

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991062 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.20

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(54) ПИРАЗОЛО[3,4-В]ПИРИДИНЫ И ИМИДАЗО[1,5-В]ПИРИДАЗИНЫ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ PDE1

(31) РА201600784; РА201700404

(32) 2016.12.22; 2017.07.06

(33) DK

(86) PCT/EP2017/083721

(87) WO 2018/115067 2018.06.28

(71) Заявитель:

Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

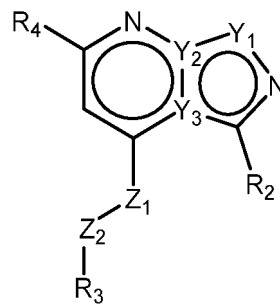
(72) Изобретатель:

Келер Ян, Расмуссен Ларс Кин,
Ланггард Мортен, Джессинг Миккел,
Витал Пауло Хорхе Виейра, Джухл
Карстен, Мариго Мауро (DK)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М. (RU)

(57) В изобретении предусмотрены соединения формулы (I), которые являются ингибиторами фермента PDE1, и их применение в качестве лекарственного препарата, в частности, для лечения нейродегенеративных расстройств и психических расстройств. В изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, и способы лечения расстройств с применением соединений по настоящему изобретению.



(I)

201991062

A1

A1

201991062

**ПИРАЗОЛО[3,4-*B*]ПИРИДИНЫ И ИМИДАЗО[1,5-*B*]ПИРИДАЗИНЫ В
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PDE1
ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ**

В настоящем изобретении предусмотрены соединения, являющиеся ингибиторами фермента PDE1, и их применение в качестве лекарственных препаратов, в частности, для лечения нейродегенеративных расстройств и психических расстройств. В настоящем изобретении также предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, и способы лечения расстройств с применением соединений по настоящему изобретению.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Вторичные мессенджеры циклические нуклеотиды (cN), циклический аденозинмонофосфат (сAMP) и циклический гуанозинмонофосфат (сGMP), играют основную роль во внутриклеточном каскаде передачи сигналов, регулируя cN-зависимые протеинкиназы (PKA и PKG), EPAC (активируемые сAMP обменные белки), фосфопроteinфосфатазы и/или cN-управляемые катионные каналы. В нейронах это предусматривает активацию сAMP- и сGMP-зависимых киназ и последующее фосфорилирование белков, участвующих в ранней регуляции синаптической передачи, а также в дифференциации и выживании нейронов. Внутриклеточные концентрации сAMP и сGMP строго регулируются скоростью биосинтеза при помощи циклаз и скоростью деградации при помощи фосфодиэстераз (PDE, EC 3.1.4.17). PDE представляют собой гидролазы, включающие два металла, которые инактивируют сAMP/сGMP посредством каталитического гидролиза 3'-сложноэфирной связи, образуя неактивный 5'-монофосфат. Поскольку PDE являются единственными средствами деградации циклических нуклеотидов сAMP и сGMP в клетках, PDE играют незаменимую роль в передаче сигналов с участием циклических нуклеотидов. Виды каталитической активности PDE обеспечивают разрушение cN в пределах некоторого спектра концентраций cN во всех клетках, а их разнообразные регуляторные механизмы обеспечивают интеграцию в многочисленные пути передачи сигналов и перекрестную связь с ними. Конкретные PDE нацеливаются в отдельные компартменты в пределах клеток, где они контролируют уровень cN и формируют микросреду для множества

сигналом cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651–690).

Исходя из субстратной специфичности, семейства PDE можно разделить на три группы: 1) cAMP-специфические PDE, которые предусматривают PDE4, PDE7 и PDE8, 2) cGMP-селективные ферменты, PDE5 и PDE9, и 3) двухсубстратные PDE, PDE1, PDE2, PDE3, а также PDE10 и PDE11.

Ранее обозначаемая как кальмодулин-стимулируемая PDE (CaM-PDE), PDE1 является уникальной тем, что она регулируется зависимым от Ca^{2+} образом с помощью кальмодулина (CaM, Ca^{2+} -связывающий белок массой 16 кДа) в комплексе с четырьмя Ca^{2+} (обзор см. в Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol Rev* 2011, 91: 651-690). Таким образом, PDE1 представляет вызывающую интерес регуляторную связь между циклическими нуклеотидами и внутриклеточным Ca^{2+} . Семейство PDE1 кодируется тремя генами: PDE1A (картированный на хромосоме человека 2q32), PDE1B (положение на хромосоме человека, hcl: 12q13) и PDE1C (hcl: 7p14.3). Они имеют альтернативные промоторы и за счет альтернативного сплайсинга образуют множество белков, которые отличаются своими регуляторными свойствами, значениями сродства к субстрату, специфическими видами активности, константами активации CaM, распределением в тканях и значениями молекулярной массы. У человека идентифицировано более 10 изоформ. Их значения молекулярной массы варьируют от 58 до 86 кДа на мономер. N-концевой регуляторный домен содержит два Ca^{2+} /CaM связывающих домена и два сайта фосфорилирования, и различные варианты, полученные в результате сплайсинга, имеют различные варианты N-концевого домена, который может давать белки с различными аминокислотными последовательностями, имеющими различные биохимические функции. PDE1 представляет собой двухсубстратную PDE, при этом подтип PDE1C характеризуется одинаковой активностью в отношении cAMP и cGMP ($K_m \approx 1\text{--}3\text{ мкМ}$), в то время как подтипы PDE1A и PDE1B характеризуются предпочтением в отношении cGMP (K_m для cGMP $\approx 1\text{--}3\text{ мкМ}$, а для cAMP $\approx 10\text{--}30\text{ мкМ}$).

Большие количества подтипов PDE1 отмечены в головном мозге, и они локализованы, главным образом, в полосатом теле (PDE1B), гиппокампе (PDE1A) и коре больших полушарий (PDE1A), и такая локализация является консервативной для разных видов (Amy Bernard et al. *Neuron* 2012, 73, 1083–1099). В коре больших полушарий

PDE1A присутствует главным образом в глубоких слоях 5 и 6 коры больших полушарий (выходные слои), и ее используют в качестве специфического маркера для глубоких слоев коры больших полушарий. Ингибиторы PDE1 повышают уровни вторичных мессенджеров cN, что приводит к повышенной возбудимости нейронов.

Таким образом, PDE1 представляет собой терапевтическую мишень для регуляции внутриклеточных путей передачи сигналов, преимущественно в нервной системе, а ингибиторы PDE1 могут повышать уровни вторичных мессенджеров cAMP/cGMP, что приводит к модуляции процессов в нейронах и к экспрессии генов, связанных с нейрональной пластичностью, нейротрофических факторов и нейропротекторных молекул. Такие свойства повышения нейрональной пластичности вместе с модуляцией синаптической передачи делают ингибиторы PDE1 хорошими кандидатами в качестве терапевтических средств при множестве неврологических и психических патологических состояний. Оценка ингибиторов PDE1 на животных моделях (обзор см., например, в Blokland et al. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (2012), 22(4), 349-354; и Medina, A. E. *Frontiers in Neuropharmacology* (2011), 5(Feb.), 21) свидетельствовала о потенциале для терапевтического применения ингибиторов PDE1 при неврологических заболеваниях, таких как, например, болезни Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона, и при психических расстройствах, таких как, например, синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), и синдром беспокойных ног. Также были представлены заявки на патент, в которых заявлялось, что ингибиторы PDE1 являются применимыми при заболеваниях, которые могут облегчаться путем усиления передачи сигнала с участием прогестерона, таких как половая дисфункция у женщин (например, WO 2008/070095).

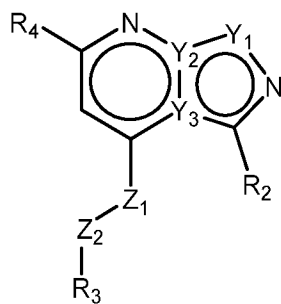
Были идентифицированы различные химические структуры с ингибирующей активностью PDE1. Например, в WO 2016/055618 раскрыты триазолопиразионы в качестве ингибиторов PDE1; в WO 2016/042775, US 2016/0083391 и US 2016/0083400 раскрыты трициклические лактамы в качестве ингибиторов PDE1; в WO 2016/147659 и WO 2016/170064 раскрыты имидазотриазиноны в качестве ингибиторов PDE1; и в WO 2016/174188 раскрыты имидазотриазиноны в качестве ингибиторов PDE1.

