экстракт был высушен над  $\text{MgSO}_4$  и сконцентрирован при пониженном давлении. Остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии с силикагелем (0,05/0,75/99,2-0,3/4,5/95,2  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (0,72 г, 64% выход) в виде белой пены. Чистота (ВЭЖХ): 96,9%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  7,98 (с, 1H), 7,51 (дд,  $J=8,4, 6,0$  Гц, 1H), 7,44-7,24 (м, 5H), 7,06-6,94 (м, 2H), 3,82 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 3,56 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H), 3,39 (т,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,96 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,52-2,37 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,91 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 1,16 (д,  $J=7,2$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  163,12 (д,  $J=247$  Гц), 154,22, 143,73, 141,20 (д,  $J=8,4$  Гц), 137,13, 132,62 (д,  $J=9,0$  Гц), 128,62, 128,58, 128,33, 127,55, 124,41, 119,12, 117,10 (д,  $J=21,5$  Гц), 112,39 (д,  $J=21,5$  Гц), 61,07, 59,27, 55,94, 47,84, 38,44, 20,47, 20,11; МСВР: рассчитано для  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{FN}_5\text{O}$  ( $\text{MH}^+$ ), 418,2038; фактическое значение 418,2043.

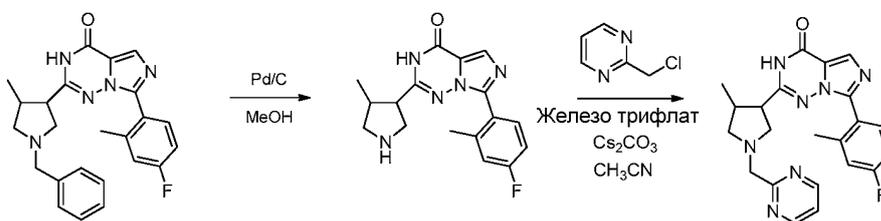
(+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)

имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен с использованием Chiralpak AD-H, 250×20 мм, 5 мкм (загрузка 135 мг; 0,1% ТЭА в н-гексане: этанол (90:10) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он) и чистой фракции 2 ((-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он). Детали характеристики обеих фракций следующие:

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,89 (с, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 6H), 7,21-7,16 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 3H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,82-2,74 (м, 3H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,23-2,18 (м, 1H), 1,07 (д, 3H); масса (ESI): 418 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 95,17%; 418 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,44 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,01%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, (50×2,1 мм, 1,7μ); КТ 1,83 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; Хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=27,33 мин. (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЕА в н-гексане (B) IPA (A:B:95:05); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +11,61° (с=0,5, ДХМ).

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,89 (с, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 6H), 7,19-7,14 (м, 1H), 3,64-3,58 (м, 3H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,82-2,76 (м, 3H), 2,57-2,52 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,21-2,17 (м, 1H), 1,04 (д, 3H); масса (ESI): 418 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,42%; 418 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,44 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc: ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,30%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C-18, (50×2,1 мм, 1,7 μ); КТ 1,83 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; Хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=34,31 мин (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЕА в н-гексане (B) IPA (A:B:95:05); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -19,16° (с=0,5, ДХМ).

xxix. (-)-7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:

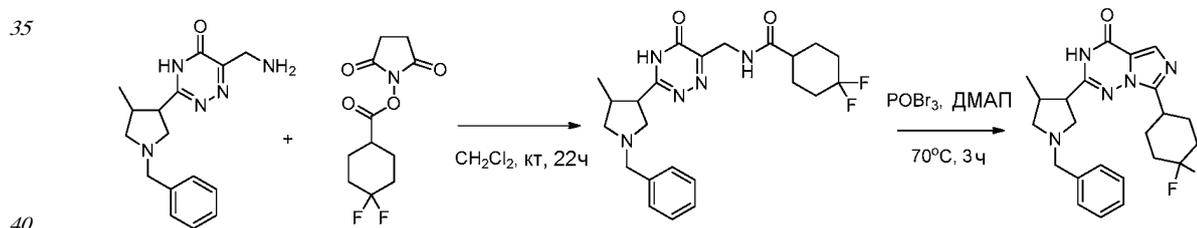


К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-метилфенил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (100 мг, 0,24 ммоль) в MeOH (5 мл) был добавлен сухой Pd/C (30 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакция была перемешана при КТ в течение 8 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку целита; подушка была промыта MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и летучие вещества были высушены in vacuo. Полученный остаток был промыт н-пентаном (2

раза) с получением 7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (75 мг, 96%) в виде грязно-белого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,73 (с, 1H), 7,67 (т, 1H), 7,21 (дд, 2H), 3,31-3,20 (м, 4H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,02 (д, 3H); ЖХ-МС: 93,25%; 328 [(M<sup>+</sup>+1)]; (колонок; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 5,0 μ); КТ 2,36 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,05).

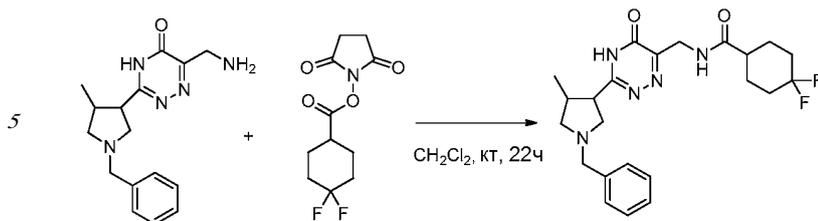
К перемешанному раствору соединения 7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (75 мг, 0,23 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (32,29 мг, 0,253 ммоль), трифлат железа (23 мг, 0,045 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (164 мг, 0,504 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×30 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы in vacuo для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (-)-7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (60 мг, 63%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,83 (д, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,65 (т, 1H), 7,44 (т, 1H), 7,29 (дд, 1H), 7,20 (т, 1H), 4,01 (д, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,13 (т, 1H), 2,99-2,90 (м, 2H), 2,79 (кв., 1H), 2,59 (с, 1H), 2,35 (с, 4H), 1,12 (д, 3H); масса (ESI): 420 [(M<sup>+</sup>+1)]; ЖХ-МС: 97,74%; 420 [(M<sup>+</sup>+1)]; (колонок; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,24 мин. 5,0 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,07%; (колонок; Acquity ВЭЖХ ВЕН C18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,51 мин. 0,025% водная ТФК (Aq):ACN:вода; 0,5 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 98,87% ee Rt=17,71 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЕА в н-гексане (B) этанол (A: B: 50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -70,93° (с=0,5, ДХМ). ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,55).

xxx. (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



Синтез (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамид:

45

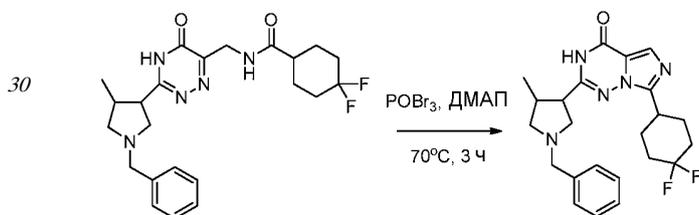


10 Смесь (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,0 г, 3,3 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 4,4-дифторциклогексанкарбоксилата (1,0 г, 3,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) была перемешана при комнатной температуре в течение ночи. Осадок был профильтрован, и фильтрат

15 Раствор  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и экстракты хлороформа были соединены, и растворители были выпарены. Остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 10:1:0,5%) с получением (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-4,4-

20 дифторциклогексанкарбоксамид (670 мг, 45% выход).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,31 (м, 5H), 4,46 (д,  $J=4$  Гц, 2H), 4,00 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 3,86 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 3,39 (т,  $J=9$  Гц, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,08 (м, 2H), 2,53-2,43 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,13-1,60 (м, 9H), 1,04 (д,  $J=7$  Гц, 3H).

25 Синтез (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



35 Оксидбромид фосфора (1,26 г, 4,4 ммоль) был растворен в MeCN (10 мл), и раствор был добавлен к (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-4,4-дифторциклогексанкарбоксамиду (670 мг, 1,5 ммоль) и ДМАП (50 мг) в MeCN (30 мл) при комнатной температуре по капле. Реакционная смесь была нагрета до 70°C и перемешана в течение 3 ч. Реакционная

40 смесь была внесена в холодный концентрированный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органический слой был экстрагирован  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×50 мл). Органический раствор был промыт солевым раствором и высушен над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель был выпарен, и

остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ ,

45 10:1:1%) с получением (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (380 мг, 59% выход). Чистота (ВЭЖХ): 97,2%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,75 (с, 1H), 7,34-7,24 (м, 5H), 3,80 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 3,54 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 3,37 (т,  $J=8,5$  Гц, 1H), 3,23 (м, 1H), 2,95 (д,  $J=9,0$  Гц,

1H), 2,73-2,72 (м, 1H), 2,53-2,38 (м, 2H), 2,24-1,81 (м, 9H), 1,19 (д, J=7,0 Hz, 3H); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ 154,6, 154,2, 148,3, 137,5, 128,9, 127,9, 127,7, 123,1 (т, J=241. Гц),

119,2, 61,4, 59,6, 56,3, 48,2, 38,7, 33,8, 33,5, 33,1, 27,0 (дд, J=9,0 Гц, J=10,0 Гц), 20,5; <sup>19</sup>F-ЯМР (282 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS): δ -93,10 (д, J=236 Гц), 101,1 (д, J=236 Гц).