Современные средства для лечения нейродегенеративных и/или психических расстройств не являются эффективными для всех пациентов. Следовательно, остается потребность в альтернативных способах лечения таких заболеваний и для данной цели ингибиторы PDE1 могут быть хорошей альтернативой. В настоящем изобретении раскрыты новые пиразоло[3,4-b]пиридины и имидазо[1,5-b]пиридазины с ингибирующей PDE1 активностью и хорошими физико-химическими свойствами в качестве ингибиторов PDE1.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ферменты PDE1 экспрессируются в центральной нервной системе (CNS), что делает это семейство генов перспективным источником новых мишеней для лечения психических и нейродегенеративных расстройств.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I),



(I),

где

Z1 выбран из NH, CH₂, O и S;

Z2 выбран из NH, CH₂, O и S;

при условии, что по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой CH₂;

R1 выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и насыщенного моноциклического C₃₋₄циклоалкила, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и насыщенный моноциклический C₃₋₄циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R2 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁₋₆алкила, насыщенного моноциклического C₃₋₆циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, все из которых могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R3 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R4 представляет собой пиридинон, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; или

R4 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или

разветвленный C₁-алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Ссылка на соединения, охватываемые настоящим изобретением, включает свободное основание и фармацевтически приемлемые соли соединений, такие как соли присоединения кислоты соединений, рацемические смеси соединений или соответствующий энантиомер и/или оптический изомер соединений, для которых это является применимым, и полиморфные и аморфные формы соединений согласно настоящему изобретению и фармацевтически приемлемых солей указанных соединений, а также таутомерные формы соединений, для которых это является применимым. Кроме того, соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли потенциально могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Настоящим изобретением охватываются как сольватированные, так и несольватированные формы соединений и их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению согласно формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или в лечении психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение согласно формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько из фармацевтически приемлемых носителей и/или вспомогательных веществ.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению соединения согласно формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Ферменты PDE1

Семейство изозимов PDE1 предусматривает многочисленные изоформы PDE1, образованные как варианты, полученные в результате сплайсинга. Оно предусматривает три подтипа, PDE1A, PDE1B и PDE1C, которые дополнительно подразделяются на различные изоформы. В контексте настоящего изобретения PDE1 и ферменты PDE1 являются синонимами и относятся к ферментам PDE1A, PDE1B и PDE1C, а также к их изоформам, если не указано иное.

Ингибиторы PDE1

В контексте настоящего изобретения соединение считается ингибитором PDE1, если количество, необходимое для достижения уровня IC₅₀ в отношении любой из трех изоформ PDE1, составляет 10 микромоль/литр или меньше, например меньше 9 микромоль/литр, например 8 микромоль/литр или меньше, например

7 микромоль/литр или меньше, например 6 микромоль/литр или меньше, например 5 микромоль/литр или меньше, например 4 микромоль/литр или меньше, например 3 микромоль/литр или меньше. Для предпочтительных соединений по настоящему изобретению необходимое количество ингибитора PDE1, необходимое для достижения уровня IC₅₀, составляет 2 микромоль/литр или меньше, например 1 микромоль/литр или меньше, в частности 500 нМ или меньше.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению проявляют селективность в отношении изоформы PDE1B, что означает, что указанные соединения являются более сильными в качестве ингибиторов PDE1B, чем в качестве ингибиторов PDE1A и/или PDE1C. В предпочтительных вариантах осуществления указанные соединения являются по меньшей мере в два раза сильнее, в три раза сильнее, в четыре раза сильнее, в пять раз сильнее или в десять раз сильнее в качестве ингибиторов PDE1B, чем в качестве ингибиторов PDE1A и/или PDE1C. В более предпочтительных вариантах осуществления указанные соединения являются по меньшей мере в пятнадцать раз сильнее или в двадцать раз сильнее в качестве ингибиторов PDE1B, чем в качестве ингибиторов PDE1A и/или PDE1C. В предпочтительных вариантах осуществления, необходимое количество ингибитора PDE1, необходимое для достижения уровня IC₅₀ в отношении PDE1B, составляет 400 нМ или меньше, например 300 нМ или меньше, 200 нМ или меньше, 100 нМ или меньше, или 50 нМ или меньше, например 25 нМ или меньше. Селективность в отношении изоформы PDE1B может предотвратить потенциально нежелательные эффекты, ассоциированные с ингибированием PDE1A и/или PDE1C.

Заместители

В контексте настоящего изобретения "необязательно замещенный" означает, что указанный фрагмент может быть замещен или может не быть замещен, и если он замещен, то содержит один, два или три заместителя. Подразумевается, что, если заместители не указаны для "необязательно замещенного" фрагмента, то положение занято атомом водорода.

Используемые в контексте настоящего изобретения термины "галогено" и "галоген" используются взаимозаменяемо и относится к фтору, хлору, бром или йоду. В предпочтительном варианте осуществления "галоген" относится к фтору.

Приведенный диапазон может взаимозаменяемо обозначаться с помощью "-" (тире) или слов "от ... до", например термин "C₁₋₄алкил" эквивалентен "алкил с от C₁ до C₄".

Термины "C₁₋₃алкил", "C₁₋₄алкил", "C₁₋₅алкил" и "C₁₋₆алкил" относятся к линейному (т. е. неразветвленному) или разветвленному насыщенному углеводороду, имеющему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода. Примеры таких групп включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, н-гексил.

Термин "C₁₋₄алкокси" относится к фрагменту формулы –OR', где R' означает C₁₋₄алкил, определенный выше.

Термин "насыщенный моноциклический C₃₋₆циклоалкил" относится к циклопропилу, циклобутилу, цикlopентилу и циклогексилу. C₃₋₄циклоалкил относится к циклопропилу и циклобутилу.

Термин "5-членный гетероарил" относится к 5-членному ароматическому моноциклическому кольцу, содержащему от 1 до 4 атомов углерода и один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы. Примеры включают без ограничения пиразолил, имидазолил, оксазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиазолил, тиофенил, изоксазолил и тиадиазолил.

Термин "6-членный гетероарил" относится к 6-членному ароматическому моноциклическому кольцу, содержащему от 1 до 5 атомов углерода и один или несколько атомов азота. Особенно следует отметить пиридил, пиримидинил, пиразинил и пиридазинил.

Термин "9-членный бициклический гетероарил" относится к фрагменту, состоящему из 6-членного ароматического кольца и 5-членного ароматического кольца, слитых вместе с получением 9-членного бициклического ароматического фрагмента. 9-членный бициклический гетероарил состоит из атома углерода и одного или нескольких гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы. Особенно следует отметить бензоксазол, имидазо[1,5-а]пиридин и имидазо[1,2-а]пиридин.

Изомерные и таутомерные формы

В случаях, если соединения согласно настоящему изобретению содержат один или несколько хиральных центров, то ссылка на любое из соединений будет, если не

указано иное, охватывать энантимерно или диастеремерно чистое соединение, а также смеси энантиомеров или диастереомеров в любом соотношении.

В случаях, если соединение с хиральным центром обозначено префиксом (-) или (+), то понятно, что указанное соединение может быть либо S-энантиомером, либо R-энантиомером. Т. е. соединение с префиксом (-) может быть либо S-энантиомером, либо R-энантиомером, и соединение с префиксом (+) может быть либо S-энантиомером, либо R-энантиомером. В случае, если оба энантиомера, как (-), так и (+), соединения были приведены в качестве примера для соединения, то следовательно один представляет собой S-энантиомер, а другой представляет собой R-энантиомер. Следовательно, если, например, можно определить, что соединение, представляющее собой пример 47, является R-энантиомером, то соединение, представляющее собой пример 48, будет являться S-энантиомером, и наоборот.

Абсолютную стереохимию соединения по настоящему изобретению можно определить с помощью рентгеновской кристаллографии или колебательного кругового дихроизма.

Кроме того, некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в разных таутомерных формах, и предполагается, что любые таутомерные формы, которые могут образовывать данные соединения, охватываются объемом настоящего изобретения.

Фармацевтически приемлемые соли

Соединения по настоящему изобретению, как правило, применяют в виде свободного вещества или в виде их фармацевтически приемлемой соли. Если соединение формулы (I) содержит свободное основание, то такие соли получают общепринятым способом путем обработки раствора или суспензии свободного основания формулы (I) с помощью молярного эквивалента фармацевтически приемлемой кислоты. Ниже описаны типичные примеры подходящих органических и неорганических кислот.

Фармацевтически приемлемые соли в контексте настоящего изобретения предназначены для обозначения нетоксичных, т. е. физиологически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемые соли" предусматривает соли, образованные неорганическими и/или органическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, азотистая кислота, серная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, молочная кислота,

малеиновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глутаминовая кислота, пироглутаминовая кислота, салициловая кислота, сахарин и сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота. Некоторые из перечисленных выше кислот представляют собой двух- или трехосновные кислоты, т. е. кислоты, содержащие два или три кислотных атома водорода, такие как фосфорная кислота, серная кислота, фумаровая кислота и малеиновая кислота.

Дополнительные примеры пригодных кислот для образования фармацевтически приемлемых солей можно найти, например, в Stahl and Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008.

Терапевтически эффективное количество

В контексте настоящего изобретения термин "терапевтически эффективное количество" соединения означает количество, достаточное для излечения, облегчения, остановки, частичной остановки, устранения или задержки клинических проявлений данного заболевания и его осложнений при терапевтическом вмешательстве, предусматривающем введение указанного соединения. Количество, достаточное для осуществления этого, определяется как "терапевтически эффективное количество". Эффективные количества для каждой цели будут зависеть от тяжести заболевания или повреждения, а также от веса и общего состояния субъекта. Следует понимать, что определение соответствующей дозы можно обеспечить с применением общепринятых экспериментов, путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, это все находится в пределах компетенции специалиста, представляющего собой квалифицированного врача.

Лечение и осуществление лечения

В контексте настоящего изобретения "лечение" или "осуществление лечения" предназначено для обозначения ведения пациента и ухода за ним с целью облегчения, остановки, частичной остановки, устранения или задержки развития клинического проявления заболевания. Пациентом, подлежащим лечению, предпочтительно является млекопитающее, в частности человек.

Комбинации

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) предназначено для применения в качестве используемого самостоятельно терапевтического средства в виде единственного активного соединения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) можно применять в комбинации со вторым соединением, где указанное второе соединение выбрано из следующего: соединение, применимое в активной или пассивной иммунотерапии в отношении тау-белка, соединение, применимое в активной или пассивной иммунотерапии в отношении Аβ-пептида, антагонист NMDA-рецептора, ингибитор ацетилхолинэстеразы, ингибитор BACE, антагонист рецептора 5-HT₆, противоэпилептическое средство, противовоспалительное лекарственное средство или моноклональное антитело к А-бета N3-pGlu.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы (I) можно применять в комбинации со вторым соединением, где указанное второе соединение представляет собой соединение, которое применимо в лечении психического расстройства.

Термины "комбинированное применение", "в комбинации с" и "комбинация" и т. п., применяемые в данном документе в контексте способа по настоящему изобретению, предусматривающему комбинированное введение терапевтически эффективных количеств соединения формулы (I) и другого фармацевтически активного соединения, подразумевают введение соединения формулы (I) одновременно или последовательно в любом порядке вместе с указанным вторым соединением.

Два соединения можно вводить одновременно или с временным промежутком между введениями двух соединений. Два соединения можно вводить либо как часть одних и тех же фармацевтических состава или композиции, либо в виде отдельных фармацевтических составов или композиций. Два соединения можно вводить в один и тот же день или в различные дни. Их можно вводить с помощью одного и того же пути введения, такого как, например, путем перорального введения, путем введения препарата-депо, путем внутримышечной инъекции или внутривенной инъекции, или с помощью различных путей, где одно соединение, например, вводят перорально или помещают в виде препарата-депо, а другое соединение, например, вводят инъекцией. Два соединения можно вводить в соответствии с одними и теми же схемой или интервалом дозирования, как например: один раз или два раза в сутки, один раз в неделю или один

раз в месяц, или в соответствии с разными схемами дозирования, например, где одно вводят один раз в сутки, а другое вводят два раза в сутки, или раз в неделю, или раз в месяц.

В некоторых случаях пациент, подлежащий лечению, уже может проходить лечение с помощью одного или нескольких из указанного второго соединения, когда начинают лечение с помощью соединения формулы (I). В других случаях пациент может уже проходить лечение с помощью соединения формулы (I), когда начинают лечение с помощью одного или нескольких из указанного второго соединения. В других случаях лечение с помощью соединения формулы (I) и лечение с помощью одного или нескольких из указанного второго соединения начинают одновременно.

Соединения для комбинированного лечения

В контексте настоящего изобретения соединения, подлежащие применению в комбинации с соединением формулы (I) в лечении нейродегенеративного расстройства, выбраны, например, из соединения, применимого в активной или пассивной иммунотерапии в отношении тау-белка, соединения, применимого в активной или пассивной иммунотерапии в отношении A β -пептида, антагониста NMDA-рецептора, ингибитора ацетилхолинэстеразы, ингибитора BACE, антагониста рецептора 5-HT $_6$, противоэпилептического средства, противовоспалительного лекарственного средства или моноклонального антитела к A-бета N3-pGlu.

В контексте настоящего изобретения соединения, подлежащие применению в комбинации с соединением формулы (I) в лечении психического и/или когнитивного расстройства, представляют собой соединение с фармакологической активностью, выбранной из одного или нескольких следующих механизмов: антагонист/обратный агонист/отрицательный модулятор/частичный агонист/ингибитор одной или нескольких мишеней, представляющих собой допаминовый рецептор D1, допаминовый рецептор D2, допаминовый рецептор D3, фосфодиэстеразу PDE10, серотониновый рецептор 5-HT $_2$ A, серотониновый рецептор 5-HT $_6$ и транспортер глицина GlyT1; или агонист/положительный модулятор/частичный агонист одной или нескольких мишеней, представляющих собой KCNQ-каналы, NMDA-рецептор, AMPA-рецептор и никотиновый альфа-7-рецептор. Примеры таких соединений включают клозапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, zipрасидон, арипипразол, брекспипразол, азенапин, галоперидол, илоперидон, луразидон,

хлорпромазин, блонансерин, перфеназин, левомепромазин, сульпирид, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол и карипразин.

Пути введения

Фармацевтические композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению либо в виде единственного активного соединения, либо в комбинации со вторым соединением, определенным выше, могут быть, в частности, составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, трансбуккальный, сублингвальный, трансдермальный и парентеральный (например, подкожный, внутримышечный и внутривенный) пути, при этом пероральный путь является предпочтительным.

Следует принять во внимание, что путь будет зависеть от общего состояния и возраста субъекта, подлежащего лечению, природы состояния, подлежащего лечению, и активного ингредиента.

Фармацевтические составы и вспомогательные вещества

Далее, термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к фармацевтическим вспомогательным веществам, в том числе без ограничения наполнителям, средствам против прилипания, связующим, покрытиям, красителям, разрыхлителям, ароматизаторам, веществам, улучшающим скольжение, смазывающим средствам, консервантам, сорбентам, подсластителям, растворителям, средам-носителям и вспомогательным средствам.

В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), такое как одно из примеров соединений, раскрытых в экспериментальном разделе в данном документе. В настоящем изобретении также предусмотрен способ получения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I). Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением можно составлять с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в соответствии с традиционными методиками, такими как раскрытые в Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22th edition (2012), Edited by Allen, Loyd V., Jr.

Фармацевтические композиции для перорального введения предусматривают твердые пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошки и гранулы; и жидкие пероральные лекарственные формы, такие как растворы, эмульсии,

суспензии и сиропы, а также порошки и гранулы для растворения или суспендирования в подходящей жидкости.

Твердые пероральные лекарственные формы могут быть представлены в виде отдельных единиц (например, таблеток или твердых или мягких капсул), при этом каждая содержит предварительно определенное количество активного ингредиента и, предпочтительно, одно или несколько подходящих вспомогательных веществ. При необходимости, твердые лекарственные формы можно получать с покрытиями, такими как энтеросолюбильные покрытия, или их можно составлять так, чтобы обеспечивать модифицированное высвобождение активного ингредиента, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение, в соответствии со способами, хорошо известными из уровня техники. При необходимости, твердая лекарственная форма может представлять собой лекарственную форму, распадающуюся под действием слюны, такую как, например, используемая в полости рта таблетка.

Примеры вспомогательных веществ, пригодных для твердого состава для перорального применения, включают без ограничения микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, лактозу, маннит, повидон, кроскармеллозу натрия, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, пектин, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие алкиловые простые эфиры целлюлозы. Аналогично, твердый состав может содержать вспомогательные вещества для составов с замедленным или пролонгированным высвобождением, известные в уровне техники, такие как глицерилмоностеарат и гипромеллоза. Если для перорального введения применяют твердый материал, то состав можно получать, например, путем смешивания активного ингредиента с твердыми вспомогательными веществами, а затем прессования смеси в стандартной таблетующей машине; или состав, например, в форме порошка, гранул или минитаблеток, может быть помещен, например, в твердую капсулу. Количество твердого вспомогательного вещества будет существенно изменяться, но будет, как правило, находиться в диапазоне от приблизительно 25 мг до приблизительно 1 г на стандартную дозу.

Жидкие пероральные лекарственные формы могут быть представлены, например, в виде настоек, сиропов, капель для перорального применения или заполненных жидкостью капсул. Жидкие пероральные лекарственные формы также могут быть представлены в виде порошков для получения раствора или суспензии в водной или

неводной жидкости. Примеры вспомогательных веществ, пригодных для жидкого состава для перорального применения, включают без ограничения этанол, пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоли, полуксамеры, сорбит, полисорбат, моно- и диглицериды, циклодекстрины, кокосовое масло, пальмовое масло и воду. Жидкие пероральные лекарственные формы можно получать, например, путем растворения или суспендирования активного ингредиента в водной или неводной жидкости или путем включения активного ингредиента в жидкую эмульсию типа масло-в-воде или вода-в-масле.

В твердых и жидких составах для перорального применения можно применять дополнительные вспомогательные вещества, такие как красители, вкусоароматические вещества и консерванты и т. д.

Фармацевтические композиции для парентерального введения предусматривают стерильные водные и неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии для инъекции или вливания, концентраты для инъекции или вливания, а также стерильные порошки, подлежащие ресуспендированию в стерильных растворах или дисперсиях для инъекции или вливания перед применением. Примеры вспомогательных веществ, пригодных для состава для парентерального применения, включают без ограничения воду, кокосовое масло, пальмовое масло и растворы циклодекстринов. Если необходимо, водные составы следует подходящим образом забуферить и придать им изотоничность с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы.

Другие типы фармацевтических композиций включают суппозитории, средства для ингаляции, кремы, гели, кожные пластыри, имплантаты и составы для трансбуккального или подъязычного введения.

Необходимо, чтобы вспомогательные вещества, применяемые для любого фармацевтического состава, соответствовали заданному пути введения и были совместимы с активными ингредиентами.

Дозы

В одном варианте осуществления соединение согласно настоящему изобретению вводят в количестве от приблизительно 0,001 мг/кг веса тела до приблизительно 100 мг/кг веса тела в день. В частности, ежедневные дозы могут быть в диапазоне от 0,01 мг/кг веса тела до приблизительно 50 мг/кг веса тела в день. Точные дозы будут зависеть от частоты и способа введения, пола, возраста, веса и общего состояния

подлежащего лечению субъекта, природы и тяжести подлежащего лечению состояния, любых сопутствующих подлежащих лечению заболеваний, предполагаемого эффекта от лечения, а также других факторов, известных специалистам в данной области.