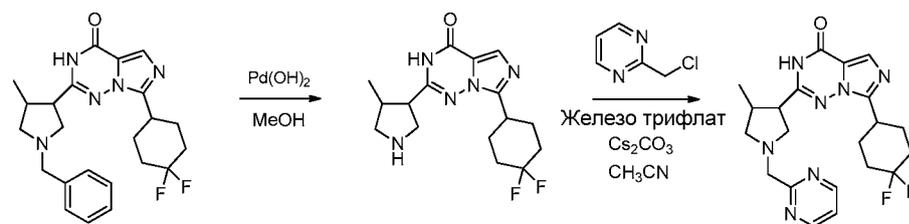
(+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен в колонке Chiralpak IC, 250×20 мм, 5 мкм (загрузка 45 мг; 0,1% ТЕА в н-гексане: этанол (90:10) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он) и чистой фракции 2 ((-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он). Детали характеристики обеих фракций следующие:

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,64 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 3,68-3,62 (м, 3H), 3,38-3,32 (м, 3H), 2,98-2,96 (м, 1H), 2,87-2,82 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 2H), 2,65-2,62 (м, 1H), 2,18-2,15 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 4H), 1,07 (д, 3H); масса (ESI): 428 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,43%; 428 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,40 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота):

99,76%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,81 мин. 0,025% ТФК (Aq): ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=24,69 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЕА в н-гексане (B) этанол (A:B:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +20,19° (с=0,5, ДХМ).

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,62 (с, 1H), 7,37-7,29 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 3,68-3,61 (м, 3H), 3,34-3,31 (м, 3H), 2,98-2,96 (м, 1H), 2,86-2,84 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 2H), 2,65-2,63 (м, 1H), 2,28-2,26 (м, 1H), 2,18-2,14 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 4H), 1,09 (д, 3H); масса (ESI): 428 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 98,16%; 428 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,42 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,58%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,81 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 98,94% ee Rt=28,81 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЕА в н-гексане (B) этанол (A:B:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: -24,91° (с=0,5, ДХМ).

xxxii. (+)-7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:

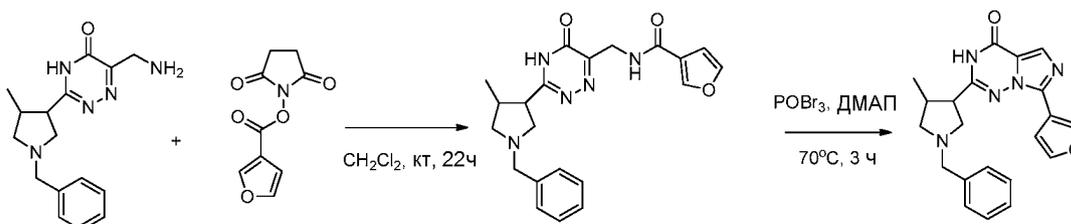


К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (125 мг, 0,3 ммоль) в

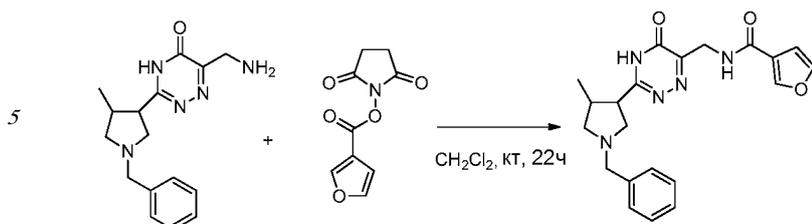
MeOH (15 мл) был добавлен 10% Pd(OH)<sub>2</sub> (38 мг, каталитический) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакция была перемешана при КТ в течение 8 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку целита; подушка была промыта MeOH и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, и летучие вещества были высушены in vacuo. Полученный остаток был промыт n-пентаном (2 раза) и высушен при пониженном давлении с получением 7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (95 мг, 97%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: 77,88%; 338 [(M<sup>+</sup>+1)]; (колонка; X-Bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,38 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc: ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,84%; (колонка; Acquity ВЭЖХ ВЕН C18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,35 мин. 0,025% водная ТФК:ACN:вода; 0,5 мл/мин; ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,1).

К перемешанному раствору 7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (75 мг, 0,22 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (31,33 мг, 0,24 ммоль), трифлат железа (22,4 мг, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (145 мг, 0,4 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 3 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы in vacuo для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией с силикагелем с получением (+)-7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (50 мг, 53%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,79 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,15 (т, 1H), 3,02-2,98 (м, 2H), 2,78 (кв., 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,38 (т, 1H), 2,21-1,98 (м, 9H), 1,13 (д, 3H); масса (ESI): 430 [(M<sup>+</sup>+1)]; ЖХ-МС: 99,05%; 430,9 [(M<sup>+</sup>+1)]; (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,67 мин. 0,1% ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,04%; (колонка; Acquity ВЕН C18, 2,1×50 мм, 1,7 μ; КТ 1,56 мин. 0,025% водная ТФК:ACN:вода; 0,5 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=9,04 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЭА в n-гексане (B) этанол (A:B:40:60); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +103,4° (c=0,5, ДХМ). ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,5).

xxxii. (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



Синтез (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)фуран-3-карбоксамида:



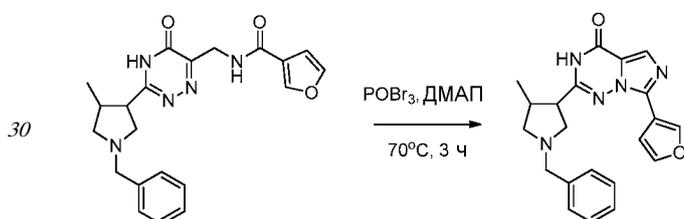
10 Смесь (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,5 г, 5,0 ммоль) и фуран-2,5-диоксопирролидин-1-ил фуран-3-карбоксилата (1,15 г, 5,5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) была перемешана при комнатной температуре в течение ночи. Осадок был профильтрован, и фильтрат был промыт водой. Водный раствор был экстрагирован хлороформом (4×100 мл). Раствор  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и экстракты хлороформа были объединены, и растворители были выпарены, после чего остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 10:1:0,5%) с получением (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)фуран-3-карбоксамид (1,05 г, 45% выход).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,98 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,36-7,26 (м, 5H), 6,70 (с, 1H), 4,60 (д, J=4 Гц, 2H), 4,00 (д, J=12 Гц, 1H), 3,90 (д, J=12 Гц, 1H), 3,44-3,13 (м, 4H), 2,60-2,45 (м, 2H), 1,02 (д, J=6 Гц, 3H).

15

20

Синтез (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:

25



35 Оксид фосфора (2,31 г, 8,0 ммоль) был растворен в ацетонитриле (20 мл), и раствор был добавлен к (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)фуран-3-карбоксамиду (1,05 г, 2,7 ммоль) и ДМАПИ (50 мг) в ацетонитриле (40 мл) при комнатной температуре по капле. Реакционная смесь была нагрета до 70°C и перемешана в течение 3 ч. Реакционная смесь была внесена в холодный концентрированный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органические фазы были экстрагированы  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×50 мл), органический раствор был промыт солевым раствором и высушен над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель был выпарен, и остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 30:1:1%) с получением (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (370 мг, 37% выход). Чистота по ВЭЖХ: 97,3%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  8,39 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 5H), 7,12 (с, 1H), 3,81 (д, J=12 Гц, 1H), 3,58 (д, J=12 Гц, 1H), 3,39 (т, J=8 Гц, 1H), 3,00 (д, J=10 Гц, 1H),

40

45

2,77 (м, 1Н), 2,56-2,42 (м, 2Н), 1,93 (т, J=10 Гц, 1Н), 1,21 (д, J=7 Гц, 3Н);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  154,4, 154,0, 142,8, 142,6, 138,7, 137,0, 128,8, 128,6, 127,5, 119,2, 115,4, 109,2, 60,9, 59,2, 55,9, 48,1, 38,4, 20,2.