Типичная доза для перорального введения взрослым будет находиться в диапазоне 0,1-1000 мг/день соединения согласно настоящему изобретению, например 1-500 мг/день, например 1-100 мг/день или 1-50 мг/день. Для удобства соединения по настоящему изобретению вводят в единичной лекарственной форме, содержащей указанные соединения в количестве от приблизительно 0,1 до 500 мг, например 10 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг или 250 мг, соединения согласно настоящему изобретению.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Авторы настоящего изобретения идентифицировали соединения, которые являются ингибиторами PDE1 и в силу этого являются пригодными для лечения нейродегенеративных и психических расстройств. В настоящем изобретении, таким образом, предусмотрены соединения формулы (I), которые являются эффективными в ингибировании PDE1, для применения в качестве лекарственного препарата в лечении млекопитающего, предпочтительно человека.

В настоящем изобретении предусмотрены соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, а также фармацевтическая композиция, содержащая такое соединение, для применения в лечении заболевания головного мозга, которое может представлять собой нейродегенеративное расстройство или психическое расстройство. В предпочтительном варианте осуществления нейродегенеративное расстройство выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона. В другом предпочтительном варианте осуществления психическое расстройство выбрано из группы, состоящей из синдрома дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессии, тревожного состояния, нарколепсии, нарушения когнитивных функций и нарушения когнитивных функций, ассоциированного с шизофренией (CIAS). К другим расстройствам функционирования головного мозга может относиться, например, синдром беспокойных ног.

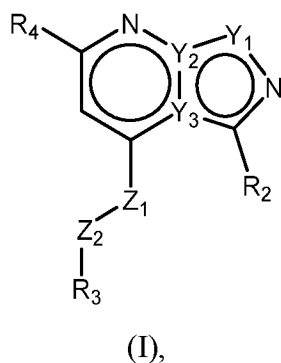
В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ лечения заболевания головного мозга, которое может представлять собой нейродегенеративное или психическое расстройство, при этом способ включает введение указанному млекопитающему фармацевтически эффективного количества соединения формулы (I)

или его фармацевтически приемлемой соли. Примеры нейродегенеративных расстройств, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I). Примеры психических расстройств, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессию, нарколепсию, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS). Другие расстройства функционирования головного мозга, подлежащие лечению, могут представлять собой, например, синдром беспокойных ног.

ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ НАСТОЯЩЕГО ИЗОБРЕТЕНИЯ

Далее, раскрыты варианты осуществления настоящего изобретения. Первый вариант осуществления обозначен E1, второй вариант осуществления обозначен E2 и так далее.

E1. Соединение формулы (I),



где

Y1 представляет собой N-R1, Y2 представляет собой C, и Y3 представляет собой C, или

Y1 представляет собой C-R1, Y2 представляет собой N, и Y3 представляет собой C;

Z1 выбран из NH, CH₂, O и S;

Z2 выбран из NH, CH₂, O и S;

при условии, что по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой CH₂;

R1 выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и насыщенного моноциклического C₃₋₄циклоалкила, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и насыщенный моноциклический C₃₋₄циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R2 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁₋₆алкила, насыщенного моноциклического C₃₋₆циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, все из которых могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R3 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

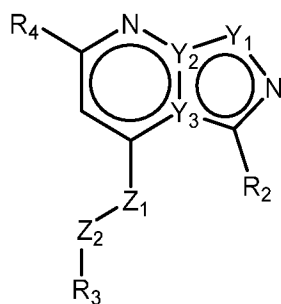
R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R4 представляет собой пиридинос, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; или

R4 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

E2. Соединение формулы (I) согласно варианту осуществления 1,



(I),

где

Y1 представляет собой N-R1, Y2 представляет собой C, и Y3 представляет собой C, или

Y1 представляет собой C-R1, Y2 представляет собой N, и Y3 представляет собой C;

Z1 выбран из NH, CH₂, O и S;

Z2 выбран из NH, CH₂, O и S;

при условии, что по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой CH₂;

R1 выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и насыщенного моноциклического C₃₋₄циклоалкила, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и насыщенный моноциклический C₃₋₄циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R2 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₆алкила, насыщенного моноциклического C₃-C₆циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, все из которых могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁-C₄алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁-C₄алкил и линейный или разветвленный C₁-C₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

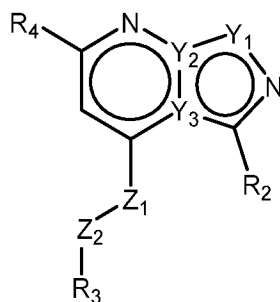
R4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁-C₄алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁-C₄алкил и линейный или разветвленный C₁-C₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁-C₄алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁-C₄алкил и линейный или разветвленный C₁-C₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R4 представляет собой пиридион, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁-C₄алкила, линейного или разветвленного C₁-C₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁-C₄алкил и линейный или разветвленный C₁-C₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

E3. Соединение формулы (I) согласно варианту осуществления 1,



(I),

где

Y1 представляет собой N-R1, Y2 представляет собой C, и Y3 представляет собой C, или

Y1 представляет собой C-R1, Y2 представляет собой N, и Y3 представляет собой C;

Z1 выбран из NH и CH₂;

Z2 выбран из NH и CH₂;

при условии, что по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой CH₂;

R1 выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и насыщенного моноциклического C₃₋₄циклоалкила, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и насыщенный моноциклический C₃₋₄циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R2 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁₋₆алкила, насыщенного моноциклического C₃₋₆циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, все из которых могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и

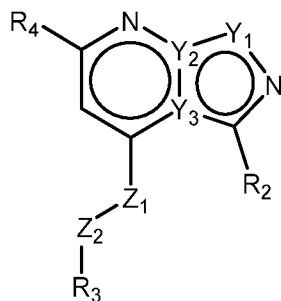
галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁-4алкил и линейный или разветвленный C₁-4алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R₄ представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁-4алкила, линейного или разветвленного C₁-4алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁-4алкил и линейный или разветвленный C₁-4алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R₄ представляет собой пиридион, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁-4алкила, линейного или разветвленного C₁-4алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁-4алкил и линейный или разветвленный C₁-4алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Е4. Соединение формулы (I) согласно варианту осуществления 1,



(I),

где

Y₁ представляет собой N-R₁, Y₂ представляет собой C, и Y₃ представляет собой C, или

Y₁ представляет собой C-R₁, Y₂ представляет собой N, и Y₃ представляет собой C;

Z₁ выбран из NH и CH₂;

Z₂ выбран из NH и CH₂;

при условии, что по меньшей мере один из Z₁ и Z₂ представляет собой CH₂;

R1 представляет собой водород или линейный или разветвленный C₁₋₄ алкил, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил может быть необязательно единожды, дважды или трижды замещен фтором;

R2 представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₄алкил, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил может быть необязательно единожды, дважды или трижды замещен фтором;

R3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси может быть необязательно единожды, дважды или трижды замещен фтором;

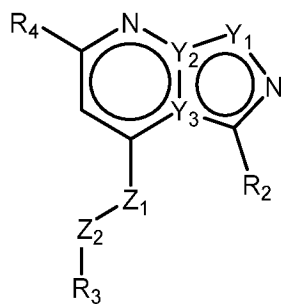
R4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси может быть необязательно единожды, дважды или трижды замещен фтором; или

R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси может быть необязательно единожды, дважды или трижды замещен фтором, или

R4 представляет собой пиридион, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси может быть необязательно единожды, дважды или трижды замещен фтором;

или его фармацевтически приемлемая соль.

E5. Соединение формулы (I) согласно варианту осуществления 1,



(I),

где

Y1 представляет собой N-R1, Y2 представляет собой C, и Y3 представляет собой C, или

Y1 представляет собой C-R1, Y2 представляет собой N, и Y3 представляет собой C;

Z1 выбран из NH и CH₂;

Z2 выбран из NH и CH₂;

при условии, что по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой CH₂;

R1 представляет собой водород или линейный или разветвленный C₁₋₄алкил;

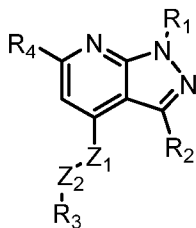
R2 представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆алкил;

R3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси;

R4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

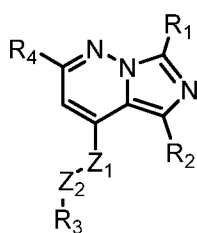
Е6. Соединение формулы (Ia) согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 4,



(Ia),

где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 1, или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 2, или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 3, или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 4; или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 5;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

E7. Соединение формулы (Ib) согласно любому из вариантов осуществления 1, 2, 3 или 4,



(Ib),

где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 1, или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 2, или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 3, или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 4; или
 где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в варианте осуществления 5;
 или его фармацевтически приемлемая соль.

E8. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-7, где термин "галоген" обозначает фтор.

E9. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-8, где Z1 представляет собой NH.

E10. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-9, где Z2 представляет собой CH₂.

E11. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-10, где Z1 представляет собой NH, и Z2 представляет собой CH₂.

E12. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-11, где R1 представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₄алкил.