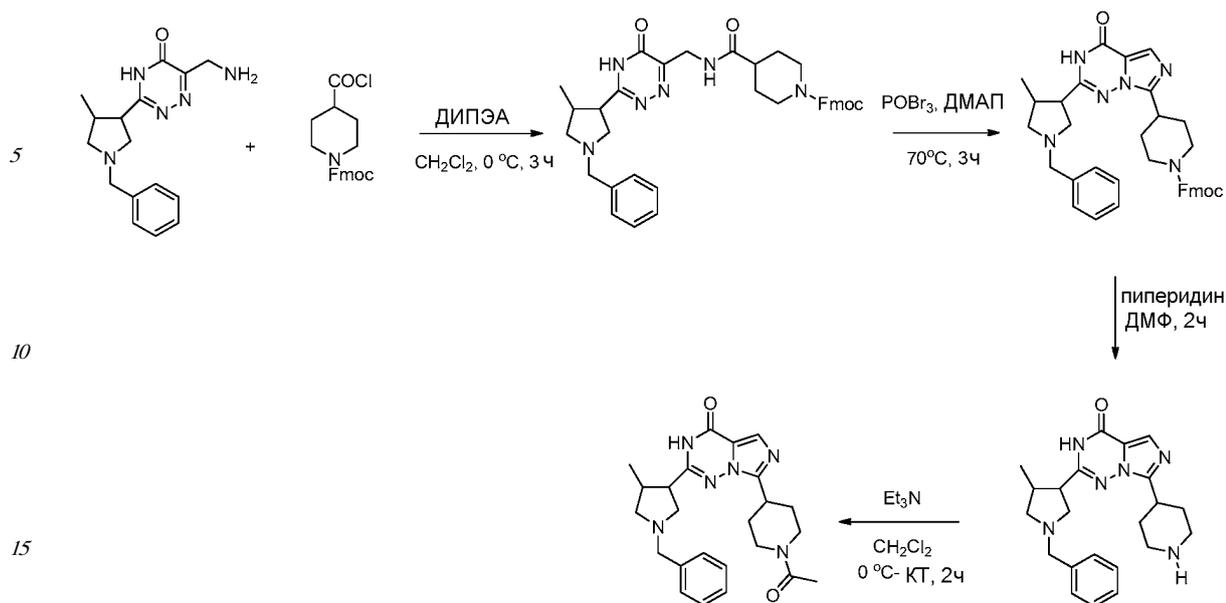
5 (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он был очищен в колонке Chiralpak IC, 250×20 мм, 5  $\mu$  (загрузка 20 мг; 0,1% ТЕА в н-гексане: этанол (70:30) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо  
10 [5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он) и чистой фракции 2 ((-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он). Детали характеристики обеих фракций следующие: (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 500 МГц):  $\delta$  8,43 (с, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,34 (с, 4Н), 7,24 (уш. с, 1Н), 7,13 (с, 1Н), 3,63 (кв., 2Н), 2,99 (т, 1Н), 2,90-2,83 (м, 4Н), 2,73-2,65 (м, 1Н), 2,29 (т, 1Н), 1,16  
15 (д, 3Н); ЖХ-МС: 99,09%; 376,5 ( $\text{M}^++1$ ); (колонка; X select C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 3,43 мин. АСН; 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$  в воде; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,9%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 $\mu$ ; КТ 1,62 мин. 0,025% ТФК (Аq): АСН: вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 98,99% ее  $R_t=8,18$  мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЕА в н-гексане (В) этанол (А:В:70:30); скорость потока: 1 мл/мин);  
20 оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : +28,12° (с=0,25, ДХМ).

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО  $d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  12,72-10,80 (м, 1Н), 8,45 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н), 7,80 (с, 1Н), 7,34 (с, 4Н), 7,34 (уш. с, 1Н), 7,10 (с, 1Н), 3,62 (кв., 2Н), 2,99-  
25 2,79 (м, 4Н), 2,71-2,60 (м, 1Н), 2,29 (т, 1Н), 1,13 (д, 3Н); ЖХ-МС: 95,47%; 376,5 ( $\text{M}^++1$ ); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 $\mu$ ); КТ 5,19 мин. 5 мМ  $\text{NH}_4\text{OAc}$ : АСН; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,94%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,60 мин. 0,025% ТФК (Аq): АСН: вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 99,29% ее  $R_t=10,3$  мин  
30 (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЕА в н-гексане (В) этанол (А: В:70:30); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{24}$ : -36,51° (с=0,25, ДХМ).

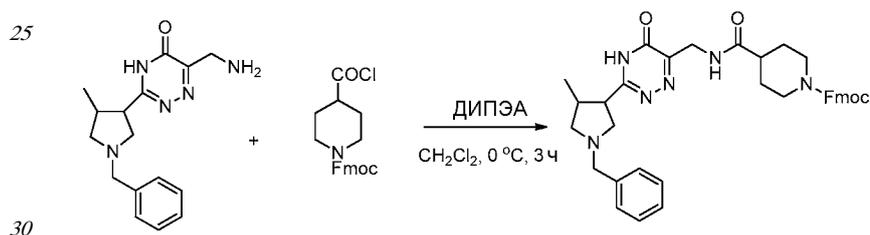
xxxiii. (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он и (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:  
35

40

45



20 Синтез (+/-)-(9H-флуорен-9-ил)метил 4-(((3-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата:



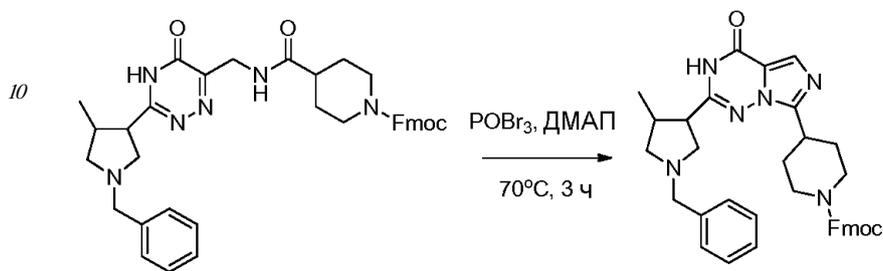
35 К раствору (9H-флуорен-9-ил)метил 4-(хлоркарбонил)пиперидин-1-карбоксилата (2,45 г, 6,6 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 мл) были добавлены раствор (+/-)-6-(аминометил)-3-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-он (1,80 г, 6,0 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,93 г, 7,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (75 мл) по капле при 0°C.

40 Полученный раствор был перемешан при этой температуре в течение 3 ч. По прошествии данного времени осадок был профильтрован и промыт  $\text{CHCl}_3$ . Фильтрат был обработан насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл). Фазы были разделены, и водная фаза была экстрагирована  $\text{CHCl}_3$  (2×20 мл). Комбинированная органическая фаза была высушена над  $\text{MgSO}_4$ .

45 Концентрация и очистка хроматографией (0-10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) позволили получить (+/-)-(9H-флуорен-9-ил)метил 4-(((3-(3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилат (2,06 г, 54% выход) в виде твердого вещества желтого цвета.  $^1\text{H-NMR}$  (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,76 (д, 2H,  $J=7,5$  Гц), 7,57 (д, 2H,  $J=7,8$  Гц), 7,43-7,24 (м, 9H), 6,74 (уш. с, 1H), 4,55-4,35 (м, 4H), 4,28-4,05 (м, 3H), 3,90-3,70 (м, 2H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,98-2,70 (м, 4H), 2,55-2,40 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,25-2,00 (м, 1H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,74-1,58 (м,

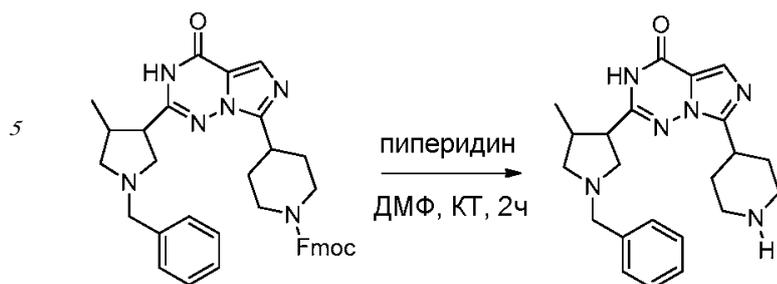
2H), 1,15 (д, 3H, J=6,3 Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174,1, 165,3, 162,6, 154,8, 150,5, 143,7, 141,0, 134,3, 129,2, 128,7, 128,3, 127,4, 126,8, 124,7, 119,7, 67,2, 60,3, 59,5, 56,6, 50,2, 47,2, 43,3, 42,8, 39,7, 38,5, 28,4, 18,4.

Синтез (+/-)-(9H-флуорен-9-ил)метил 4-(2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата:



К раствору (+/-)-(9H-флуорен-9-ил)метил 4-(((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (2,14 г, 3,38 ммоль) и ДМАП (40 мг, 0,34 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) был добавлен раствор  $\text{POBr}_3$  (2,91 г, 10,15 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) при КТ, и полученная суспензия была нагрета до  $70^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После того, как смесь была охлаждена до комнатной температуры, она была влита в холодный насыщенный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (250 мл) и тщательно перемешана в течение 0,5 ч, затем экстрагирована  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1×150 мл, 2×50 мл). Комбинированные органические экстракты были высушены над  $\text{MgSO}_4$  и сконцентрированы при пониженном давлении. Остаток был очищен градиентной флэш-хроматографией на силикагеле (0-10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением (+/-)-(9H-флуорен-9-ил)метил 4-(2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,67 г, 80% выход) в виде белой пены.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  9,40 (уш. с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,58 (д, J=7,5 Гц, 2H), 7,44-7,22 (м, 9H), 4,52-4,16 (м, 5H), 3,79 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,53 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,35 (т, J=8,3 Гц, 2H), 3,20-2,88 (м, 3H), 2,80-2,64 (м, 1H), 2,60-2,34 (м, 2H), 2,14-1,80 (м, 5H), 1,19 (д, J=6,9 Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  154,8, 154,1, 153,7, 148,0, 143,8, 141,0, 137,1, 128,5, 127,4, 127,3, 126,8, 124,7, 119,7, 118,8, 67,2, 60,9, 59,1, 55,8, 47,7, 47,2, 43,6, 38,2, 33,1, 29,4, 29,1, 20,1.

Синтез (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



К раствору (+/-)-(9H-флуорен-9-ил)метил 4-(2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-4-оксо-3,4-дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,67 г, 3,24 ммоль) в ДМФ (50 мл) был добавлен пиперидин (5,53 г, 64,90 ммоль) при КТ, и полученный раствор был перемешан при КТ в течение 2 ч. Растворитель и избыток пиперидина были удалены при пониженном давлении. Остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии с силикагелем (0,1/1,5/98,4-1/15/84 NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (0,75 г, 70% выход) в виде пены грязно-белого цвета. Чистота (ВЭЖХ): 99,5%; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 7,78 (с, 1H), 7,40-7,24 (м, 5H), 5,25 (уш. с, 2H), 3,82 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,57 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,42-3,16 (м, 4H), 2,97 (д, 1H, J=9,9 Гц), 2,87-2,72 (м, 3H), 2,58-2,36 (м, 2H), 2,02-1,76 (м, 5H), 1,22 (д, 3H, J=7,2 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 154,35, 153,55, 149,11, 137,14, 128,54, 127,47, 127,42, 118,57, 61,07, 59,25, 55,95, 47,80, 46,17, 38,27, 33,72, 30,89, 30,63, 20,11; МСВР: рассчитано для C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>6</sub>O (МН<sup>+</sup>), 393,2397; фактическое значение: 393,2410.

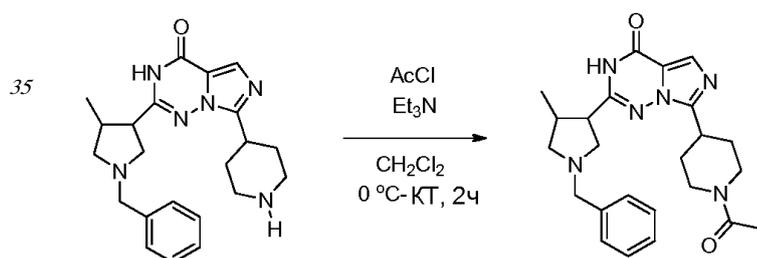
15

20

25

Синтез (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:

30



К раствору (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(пиперидин-4-ил)имидазол[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (0,30 г, 0,76 ммоль) и триэтиламина (0,23 г, 2,29 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) был добавлен ацетилхлорид (0,09 г, 1,15 ммоль) по капле при 0°C. После завершения добавления, баня из ледяной воды была удалена, и реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 2 ч. Реакционная смесь была разведена CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) и промыта насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (5 мл), высушена над MgSO<sub>4</sub>.

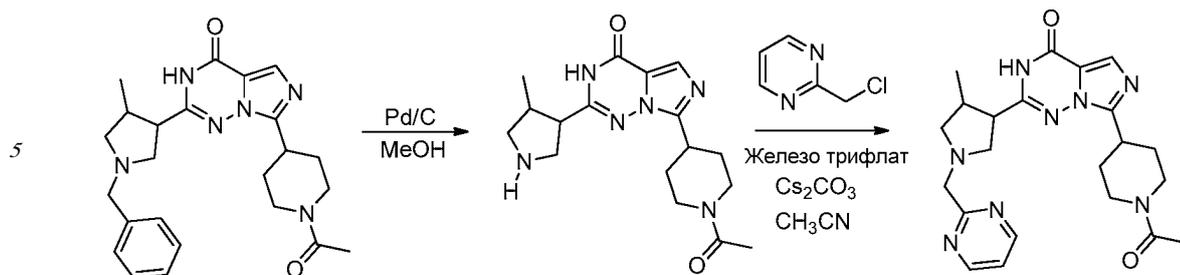
45

Концентрация и очистка флэш-хроматографией с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,4/6,0/93,6 NH<sub>4</sub>OH/MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) позволила получить (+/-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (0,29 г, 87% выход) в виде бесцветного воска. Чистота (ВЭЖХ): 99,3%; <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 8,58 (уш. с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,42-7,23 (м, 5H), 4,62 (т, 1H, J=12,3 Гц), 3,94 (т, 1H, J=11,3 Гц), 3,82 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,57 (д, 1H, J=12,6 Гц), 3,50-3,34 (м, 2H), 3,32-3,18 (м, 1H), 2,98 (д, 1H, J=9,9 Гц), 2,90-2,74 (м, 2H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 2,08-1,72 (м, 5H), 1,23 (д, 3H, J=6,9 Гц); <sup>13</sup>C-ЯМР (75 МГц, CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ 168,54, 154,16, 153,80, 147,83, 137,15, 128,49, 127,40, 127,29, 118,78, 60,97, 59,17, 55,92, 47,75, 46,11, 41,16, 38,19, 33,11, 29,88, 29,59, 29,48, 29,23, 21,40, 20,09.

(+/-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен в колонке Chiralcel OJ-H, 250×20 мм, 5 μ (загрузка 30 мг; 0,1% ТЕА в н-гексане: этанол (90:10) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он) и чистой фракции 2 ((+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он). Детали характеристики обеих фракций следующие: (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,64 (с, 1H), 7,37-7,32 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 4,39-4,32 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,67-3,62 (м, 2H), 3,48-3,47 (м, 1H), 2,98-2,94 (м, 6H), 2,72-2,67 (м, 2H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,04 (с, 3H), 1,98-1,96 (м, 2H), 1,84-1,81 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 1H), 1,09 (д, 3H); ЖХ-МС: 93,15%; 435 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,86 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 100%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,36 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=38,92 мин (Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЕА в н-гексане (B) этанол (A:B:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: -25,72° (c=0,25, ДХМ).

(+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,62 (с, 1H), 7,34-7,29 (м, 4H), 7,24-7,22 (м, 1H), 4,36-4,34 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 2H), 3,28-3,26 (м, 2H), 2,98-2,96 (м, 1H), 2,67-2,63 (м, 2H), 2,29-2,27 (м, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,98-1,94 (м, 2H), 1,84-1,82 (м, 1H), 1,64-1,61 (м, 1H), 1,08 (д, 3H); ЖХ-МС: 91,25%; 435 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,85 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,35%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,35 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=45,10 мин (Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ТЕА в н-гексане (B) этанол (A:B:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>: +26,38° (c=0,25, ДХМ).

xxxiv. (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:

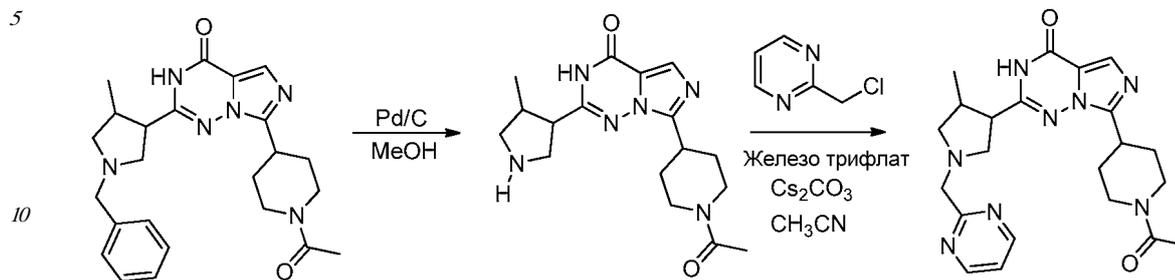


10 К перемешанному раствору (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (25 мг, 0,057 ммоль) в MeOH (8 мл) был добавлен 10% Pd-C (6 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 10 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная  
 15 смесь была пропущена через подушку целита в высушена *in vacuo* для получения неочищенного вещества. Неочищенное вещество было промыто н-пентаном с получением 7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (16 мг, неочищенное вещество) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,65 (с, 1H), 7,47 (уш. с, 1H), 4,76  
 20 (кв., 1H), 4,41-4,35 (м, 1H), 3,85-3,80 (м, 1H), 3,35-3,30 (м, 3H), 2,97 (д, 1H), 2,82 (т, 2H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,72-1,70 (м, 2H), 1,01 (с, 3H); масса (ESI): 345 [(M<sup>+</sup>+1)]; ЖХ-МС: 48,83%; 345 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 1,69 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 25 (Rf 0,1).