E13. Соединение согласно варианту осуществления 12, где R1 представляет собой метил.

E14. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-13, где R2 представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆алкил.

E15. Соединение согласно варианту осуществления 14, где R2 выбран из изопропила и 1-метил-пропила.

E16. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где R3 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, все из которых могут быть необязательно замещены метилом.

E17. Соединение согласно варианту осуществления 16, где R3 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, где указанный 5-членный гетероарил замещен метилом.

E18. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где R3 представляет собой 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из метила, трифторметила и линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси.

E19. Соединение согласно варианту осуществления 18, где указанный 6-членный гетероарил выбран из пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила.

E20. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где R3 представляет собой пиридил, который замещен линейным или разветвленным C₁₋₄алкокси.

E21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где R3 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими метилами.

E22. Соединение согласно варианту осуществления 21, где указанный 9-членный бициклический гетероарил выбран из бензоксазола, имидазо[1,5-а]пиридина и имидазо[1,2-а]пиридина.

E23. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-21, где R4 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, все из которых могут быть необязательно замещены метилом.

E24. Соединение согласно варианту осуществления 23, где R4 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, где указанный 5-членный гетероарил замещен метилом.

E25. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-22, где R4 представляет собой 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен линейным или разветвленным C₁-алкокси.

E26. Соединение согласно варианту осуществления 25, где указанный 6-членный гетероарил выбран из пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила.

E27. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где R4 представляет собой пиридил, который замещен линейным или разветвленным C₁-алкокси.

E28. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где R4 представляет собой 2-этокси-3-пиридил.

E29. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами.

E30. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где R4 представляет собой пиридион, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами.

E31. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-23, где R4 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами.

E32. Соединение согласно варианту осуществления 31, где указанный 9-членный бициклический гетероарил выбран из бензоксазола, имидазо[1,5-а]пиридина и имидазо[1,2-а]пиридина.

E33. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где R3 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, все из которых могут быть необязательно замещены метилом; или

R3 представляет собой 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из метила, трифторметила или

линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси; где указанный 6-членный гетероарил выбран из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила; или

R3 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими метилами.

E34. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-15, где

R4 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, где указанный 5-членный гетероарил может быть необязательно замещен метилом; или

R4 представляет собой 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен линейным или разветвленным C₁₋₄алкокси; где указанный 6-членный гетероарил выбран из пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или

R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами; или

R4 представляет собой пиридинон, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами; или

R4 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами.

E35. Соединение согласно варианту осуществления 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

1. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

2. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилоксазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

3. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(1H-пиразол-3-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

4. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

5. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

6. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
7. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
8. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
9. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилоксазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
10. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1H-пиразол-3-ил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
11. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
12. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
13. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
14. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-*N*-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
15. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
16. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
17. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
18. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1H-пиразол-4-ил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
19. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
20. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилтетразол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
21. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

22. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
23. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтетразол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
24. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
25. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
26. 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
27. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
28. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилтиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
29. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
30. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(1*H*-пиразол-4-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
31. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
32. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
33. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
34. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
35. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
36. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(пиримидин-2-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
37. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

38. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
39. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(4-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
40. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(2-пиридилметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
41. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(6-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
42. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(6-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
43. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1,2,4-оксадиазол-3-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
44. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтриазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
45. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
46. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
47. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
48. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
49. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
50. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
51. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-(1*H*-пиразол-3-илметил)-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
52. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-(1*H*-пиразол-3-илметил)-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
53. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;

54. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
55. 3-изопропил-6-(2-метокси-3-пиридил)-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
56. 3-(3-изопропил-1-метил-4-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он;
57. 3-изопропил-6-(3-метоксипиразин-2-ил)-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
58. 3-изопропил-1-метил-6-(2-метил-3-тиенил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
59. 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилоксазол-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
60. 3-изопропил-1-метил-6-(4-метилтиазол-2-ил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
61. 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
62. 3-изопропил-1-метил-6-(5-метилтиазол-2-ил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
63. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-фенилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
64. 3-изопропил-6-(4-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
65. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-тиенил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
66. 6-(3-этоксипиридазин-4-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
67. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(3-пропоксипиридазин-4-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
68. 6-(3-этокси-4-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
69. 2-(3-этоксипиридазин-4-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;

70. 2-(3-этокси-4-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
71. 5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
72. 5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
73. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(2-фтор-3-пиридил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
74. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(2-пиридилметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
75. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(пиримидин-2-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
76. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(5-фторпиримидин-2-ил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
77. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-*N*-[(2-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
78. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-(имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
79. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
80. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
81. 2-(1,3-бензоксазол-7-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;

или фармацевтически приемлемой соли любого из этих соединений.

Е36. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение характеризуется значением IC₅₀ в отношении PDE1A, PDE1B или PDE1C, определенным, как описано в разделе "Анализ ингибирования PDE1", составляющим 10 микромоль/л или меньше, например 5 микромоль/л или меньше, например 4 микромоль/л или меньше, например 3 микромоль/л или меньше, например 2 микромоль/л или меньше, например 1 микромоль/л или меньше, например 500 нМ или меньше, например 400 нМ или

меньше, например 300 нМ или меньше, например 200 нМ или меньше, например 100 нМ или меньше.

Е37. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где указанное соединение характеризуется по меньшей мере в два раза более низким значением IC_{50} в отношении PDE1B, в три раза более низким значением IC_{50} в отношении PDE1B, в четыре раза более низким или в пять раз более низким значением IC_{50} в отношении PDE1B, чем значение IC_{50} в отношении PDE1A и/или значение IC_{50} в отношении PDE1C.

Е38. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

Е39. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

Е40. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.

Е41. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 40 для применения в лечении нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног.

Е42. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 40, где указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит второе соединение, при этом соединение, выбрано из соединения, примененного в активной или пассивной иммунотерапии в отношении тау-белка, соединения, примененного в активной или пассивной иммунотерапии в отношении A β -пептида, антагониста NMDA-рецептора, ингибитора ацетилхолинэстеразы, ингибитора BACE, антагониста рецептора 5-HT $_6$,

противоэпилептического средства, противовоспалительного лекарственного средства или моноклонального антитела к А-бета N3-pGlu.

Е43. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 42, где указанная композиция предназначена для применения в лечении нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона.

Е44. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 40, дополнительно содержащая второе соединение, при этом соединение является применимым в лечении психического расстройства.

Е45. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 44, где указанное второе соединение обладает фармакологической активностью, выбранной из одного или нескольких следующих механизмов: антагонист/обратный агонист/отрицательный модулятор/частичный агонист/ингибитор одной или нескольких мишеней, представляющих собой допаминовый рецептор D1, допаминовый рецептор D2, допаминовый рецептор D3, фосфодиэстеразу PDE10, серотониновый рецептор 5-HT_{2A}, серотониновый рецептор 5-HT₆ и транспортер глицина GlyT1; или агонист/положительный модулятор/частичный агонист одной или нескольких мишеней, представляющих собой KCNQ-каналы, NMDA-рецептор, AMPA-рецептор и никотиновый альфа-7-рецептор.

Е46. Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 44, где указанное второе соединение выбрано из перечня, содержащего клозапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, zipрасидон, арипипразол, брекспипразол, азенапин, галоперидол, илоперидон, луразидон, хлорпромазин, блонансерин, перфеназин, левомепромазин, сульпирид, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол и карипразин.

Е47. Фармацевтическая композиция согласно любому из вариантов осуществления 44-46, где указанная композиция предназначена для применения в лечении психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS).

Е48. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног.

Е49. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, где указанное соединение применяют в комбинации со вторым соединением, которое выбрано из соединения, примененного в активной или пассивной иммунотерапии в отношении тау-белка, соединения, примененного в активной или пассивной иммунотерапии в отношении Аβ-пептида, антагониста NMDA-рецептора, ингибитора ацетилхолинэстеразы, ингибитора BACE, антагониста рецептора 5-HT₆, противоэпилептического средства, противовоспалительного лекарственного средства или моноклонального антитела к А-бета N3-pGlu.

Е50. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), где указанное соединение применяют в комбинации со вторым соединением, которое является применимым в лечении психического расстройства.

Е51. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 50, где указанное второе соединение, которое является применимым в лечении психического расстройства, обладает фармакологической активностью, выбранной из одного или нескольких следующих механизмов: антагонист/обратный агонист/отрицательный модулятор/частичный агонист/ингибитор одной или нескольких мишеней, представляющих собой допаминовый рецептор D1, допаминовый рецептор D2, допаминовый рецептор D3,

фосфодиэстеразу PDE10, серотониновый рецептор 5-HT_{2A}, серотониновый рецептор 5-HT₆ и транспортер глицина GlyT1; или агонист/положительный модулятор/частичный агонист одной или нескольких мишеней, представляющих собой KCNQ-каналы, NMDA-рецептор, AMPA-рецептор и никотиновый альфа-7-рецептор.

E52. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль для применения в соответствии с вариантом осуществления 50, где указанное второе соединение, которое является применимым в лечении психического расстройства, выбрано из перечня, содержащего клозапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, zipрасидон, арипипразол, брекспипразол, азенапин, галоперидол, илоперидон, луразидон, хлорпромазин, блонансерин, перфеназин, левомепромазин, сульпирид, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол и карипразин.

E53. Способ лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног, при этом способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.