К перемешанному раствору 7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (35 мг, 0,1 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (14,3 мг, 0,11 ммоль), трифлат железа (10 мг, 0,02 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (66 мг, 0,2 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.  
 30 Полученная реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 3 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×25 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено  
 35 хроматографией с силикагелем с получением (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (20 мг, 22%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,79 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,89  
 40 (д, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,28-3,25 (м, 1H), 3,14 (т, 2H), 3,03-2,97 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 2H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,38 (т, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,95 (т, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,11 (д, 3H); масса (ESI): 437,6 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 97,43%; 437,5 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,73 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,67%; (колонка; Acquity ВЭЖХ HSS T3, 100×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 2,95 мин. 0,025% ТФК (Aq):ACN:вода; 0,3  
 45 мл/мин; ТСХ: 10% MeOH/ДХМ (Rf:0,5). Хиральная ВЭЖХ: 99,44% ee Rt=14,61 мин (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% ДВА в н-гексане (B) IPA (A:B: 60:40); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>d</sub><sup>23</sup>: -29,92° (с=0,125,

ДХМ).

xxxv. (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



15 К перемешанному раствору (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (90 мг, 0,207 ммоль) в MeOH (10 мл) был добавлен 10% Pd-C (25 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 10 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку из целита и высушена in vacuo с получением

20 неочищенного 7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (75 мг, неочищенное вещество) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. Масса (ESI): 345 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 87,06%; 345 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 1,82 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,1).

25 К перемешанному раствору 7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (75 мг, 0,2 ммоль) в ACN (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (30 мг, 0,23 ммоль), трифлат железа (21 мг, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (142 мг, 0,4 ммоль) при КТ в инертной атмосфере.

30 Полученная реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы in vacuo для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено

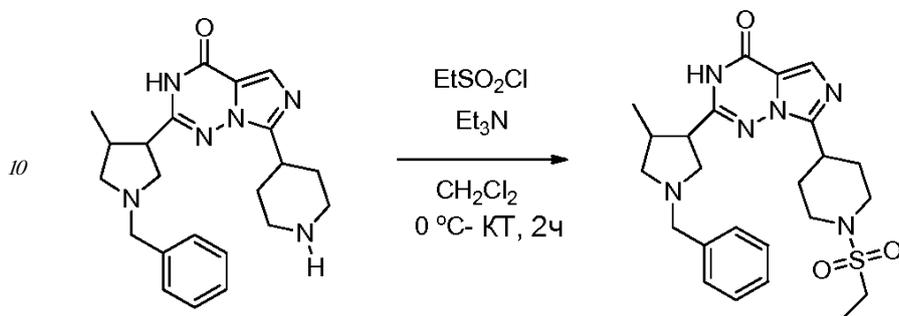
35 хроматографией на колонке с силикагелем с получением (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (20 мг, 21%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

40 <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,79 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,89 (д, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H), 3,14 (т, 1H), 3,03-2,97 (м, 2H), 2,81-2,76 (м, 2H), 2,64-2,60 (м, 2H), 2,38 (т, 1H), 2,02 (с, 3H), 1,95 (т, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H), 1,11 (д, 3H); масса (ESI): 437,6 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 95,86%; 437,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 2,78 мин. 0,1% водная ТФК:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,55%; (колонка; Eclipse XDB C-18, 150×3,0 мм, 3 μ; КТ 7,42 мин. ACN:5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN:

45 вода; 1,0 мл/мин; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf:0,4). Хиральная ВЭЖХ: 98,67% ee Rt=11,24 мин (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (A) 0,1% DBA в n-гексане (B) IPA (A: B:60:40); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>23</sup>: +140,64° (c=0,125, ДХМ).

xxxvi. (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:

5



15

К раствору (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (0,31 г, 0,79 ммоль) и триэтиламина (0,24 г, 2,37 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) был добавлен этансульфонилхлорид (0,15 г, 1,18 ммоль) по  
 20 капле при 0°C. После завершения добавления баня из ледяной воды была удалена, и реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 2 ч. Реакционная смесь была разведена  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) и промыта насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл), высушена над  $\text{MgSO}_4$ . Концентрация и очистка флэш-хроматографией с силикагелем (0,1/1,5/98,4-0,3/4,5/95,2  $\text{NH}_4\text{OH}/\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) позволила получить (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-  
 25 метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он (0,33 г, 86% выход) в виде белой пены. ВЭЖХ: 98,0 % ( $R_t=11,09$  мин);  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  7,78 (с, 1H), 7,47-7,24 (м, 5H), 4,00-3,79 (м, 3H), 3,56 (д, 1H,  $J=12,3$  Гц), 3,45-3,25 (м, 2H), 3,15-2,94 (м, 5H), 2,82-2,72 (м, 1H), 2,60-2,46 (м, 2H), 2,20-  
 30 1,90 (м, 5H), 1,39 (т, 3H,  $J=7,4$  Гц), 1,22 (д, 3H,  $J=6,6$  Гц);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ )  $\delta$  154,12, 153,94, 147,55, 137,07, 128,57, 127,52, 127,41, 118,92, 61,02, 59,20, 55,86, 47,77, 45,34, 45,31, 44,54, 38,31, 32,60, 29,49, 29,20, 20,16, 7,98.

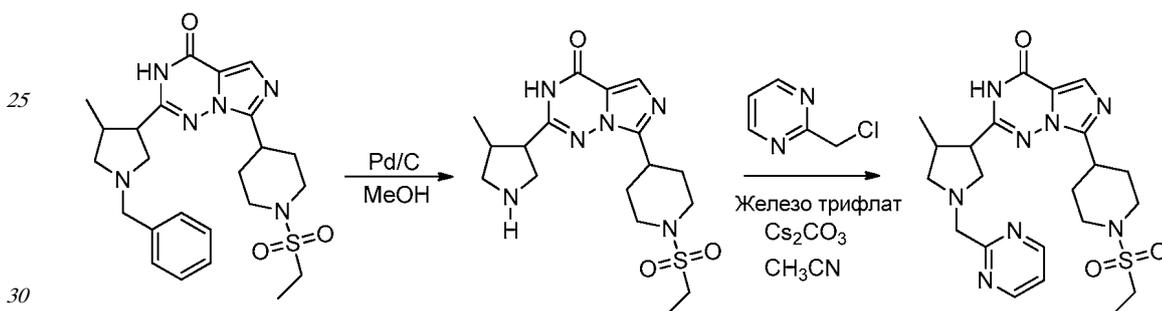
(+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен в колонке Chiralcel OJ-H, 250×20  
 35 мм, 5μм (загрузка 40 мг; 0,1% ТЕА в н-гексане: этанол (50:50) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он) и чистой фракции 2 ((-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он). Детали характеристики обеих  
 40 фракций следующие:

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO } d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,58 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 4H), 7,24-7,21 (м, 1H), 3,68-3,62 (м, 4H), 3,18-3,14 (м, 4H), 3,94-3,92 (м, 2H),  
 45 3,87-3,84 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 1H), 2,24-2,21 (м, 1H), 2,02-1,97 (м, 2H), 1,89-1,82 (м, 2H), 1,24 (т, 3H), 1,08 (д, 3H); масса (ESI): 485 [ $\text{M}^++1$ ]; ЖХ-МС: 97,97%; 485 ( $\text{M}^++1$ ); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,34 мин. 5 mM  $\text{NH}_4\text{OAc}:\text{ACN}$ ;

0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,85%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ; КТ 1,56 мин. 0,025% ТФК (Аq): ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=13,31 мин (Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЕА в н-гексане (В) этанол (А:В:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{24}$ : +18,32° (с=0,25, ДХМ).

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он: <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 7,68 (с, 1Н), 7,34-7,29 (м, 4Н), 7,24-7,21 (м, 1Н), 3,72-3,65 (м, 4Н), 3,38-3,32 (м, 1Н), 3,12-3,07 (м, 4Н), 2,98-2,96 (м, 1Н), 2,87-2,84 (м, 1Н), 2,79-2,77 (м, 2Н), 2,64-2,62 (м, 1Н), 2,29-2,27 (м, 1Н), 2,07-2,03 (м, 2Н), 1,89-1,84 (м, 2Н), 1,26 (т, 3Н), 1,07 (д, 3Н); масса (ESI): 485 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 94,38%; 485 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 μ); КТ 3,28 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 99,05%; (колонка; Acquity VEN C-18, 50×2,1 мм, 1,7 μ КТ 1,58 мин. 0,025% ТФК (Аq): ACN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 98,67% ee Rt=20,84 мин (Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЕА в н-гексане (В) этанол (А:В:50:50); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : -21,98° (с=0,25, ДХМ).

xxxvii. (+)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он:



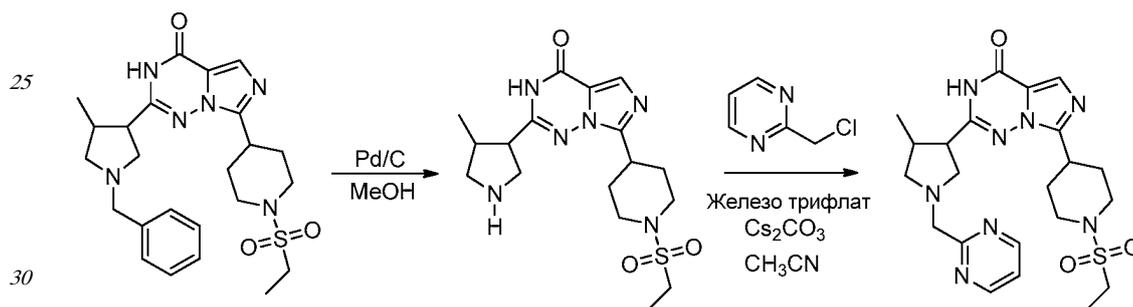
К перемешанному раствору (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (80 мг, 0,165 ммоль) в MeOH (10 мл) был добавлен 10% Pd-C (25 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 10 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление). Реакционная смесь была пропущена через подушку из целита и высушена in vacuo с получением неочищенного 7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (100 мг, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: 88,31%; 395,5 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 мкм); КТ 2,16 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ТСХ: 10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,1).

К перемешанному раствору 7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-она (100 мг, 0,2 ммоль) в ACN (10 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (35 мг, 0,27 ммоль), трифлат железа (25 мг, 0,05 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (165 мг, 0,5 ммоль) при КТ в инертной атмосфере. Полученная реакционная смесь была подогрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч.

После использования исходного материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (3×25 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для

5 получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией на колонке с силикагелем и дополнительно очищено препаративно с получением (+)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (20 мг, 16%) в виде полутвердого вещества. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,79 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,39-3,20 (м, 1H), 3,18-3,10 (м, 3H), 2,78 (кв., 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,61-2,55 (м, 1H), 2,37 (т, 1H), 2,01 (д, 2H), 1,85-1,80 (м, 2H), 1,52 (т, 2H), 1,34-1,30 (м, 2H), 1,25 (с, 3H), 1,12 (д, 3H); масса (ESI): 487,6 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 96,31%; 487,9 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 мкм); КТ 2,45 мин. 0,1% водная ТФК:АСН; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 96,89%; (колонка; Aquity ВЕН C-18, 50×2,1 мм, 1,7 м; КТ 1,34 мин. АСН:0,025% водная ТФК:АСН:вода; 0,5 мл/мин; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf:0,4). хиральная ВЭЖХ: 99,63% ее Rt=12,15 мин (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 м; подвижная фаза (А) 0,1% DBA в н-гексане (В) IPA (А:В: 60:40); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>24</sup>: +53,12° (с=0,125, ДХМ).

20 xxxviii. (-)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



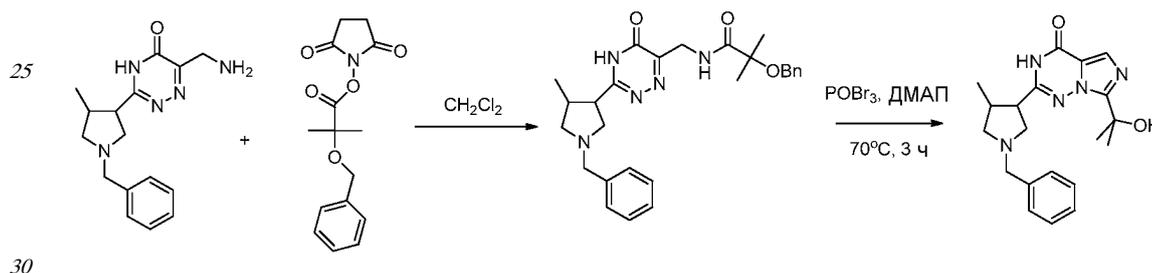
35 К перемешанному раствору (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (90 мг, 0,185 ммоль) в MeOH (10 мл) был добавлен 10% Pd-C (25 мг) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционная смесь была перемешана при КТ в течение 10 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (баллонное давление).

40 Реакционная смесь была пропущена через подушку из целита и высушена *in vacuo* с получением неочищенного 7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (80 мг, неочищенный) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ЖХ-МС: 47,32%; 395 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18, (50×3,0 мм, 3,5 м); КТ 2,04 мин. 5 mM NH<sub>4</sub>OAc:АСН; 0,8 мл/мин); ТСХ: 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (Rf 0,1).

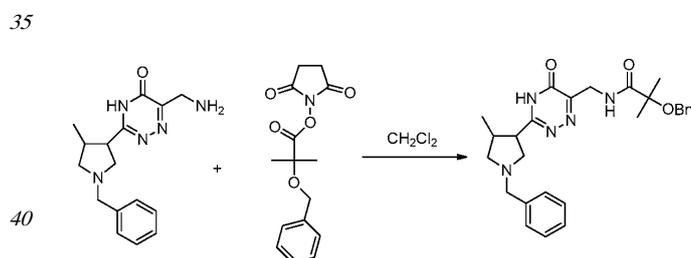
45 К перемешанному раствору 7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метилпирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (80 мг, 0,2 ммоль) в АСН (5 мл) были добавлены 2-(хлорметил)пиримидин (28 мг, 0,22 ммоль), трифлат железа (20 мг, 0,04 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (132 мг, 0,4 ммоль) при КТ. Полученная реакционная смесь была нагрета до 70°C и перемешана в течение 4 ч. После использования исходного

материала (в ТСХ), реакционная смесь была разведена водой и экстрагирована EtOAc (2×25 мл) и CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×25 мл). Комбинированные органические слои были высушены над натрия сульфатом, профильтрованы и сконцентрированы *in vacuo* для получения неочищенного продукта. Неочищенное вещество было очищено хроматографией на колонке с силикагелем с получением (-)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (22 мг, 22%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO d<sub>6</sub>, 400 МГц): δ 8,79 (д, 2H), 7,68 (с, 1H), 7,44 (т, 1H), 4,02 (д, 1H), 3,89 (д, 1H), 3,71-3,65 (м, 2H), 3,29-3,19 (м, 8H), 2,78 (кв., 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,41 (т, 1H), 2,02 (д, 2H), 1,85-1,80 (м, 2H), 1,25 (т, 4H), 1,12 (д, 3H); масса (ESI): 487 [M<sup>+</sup>+1]; ЖХ-МС: 96,21%; 487,6 (M<sup>+</sup>+1); (колонка; X-bridge C-18 (50×3,0 мм, 3,5 мкм); КТ 3,22 мин. 5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 98,53%; (колонка; Eclipse XDB C-18, 150×4,6 мм, 5 м; КТ 8,29 мин. ACN:5 мМ NH<sub>4</sub>OAc:ACN:вода; 1,0 мл/мин; ТСХ: 5% MeOH/ДХМ (Rf:0,45). Хиральная ВЭЖХ: 99,12% ee Rt=16,93 мин (Chiralpak IA, 250×4,6 мм, 5 мкм; подвижная фаза (A) 0,1% DBA в н-гексане (B) IPA (A:B:60:40); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение [α]<sub>D</sub><sup>26</sup>: -83,3° (c=0,125, ДХМ).

xxxix. (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



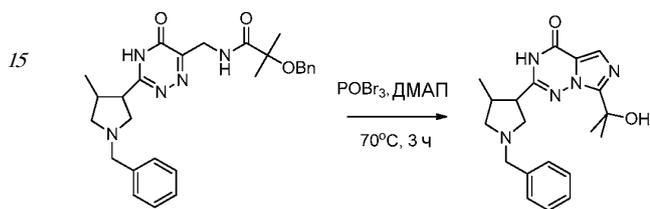
Синтез (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-2-(бензилокси)-2-метилпропанамида:



Смесь (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,3 г, 4,3 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил 2-(бензилокси)-2-метилпропаноата (1,4 г, 4,8 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) была перемешана при комнатной температуре в течение ночи. Осадок был профильтрован, и фильтрат был промыт водой. Водный раствор был экстрагирован хлороформом (4×100 мл). Раствор CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и экстракты хлороформа были объединены, и растворители были выпарены, после

чего остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 10:1:0,5%) с получением (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-2-(бензилокси)-2-метилпропанамид (2,0 г, 100% выход).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  8,4 (уш. с, 1H), 7,34-7,22 (м, 10H), 4,50 (с, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,44-3,30 (м, 4H), 2,69 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,09 (с, 3H).