E54. Способ лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго соединения, которое выбрано из соединения, применимого в активной или пассивной иммунотерапии в отношении тау-белка, соединения, применимого в активной или пассивной иммунотерапии в отношении A β -пептида, антагониста NMDA-рецептора, ингибитора ацетилхолинэстеразы, ингибитора BACE, антагониста рецептора 5-HT₆, противосудорожного средства, противовоспалительного лекарственного средства или моноклонального антитела к A-бета N3-pGlu; пациенту, нуждающемуся в этом.

E55. Способ лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго соединения, которое является применимым в лечении психического расстройства; пациенту, нуждающемуся в этом.

E56. Способ согласно варианту осуществления 55, где указанное второе соединение, которое является применимым в лечении психического расстройства, обладает фармакологической активностью, выбранной из одного или нескольких следующих механизмов: антагонист/обратный агонист/отрицательный модулятор/частичный агонист/ингибитор одной или нескольких мишеней, представляющих собой допаминовый рецептор D1, допаминовый рецептор D2, допаминовый рецептор D3, фосфодиэстеразу PDE10, серотониновый рецептор 5-HT_{2A}, серотониновый рецептор 5-HT₆ и транспортер глицина GlyT1; или агонист/положительный модулятор/частичный агонист одной или нескольких мишеней, представляющих собой KCNQ-каналы, NMDA-рецептор, AMPA-рецептор и никотиновый альфа-7-рецептор.

E57. Способ согласно варианту осуществления 55, где указанное второе соединение, которое является применимым в лечении психического расстройства, выбрано из перечня, содержащего клозапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, zipрасидон, арипипразол, брекспипразол, азенапин, галоперидол, илоперидон, луразидон, хлорпромазин, блонансерин, перфеназин, левомепромазин, сульпирид, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол и карипразин.

E58. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное

с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног.

Е59. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, где указанный лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации со вторым соединением, которое выбрано из соединения, применимого в активной или пассивной иммунотерапии в отношении тау-белка, соединения, применимого в активной или пассивной иммунотерапии в отношении А β -пептида, антагониста NMDA-рецептора, ингибитора ацетилхолинэстеразы, ингибитора BACE, антагониста рецептора 5-HT₆, противоэпилептического средства, противовоспалительного лекарственного средства или моноклонального антитела к А-бета N3-pGlu.

Е60. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-37 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), где указанный лекарственный препарат предназначен для применения в комбинации со вторым соединением, которое является применимым в лечении психического расстройства.

Е61. Применение в соответствии с вариантом осуществления 60, где указанное второе соединение, которое является применимым в лечении психического расстройства, обладает фармакологической активностью, выбранной из одного или нескольких следующих механизмов: антагонист/обратный агонист/отрицательный модулятор/частичный агонист/ингибитор одной или нескольких мишеней, представляющих собой допаминовый рецептор D₁, допаминовый рецептор D₂, допаминовый рецептор D₃, фосфодиэстеразу PDE10, серотониновый рецептор 5-HT_{2A}, серотониновый рецептор 5-HT₆ и транспортер глицина GlyT1; или агонист/положительный модулятор/частичный агонист одной или нескольких мишеней, представляющих собой KCNQ-каналы, NMDA-рецептор, AMPA-рецептор и никотиновый альфа-7-рецептор.

Е62. Применение согласно варианту осуществления 61, где указанное второе соединение, которое является применимым в лечении психического расстройства, выбрано из перечня, содержащего клозапин, рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, амисульприд, zipрасидон, арипипразол, брекспипразол, азенапин, галоперидол, илоперидон, луразидон, хлорпромазин, блонансерин, перфеназин, левомепромазин, сульпирид, флуфеназин, зуклопентиксол, флупентиксол и карипразин.

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте и в той же степени, как если бы было указано, что каждая ссылка индивидуально и конкретно включена посредством ссылки и приведена во всей своей полноте (в максимальной степени, допускаемой законом).

Заголовки и подзаголовки применяются в данном документе исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как ограничивающие настоящее изобретение каким-либо образом.

Использование всевозможных примеров или типичной фразы (в том числе "так, например", "например", "к примеру" и "собственно") в данном описании предназначено исключительно для лучшего освещения настоящего изобретения и не является ограничением объема настоящего изобретения, если не указано иное.

Цитирование и включение патентных документов в данный документ служит исключительно для удобства и не отражает какую-либо оценку значимости, патентоспособности и/или юридической силы таких патентных документов.

Настоящее изобретение предусматривает все модификации и эквиваленты объекта, изложенного в прилагаемой к данному документу формуле изобретения согласно действующему законодательству.

СОЕДИНЕНИЯ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Таблица 1. Соединения по настоящему изобретению

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
1	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метилимидазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	7,2	0,71	12
2	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(2-метилоксазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	81	15	99
3	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -(1H-пиразол-3-илметил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	56	4,3	58
4	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	11	0,34	13
5	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	8,9	1,1	19
6	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	14	1,2	20
7	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил- <i>N</i> -[(2-метокси-4-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	14	2,6	18
8	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилимидазол-4-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	2,4	0,22	2,6
9	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(2-метилоксазол-4-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	30	4,3	29

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
10	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -(1H-пиразол-3-илметил)имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	15	1,6	13
11	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	2	0,28	2,6
12	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	3,6	0,35	4
13	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	4,1	0,31	2,7
14	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил- <i>N</i> -[(5-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	6,2	1,5	5,1
15	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил- <i>N</i> -[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	7,3	1,7	9
16	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(2-метилоксазол-5-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	19	2,8	16
17	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(2-метилтиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	6,1	1,5	5,7
18	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -(1H-пиразол-4-илметил)имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	33	5,7	16

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
19	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	44	5,8	56
20	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(2-метилтетразол-5-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	16	2,8	30
21	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	30	5,3	36
22	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	17	1,8	16
23	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(2-метилтетразол-5-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	5,4	0,77	4,7
24	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	14	1,8	13
25	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил- <i>N</i> -[(5-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	16	6,3	18
26	6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -((2-метил-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	110	18	75
27	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(2-метилоксазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	53	10	60

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
28	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(2-метилтиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	14	4,4	13
29	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метилтриазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	18	1,6	33
30	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-4-илметил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	85	16	76
31	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	110	16	110
32	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	82	7,8	63
33	3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	3,4	0,42	5,2
34	3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	2,7	0,29	3,8
35	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	200	25	180
36	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -(пиримидин-2-илметил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	50	4	77

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
37	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил- <i>N</i> -[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	120	27	46
38	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	180	33	180
39	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил- <i>N</i> -[(4-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	27	3,4	25
40	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -(2-пиридилметил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	68	8,9	82
41	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил- <i>N</i> -[(6-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	440	110	560
42	6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(6-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	180	20	200
43	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -(1,2,4-оксадиазол-3-илметил)имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	40	5,8	34
44	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(2-метилтриазол-4-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	38	5,1	24

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
45	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	42	7,8	37
46	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	21	4,1	14
47	(-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	44	7,5	32
48	(+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	5,8	0,64	4,9
49	(-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	14	1,4	7,6
50	(+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	5,6	0,53	2,4
51	(+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-3-илметил)-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	57	4,3	31
52	(-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -пиразол-3-илметил)-5-[1-	12	0,65	6,1

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
	метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин			
53	(+)-2-(2-этоксипиридил)- <i>N</i> -[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	62	12	11
54	(-)-2-(2-этоксипиридил)- <i>N</i> -[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	9,6	1,8	4,4
55	3-изопропил-6-(2-метокси-3-пиридил)-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пирозоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	130	30	45
56	3-(3-изопропил-1-метил-4-(((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-1 <i>H</i> -пирозоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)-1-метилпиридин-2(1 <i>H</i>)-он	290	52	480
57	3-изопропил-6-(3-метоксипиразин-2-ил)-1-метил- <i>N</i> -((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1 <i>H</i> -пирозоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	91	22	6,5
58	3-изопропил-1-метил-6-(2-метил-3-тиенил)- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пирозоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	29	4,6	31
59	3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилоксазол-2-ил)-1 <i>H</i> -пирозоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	99	14	67

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
60	3-изопропил-1-метил-6-(4-метилтиазол-2-ил)- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	48	8,8	74
61	3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	32	4,6	46
62	3-изопропил-1-метил-6-(5-метилтиазол-2-ил)- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	280	170	150
63	3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-фенил-пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	83	21	36
64	3-изопропил-6-(4-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	66	13	2,9
65	3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-тиенил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	31	5,1	46
66	6-(3-этоксипиридазин-4-ил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	27	3,7	39
67	3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(3-пропоксипиридазин-4-ил)пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	7,8	2,7	19
68	6-(3-этокси-4-пиридил)-3-изопропил-1-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4- <i>b</i>]пиридин-4-амин	58	5,5	59

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
69	2-(3-этоксипиридазин-4-ил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	24	5,2	25
70	2-(3-этокси-4-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	21	6,3	28
71	5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	3,3	1	7
72	5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	1,4	0,27	1,1
73	2-(2-этокси-3-пиридил)- <i>N</i> -[(2-фтор-3-пиридил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	33	3,6	29
74	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -(2-пиридилметил)имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	180	27	190
75	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил- <i>N</i> -(пиримидин-2-илметил)имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	11	0,13	24
76	2-(2-этокси-3-пиридил)- <i>N</i> -[(5-фторпиримидин-2-ил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	89	17	110
77	2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил- <i>N</i> -[(2-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	48	9	48