Синтез (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она и (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



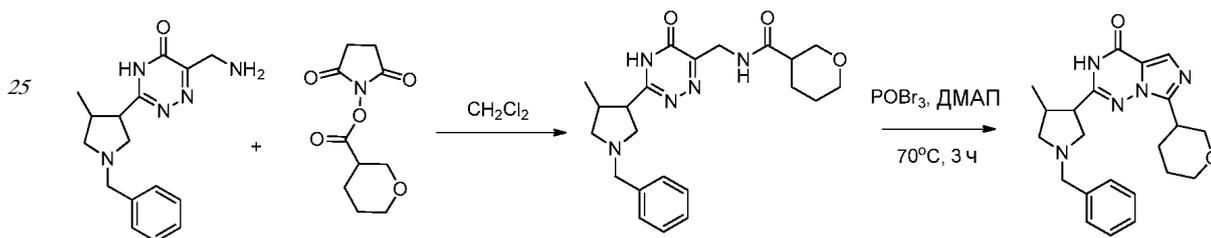
Оксибромид фосфора (3,65 г, 12,6 ммоль) был растворен в MeCN (30 мл), и раствор был добавлен к (+/-)-N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)-2-(бензилокси)-2-метилпропанамид (2,0 г, 4,2 ммоль) и ДМАП (100 мг) в MeCN (40 мл) при комнатной температуре по капле. Реакционная смесь была нагрета при 70°C и перемешана в течение 3 ч. Реакционная смесь была внесена в холодный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органический слой был экстрагирован  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×50 мл). Органический раствор был промыт солевым раствором, высушен над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель был выпарен, и остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 30:1:0,5%) с получением (+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она (135 мг, 9% выход). Чистота (ВЭЖХ): 96,6%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,77 (с, 1H), 7,39-7,29 (м, 5H), 3,85 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 3,58 (д,  $J=12$  Гц, 1H), 3,42 (т,  $J=8$  Гц, 1H), 3,01 (д,  $J=10$  Гц, 1H), 2,76-2,74 (м, 1H), 2,57-2,43 (м, 2H), 1,96 (т,  $J=10$  Гц, 1H), 1,72 (д, 5 Гц, 6H), 1,22 (д,  $J=7$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  153,9, 149,4, 136,9, 128,6, 128,5, 127,5, 126,8, 119,4, 70,4, 60,9, 59,1, 55,8, 53,3, 47,8, 38,4, 28,5, 28,3, 20,1.

(+/-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен в колонке Chiralcel OJ-H, 250×20 мм, 5 мкм (загрузка 15 мг; 0,1% ТЕА в н-гексане: этанол (90:10) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 ((-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он) и чистой фракции 2 ((+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он). Детали характеристики обеих фракций следующие: (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{DMSO } d_6$ , 400 МГц):  $\delta$  7,65 (с, 1H), 7,32 (с, 5H), 5,15 (уш. с, 1H), 3,66 (кв., 2H), 2,99 (т, 1H), 2,85-2,60 (м, 3H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,25 (т, 1H),

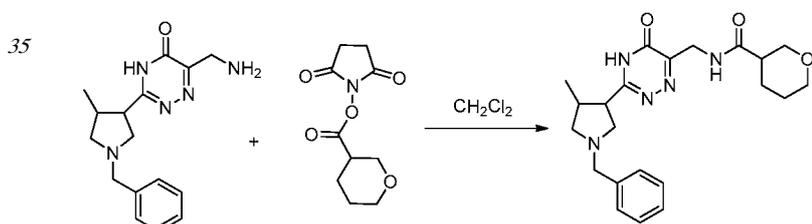
1,63 (с, 6H), 1,12 (д, 3H); масса (ESI): 368,5 [ $M^+ + 1$ ]; ЖХ-МС: 98,01%; 368,5 ( $M^+ + 1$ ); (колонка; X Select C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 2,81 мин. АСN:5 мМ NH<sub>4</sub>ОAc; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 98,29%; (колонка; Asquity ВЕН C-18, 50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,36 мин. 0,025% ТФК (Аq):АСN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 100% ее Rt=14,72 мин (Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЕА в н-гексане (В) этанол (А:В:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{21}$ : -12,64° (с=0,125, ДХМ).

(+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он: <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО d<sub>6</sub>, 400 МГц):  $\delta$  7,65 (с, 1H), 7,32 (с, 5H), 5,15 (уш. с, 1H), 3,66 (кв., 2H), 2,99 (т, 1H), 2,85-2,60 (м, 4H), 2,25 (т, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,12 (д, 3H); масса (ESI): 368,5 [ $M^+ + 1$ ]; ЖХ-МС: 98,81%; 368,5 ( $M^+ + 1$ ); (колонка; X Select C-18, (50×3,0 мм, 3,5  $\mu$ ); КТ 2,82 мин. АСN:5 мМ NH<sub>4</sub>ОAc; 0,8 мл/мин); ВЭЖХ (чистота): 97,17%; (колонка; Asquity ВЕН C-18, 50×2,1 мм, 1,7  $\mu$ ; КТ 1,36 мин. 0,025% ТФК (Аq):АСN:вода; 0,50 мл/мин; хиральная ВЭЖХ: 96,74% ее Rt=16,74 мин (Chiralcel OJ-H, 250×4,6 мм, 5  $\mu$ ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЕА в н-гексане (В) этанол (А:В:90:10); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{21}$ : 21,44° (с=0,125, ДХМ).

xxxx. 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он:



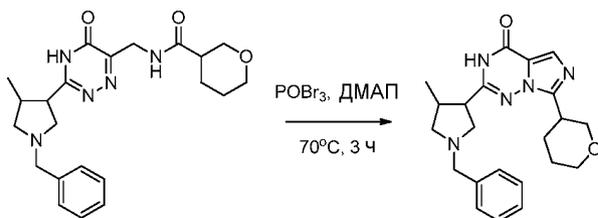
30 Синтез N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамид:



Смесь (+/-)-6-(аминометил)-3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-1,2,4-триазин-5(4H)-она (1,0 г, 3,3 ммоль) и 2,5-диоксопирролидин-1-ил тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксилата (0,99 г, 4,4 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) была перемешана при комнатной температуре в течение ночи. Осадок был профильтрован, фильтрат был сконцентрирован, и остаток был очищен колоночной хроматографией (силикагель, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 10:1). Полученный продукт (1,63 г) был растворен в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и промыт водой (3×20 мл). Водный раствор был экстрагирован хлороформом (4×100 мл).

Раствор  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и экстракты хлороформа были объединены, и растворители были выпарены с получением N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамида (750 мг, 55% выход).  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,42-7,34 (м, 5H), 4,37 (д, 2 Гц, 1H), 4,07-3,58 (м, 4H), 3,51-3,27 (м, 6H), 3,00 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,55 (м, 2H), 2,00-1,50 (м, 5H), 1,09 (д,  $J=6$  Гц, 3H).

Синтез 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она:



Оксибромид фосфора (1,57 г, 5,4 ммоль) был растворен в MeCN (10 мл), и раствор был добавлен к N-((3-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-триазин-6-ил)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоксамиду (750 мг, 1,8 ммоль) и ДМАП (50 мг) в MeCN (30 мл) при комнатной температуре по капле. Реакционная смесь была нагрета до  $70^\circ\text{C}$  и перемешана в течение 3 ч. Реакционная смесь была внесена в холодный концентрированный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл). Органические фазы были экстрагированы  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 мл), промыты солевым раствором и высушены над  $\text{MgSO}_4$ .  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  растворитель был выпарен, и остаток был очищен в колонке флэш-хроматографии (силикагель,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ , 10:1:1%) с получением 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-она в виде бесцветной вязкой жидкости (330 мг, 46% выход). Чистота по ВЭЖХ: 95,9%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  7,73 (с, 1H), 7,73-7,21 (м, 5H), 4,07 (м, 1H), 3,96-3,93 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 1H), 3,63-3,43 (м, 4H), 3,28 (т,  $J=8,5$  Гц, 1H), 2,94 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 2,71 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,09-1,88 (м, 3H), 1,77-1,72 (м, 2H), 1,16 (д,  $J=8,8$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75 МГц,  $\text{CDCl}_3/\text{TMS}$ ):  $\delta$  148,9, 148,4, 140,9, 140,8, 131,8, 123,2, 123,1, 122,1, 113,4, 64,8, 64,7, 62,8, 55,7, 53,9, 50,6, 42,5, 32,9, 28,7, 28,6, 22,2, 21,9, 20,1, 14,7 (смесь четырех стереоизомеров).

2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он был очищен в колонке Chiralpak AD-H, 250x20 мм, 5  $\mu$  (загрузка 35 мг; 0,1% ТЕА в н-гексане: этанол (90:10) в виде подвижной фазы) с получением чистой фракции 1 (2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 1), чистой фракции 2 (2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 2) и фракции 3 (2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 3). Детали характеристик всех фракций следующие:

2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он фракция 1:

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц):  $\delta$  7,79 (с, 1H), 7,37 (с, 4H), 7,29 (с, 1H), 4,13 (т, 1H), 4,01 (д,

1Н), 3,83 (д, 1Н), 3,71 (т, 1Н), 3,58-3,50 (м, 3Н), 3,41 (т, 1Н), 2,99 (д, 1Н), 2,75 (д, 1Н), 2,52-2,49 (м, 1Н), 2,41 (кв., 1Н), 2,16-2,02 (м, 2Н), 1,91 (т, 1Н), 1,87-1,70 (м, 3Н), 1,20 (д, 3Н); хиральная ВЭЖХ: 100% ee Rt=21,15 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А:В:80:20); скорость потока: 1,00 мл/мин);

5 оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : +19,71° (с=0,5, ДХМ).

2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он фракция 2:

1Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,79 (с, 1Н), 7,37 (с, 4Н), 7,29 (с, 1Н), 4,13 (дд, 1Н), 4,01 (д, 1Н), 3,83 (д, 1Н), 3,71 (т, 1Н), 3,58-3,50 (м, 3Н), 3,41 (т, 1Н), 2,99 (д, 1Н), 2,75 (д, 1Н), 2,52-2,49 (м, 1Н), 2,41 (кв., 1Н), 2,16-2,02 (м, 2Н), 1,91 (т, 1Н), 1,87-1,70 (м, 3Н), 1,20 (д, 3Н); хиральная ВЭЖХ: 98,44% ee Rt=22,79 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А:В:80:20); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : -15,46° (с=0,5, ДХМ).