Пример	Соединение	PDE1A , IC ₅₀ (нМ)	PDE1B , IC ₅₀ (нМ)	PDE1C , IC ₅₀ (нМ)
78	2-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-(имидазо[1,5-а]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	61	5,5	39
79	2-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	35	28	19
80	2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-N-[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	74	15	72
81	2-(1,3-бензоксазол-7-ил)-5-изопропил-7-метил-N-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5- <i>b</i>]пиридазин-4-амин	3,8	0,29	2,5

В таблице 1 перечислены значения IC₅₀ для ингибирования PDE1 соединениями по настоящему изобретению. Значение IC₅₀ относится к концентрации (нМ) соединения, требуемой для достижения 50%-го ингибирования фермента PDE1 при заданной концентрации субстрата. Анализ в отношении PDE1 описан в экспериментальном разделе.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

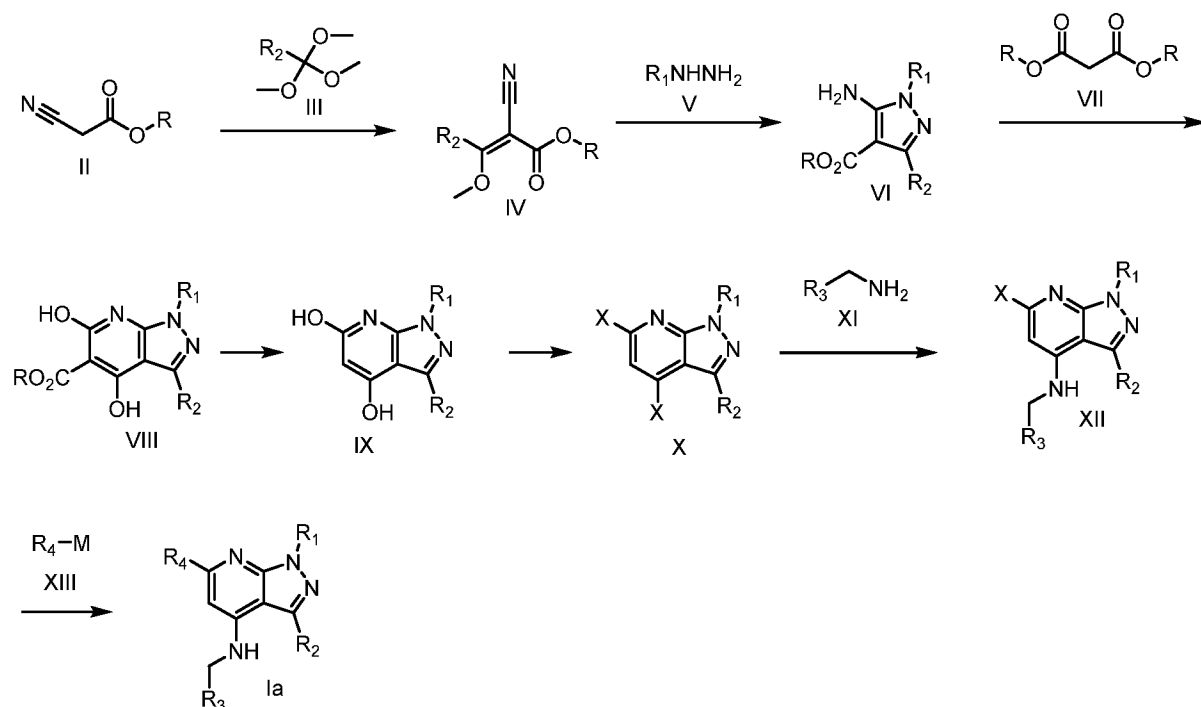
Получение соединений по настоящему изобретению - общие способы

Соединения формулы (I) можно получать с помощью способов, описанных ниже, в сочетании со способами синтеза, известными в области органической химии, или модификациями, с которыми знакомы специалисты в данной области. Исходные материалы, используемые в данном документе, являются коммерчески доступными, или их можно получить с помощью традиционных способов, известных из уровня техники, таких как способы, описанные в стандартной справочной литературе, такой как "Compendium of Organic Synthetic Methods, Vol. I-XIII" (опубликовано Wiley-Interscience, ISSN: 1934-4783). Предпочтительные способы включают без ограничения таковые, описанные ниже.

На схемах представлены способы, пригодные в синтезе соединений согласно настоящему изобретению. Они никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

Способ 1

Схема 1



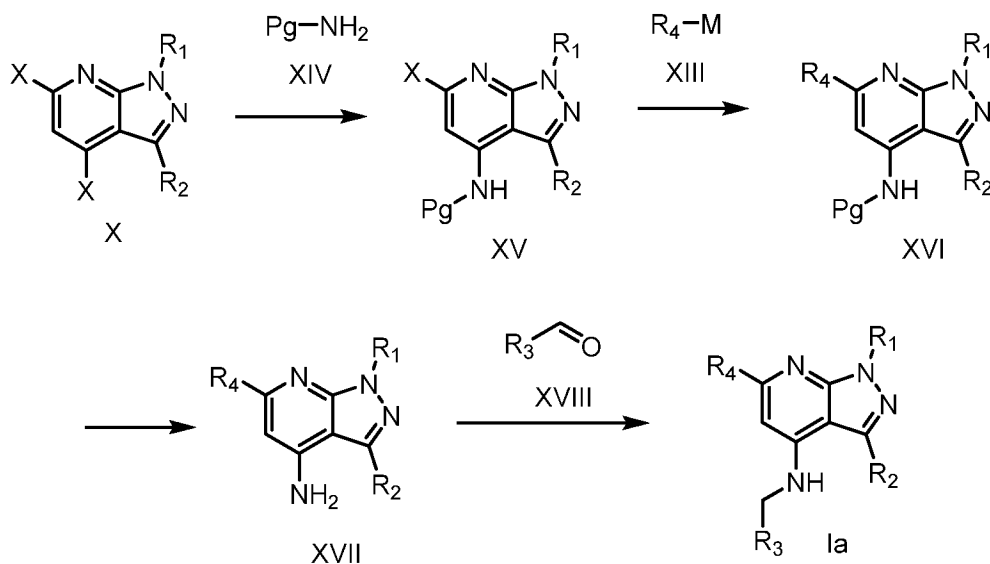
где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 описаны для формулы (I); формула Ia представляет собой формулу (I) с Y_1 , который представляет собой $N-R_1$, Y_2 , который представляет собой C, и Y_3 , который представляет собой C; R представляет собой алкильную группу, например метильную или этильную, M представляет собой металл, фрагмент бороновой кислоты или фрагмент сложного эфира бороновой кислоты, и X представляет собой галоген, например хлор или бром.

Соединения общей формулы IV (схема 1) могут быть получены путем осуществления реакции соединений общих формул II и III в присутствии кислоты, например уксусной кислоты. Путем осуществления реакции соединений общей формулы IV с гидразинами общей формулы V получают соединения общей формулы VI. Путем осуществления реакции соединений общих формул VI и VII в присутствии основания, такого как этоксид натрия, с последующей реакцией замыкания цикла получают соединения общей формулы VIII. Путем осуществления гидролиза и декарбоксилирования соединений общей формулы VIII получают соединения общей

формулы IX. Путем обработки соединений общей формулы IX с помощью реагентов, таких как фосфорилхлорид или фосфорилбромид, получают соединения общей формулы X. В ходе реакции замещения соединений общих формул X и XI получают соединения общей формулы XII. Соединения общей формулы Ia могут быть получены из соединений общих формул XII и XIII в присутствии палладиевого катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), и основания, такого как карбонат калия, или при других условиях реакции сочетания Судзуки-Мияура, известных химикам, которые являются специалистами в области органического синтеза.

Способ 2

Схема 2



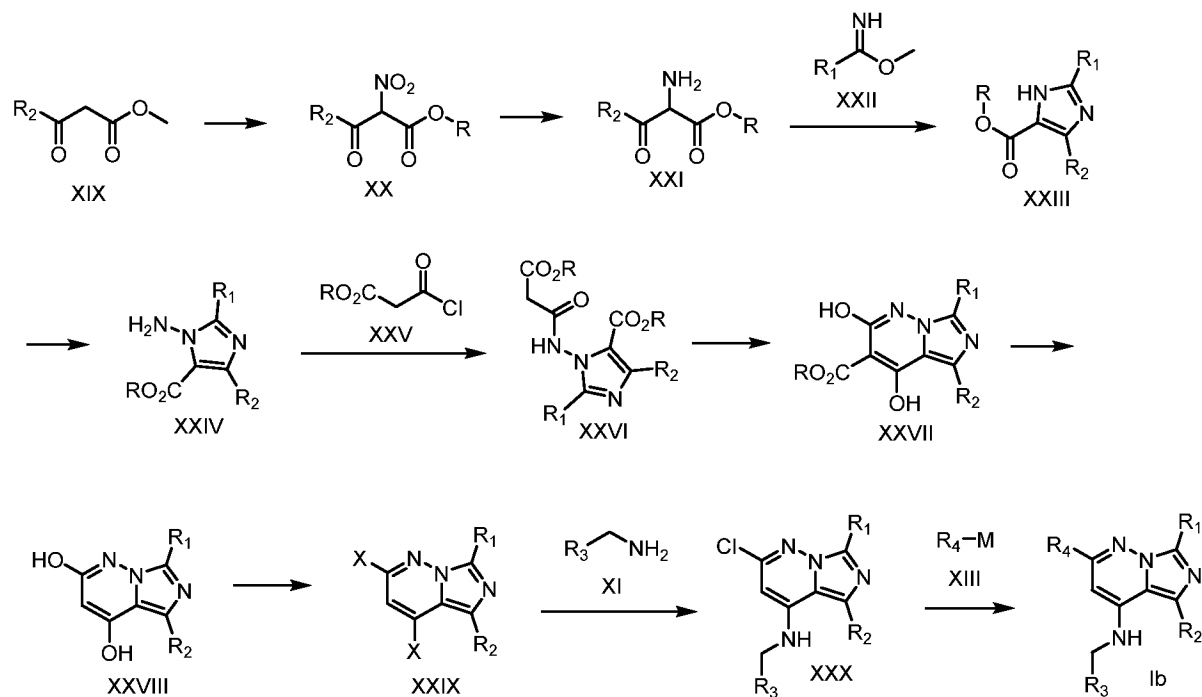
где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 описаны для формулы (I), формула Ia представляет собой формулу (I) с Y_1 , который представляет собой N-R_1 , Y_2 , который представляет собой C , и Y_3 , который представляет собой C , M представляет собой металл, фрагмент бороновой кислоты или фрагмент сложного эфира бороновой кислоты, и Pg представляет собой защитную группу, например *para*-метоксибензильную.