15 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил) имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он фракция 3:

1Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц): δ 7,79 (с, 1Н), 7,37 (с, 4Н), 7,29-2,5 (м, 2Н), 4,13 (дд, 1Н), 4,01 (д, 1Н), 3,83 (д, 1Н), 3,61-3,40 (м, 5Н), 2,99 (д, 1Н), 2,75 (д, 1Н), 2,52-2,49 (м, 1Н), 2,41 (кв., 1Н), 2,16-2,02 (м, 2Н), 1,91 (т, 1Н), 1,87-1,70 (м, 2Н), 1,20 (д, 3Н), 0,01 (с, 2Н); хиральная ВЭЖХ: 96,69% ee Rt=24,95 мин (Chiralpak IC, 250×4,6 мм, 5 μ; подвижная фаза (А) 0,1% ТЭА в н-гексане (В) этанол (А:В:80:20); скорость потока: 1,00 мл/мин); оптическое вращение  $[\alpha]_D^{25}$ : -17,65° (с=0,5, ДХМ).

25 Включение посредством ссылки

Полное содержание всех патентов, опубликованные заявки на патенты и другие ссылки, процитированные в данном тексте, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Эквиваленты

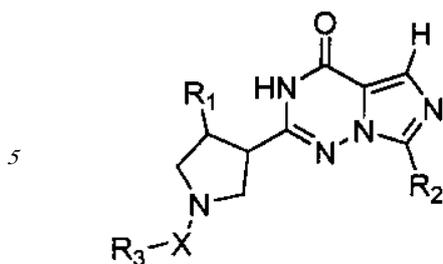
30 Специалист в данной области сможет установить или распознать множество эквивалентов специфическим процедурам для выполнения стандартных тестов, описанных в тексте данной заявки. Считается, что такие эквиваленты включены в объем данного изобретения и представленную ниже формулу изобретения. Кроме того, любые числовые или алфавитные диапазоны, представленные в тексте данной заявки, включают 35 нижнее и верхнее значение таких диапазонов. Кроме того, любое перечисление или группировка, по меньшей мере, в одном варианте воплощения изобретения, представляет собой сокращение или удобным образом перечисление независимых вариантов воплощения изобретения; таким образом, каждый член списка должен рассматриваться как отдельный вариант воплощения изобретения.

40

## Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)

45



(I)

10

или его фармацевтически приемлемая соль, причем

X выбирают из связи; R<sub>1</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; R<sub>2</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила, гетероциклоалкила, содержащего 6 атомов в кольце, где 1 атом в кольце выбирается из O или N; гетероарила, содержащего 5-6 атомов в кольце, где 1 атом в кольце выбирается из O или N; фенила; каждый из которых может в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; и R<sub>3</sub> выбирают независимым образом из группы, состоящей из (гетероарил, содержащий 6 атомов в кольце, где 1-2 атома в кольце выбираются из N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; (бициклический гетероарил, содержащий 9-10 атомов в кольце, где 1-3 атома в кольце выбираются из N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; фенила; фенил(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним заместителем, выбираемым из группы, состоящей из галогена, CN, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

15

20

25

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R<sub>2</sub> выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, содержащего 6 атомов в кольце, где 1 атом в кольце выбирается из O или N, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила и фенила, которые могут быть в некоторых случаях замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила.

30

3. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> представлен метилом.

4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанный гетероциклоалкил представлен тетрагидропиранилом или пиперидинилом, которые могут быть в некоторых случаях замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила.

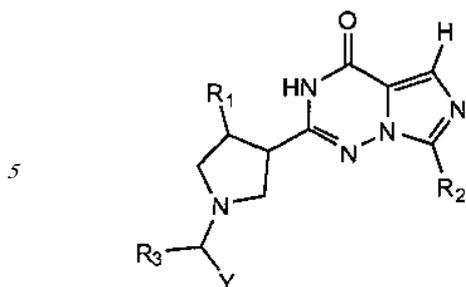
35

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что указанный галоген представлен F или Cl.

40

6. Соединение формулы (I)

45



или его фармацевтически приемлемая соль, причем

10 Y представлен H или (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкилом;

R1 представляет собой (C1-C6)алкил;

R2 выбирают из группы, состоящей из гетероциклоалкила, содержащего 6 атомов в кольце, где 1 атом в кольце выбирается из O или N, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)циклоалкила и фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила; и

R3 выбирают из группы, состоящей из (гетероарил, содержащий 6 атомов в кольце, где 1-2 атома в кольце выбираются из N)(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; (бициклический гетероарил, содержащий 9-10 атомов в кольце, где 1-3 атома в кольце выбираются из N) (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила; и фенила, каждый из которых может быть в некоторых случаях замещен одним заместителем, выбираемым из группы, состоящей из галогена, CN и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что R<sub>1</sub> представлен метилом.

8. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что указанный гетероциклоалкил представлен тетрагидропиранилом или пиперидинилом, которые могут быть в некоторых случаях замещены одним или несколькими заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из галогена, -S(O)<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила, OH, -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкила и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила.

9. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что указанный галоген представлен F или Cl.

10. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представлен пиримидинилом, который может быть в некоторых случаях замещен одним заместителем, выбираемым из группы, состоящей из галогена, CN и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

11. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представлен фенилом, который может быть в некоторых случаях замещен одним заместителем, выбираемым из группы, состоящей из галогена, CN и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

12. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой пиримидинилметил-, который может быть в некоторых случаях замещен одним заместителем, выбираемым из группы, состоящей из галогена, CN и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

13. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R<sub>3</sub> представляет собой (фенил)метил-, который может быть в некоторых случаях замещен одним заместителем, выбираемым из группы, состоящей из галогена, CN и (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси.

14. Соединение, представляющее собой:

(-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)

- имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)  
 имидазо[1,5-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)  
 5 -7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)  
 -7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-(3-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
 пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 10 (+)-2-((3,4-транс)-1-(4-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
 пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-3-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-  
 дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил  
 (-)-4-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-дигидроимидазо  
 15 [5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-(2-фторбензил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2H-  
 пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-(((3,4-транс)-3-метил-4-(4-оксо-7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-3,4-  
 дигидроимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)пирролидин-1-ил)метил)бензонитрил  
 20 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиридин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 25 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хинолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-7-((1s,3R)-адамантиан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 30 (-)-7-((1s,3R)-адамантиан-1-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо  
 [5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(5-хлор-2-метилфенил)имидазо  
 35 [5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо  
 [5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4-фтор-2-метилфенил)имидазо  
 [5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 40 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(4,4-дифторциклогексил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(хиназолин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 45 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-2-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)  
 -7-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-(имидазо[1,2-b]пиридазин-6-илметил)-4-метилпирролидин-3-ил)

- 7-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 5 2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиразин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
 2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 10 (+)-7-((1s,3R)-адамантан-1-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он фракция 1  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-((6-метоксипиридин-2-ил)метил)-4-метилпирролидин-3-ил)-7-  
 15 (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(о-толил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-7-(4-фтор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 20 (+)-7-(4,4-дифторциклогексил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((R)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-  
 пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-((S)-1-фенилэтил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-2Н-  
 25 пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-7-(5-хлор-2-метилфенил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f]  
 [1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 30 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(фуран-3-ил)имидазо[5,1-f]  
 [1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)  
 35 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(2-гидроксипропан-2-ил)  
 имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 40 (+)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-  
 4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-2-((3,4-транс)-1-бензил-4-метилпирролидин-3-ил)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-  
 4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (-)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
 45 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)  
 пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3Н)-он  
 (+)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-

илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
(-)-7-(1-(этилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-  
илметил)пирролидин-3-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он  
или их фармацевтически приемлемые соли.

5 15. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой  
(-)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

16. Соединение по п. 14, где соединение представляет собой  
(+)-2-((3,4-транс)-4-метил-1-(пиримидин-2-илметил)пирролидин-3-ил)-7-(тетрагидро-  
10 2H-пиран-4-ил)имидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он

17. Фармацевтическая композиция для ингибирования ФДЭ9 у субъекта, включающая  
эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый  
носитель или вспомогательное вещество.

18. Способ лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения,  
15 включающий введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) по  
пп. 1-16, для лечения ФДЭ9-ассоциированного заболевания или нарушения.

19. Способ по п. 18, отличающийся тем, что ФДЭ9-ассоциированное заболевание  
или нарушение представлено нарушением ЦНС или нейродегенеративным нарушением.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что нарушение представлено болезнью  
20 Альцгеймера.

21. Способ ингибирования ФДЭ9 у субъекта, включающий введение субъекту  
терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пп. 1-18,  
таким образом, ингибируется ФДЭ9 у субъекта.

25

30

35

40

45