Соединения общей формулы XV (схема 2) могут быть получены путем обработки соединений общей формулы X соединениями общей формулы XIV в присутствии основания, такого как без ограничения фторид цезия или *N,N*-диизопропилэтиламин. Соединения общей формулы XVI могут быть получены из соединений общих формул XV и XIII в присутствии палладиевого катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II), и основания, такого как карбонат калия,

или при других условиях реакции сочетания Судзуки-Мияура, известных химикам, которые являются специалистами в области органического синтеза. Соединения общей формулы XVII могут быть получены путем удаления защитной группы с соединений общей формулы XVI. Если защитная группа представляет собой *пара*-метоксибензильную, то удаление защитной группы можно проводить путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота. Соединения общей формулы Ia могут быть получены путем восстановительного аминирования соединений общей формулы XVII подходящим альдегидом, как, например, соединениями общей формулы XVIII.

Способ 3

Схема 3



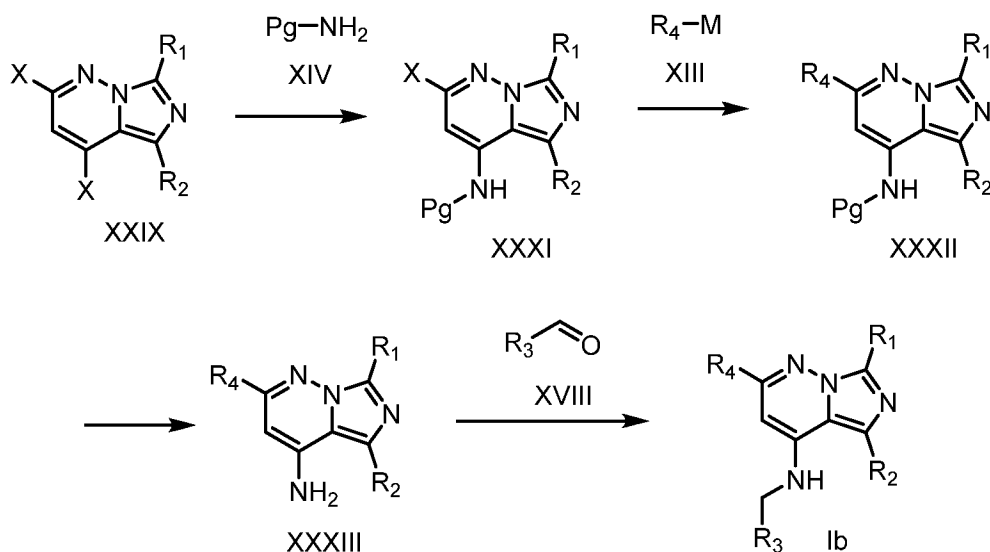
где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 описаны для формулы (I); формула Ib представляет собой формулу (I) с Y1, который представляет собой C- R_1 , Y2, который представляет собой N, и Y3, который представляет собой C; R представляет собой алкильную группу, например метильную или этильную, M представляет собой металл, фрагмент бороновой кислоты или фрагмент сложного эфира бороновой кислоты, и X представляет собой галоген, например хлор или бром.

Соединения общей формулы XX могут быть получены путем нитрирования соединений общей формулы XIX с применением реагента, такого как нитрит натрия. Путем восстановления соединений общей формулы XX с применением условий, как,

например, в присутствии водорода и палладия, получают соединения общей формулы XXI. Соединения общей формулы XXIII могут быть получены из соединений общих формул XXI и XXII в присутствии основания, такого как триэтиламин. Путем *N*-аминирования соединений общей формулы XXIII с применением основания, такого как LiHMDS (литий бис(триметилсилил)амид), и аминирующего реагента, такого как (аминоокси)дифенилфосфина оксид, получают соединения общей формулы XXIV. Путем ацилирования соединений общей формулы XXIV соединениями общей формулы XXV получают соединения общей формулы XXVI. Путем обработки соединений общей формулы XXVI основанием, таким как *трет*-бутоксид натрия, получают соединения общей формулы XXVII. Путем гидролиза соединений общей формулы XXVII с применением водного основания, такого как гидроксид натрия, с последующим декарбоксилированием получают соединения общей формулы XXVIII. Путем обработки соединений общей формулы XXVIII реагентами, такими как фосфорилхлорид или фосфорилбромид, получают соединения общей формулы XXIX. В ходе реакции замещения соединений общих формул XXIX и XI получают соединения общей формулы XXX. Соединения общей формулы Ib могут быть получены из соединений общих формул XXX и XIII в присутствии палладиевого катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II) ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), и основания, такого как карбонат калия, или при других условиях реакции сочетания Судзуки-Мияура, известных химикам, которые являются специалистами в области органического синтеза.

Способ 4

Схема 4

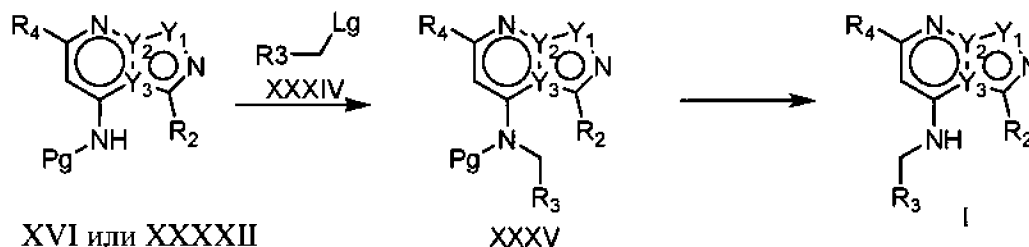


где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 описаны для формулы (I), формула Ib представляет собой формулу (I) с Y1, который представляет собой C-R1, Y2, который представляет собой N, и Y3, который представляет собой C, M представляет собой металл, фрагмент бороновой кислоты или фрагмент сложного эфира бороновой кислоты, Pg представляет собой защитную группу, например *para*-метоксибензильную, и X представляет собой галоген, например хлор или бром.

Соединения общей формулы XXXI (схема 4) могут быть получены путем обработки соединений общей формулы XXIX соединениями общей формулы XIV в присутствии основания, такого как без ограничения фторид цезия или *N,N*-диизопропилэтиламин. Соединения общей формулы XXXII могут быть получены из соединений общих формул XXXI и XIII в присутствии палладиевого катализатора, такого как дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II), и основания, такого как карбонат калия, или при других условиях реакции сочетания Судзуки-Мияура, известных химикам, которые являются специалистами в области органического синтеза. Соединения общей формулы XXXIII могут быть получены путем удаления защитной группы с соединений общей формулы XXXII. Если защитная группа представляет собой *para*-метоксибензильную, то удаление защитной группы можно проводить путем обработки кислотой, такой как трифторуксусная кислота. Соединения общей формулы Ib могут быть получены путем восстановительного аминирования соединений общей формулы XXXIII подходящим альдегидом, как, например, соединениями общей формулы XVIII.

Способ 5

Схема 5



где Y₁, Y₂, Y₃, R₁, R₂, R₃ и R₄ такие, как описаны для формулы (I). Pg представляет собой защитную группу, такую как *n*-метоксибензильная, и Lg представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром, йод, 4-метилбензолсульфонат или метансульфонат.

Соединения общей формулы XXXV (схема 5) могут быть получены путем депротонирования соединений общей формулы XVI или XXXXII с помощью основания, такого как гидрид натрия, с последующим алкилированием соединениями общей формулы XXXIV. Соединения общей формулы I могут быть получены путем удаления защитной группы (Pg) с применением условий реакции, известных химикам, которые являются специалистами в области органического синтеза, *например* путем обработки трифторуксусной кислотой, если Pg представляет собой *n*-метоксибензил.

Способы LC-MS

Способ А. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 мкм; 2,0 x 50 мм; температура колонки: 50°C; система растворителей: А = вода/трифторуксусная кислота (99,9:0,1), и В = ацетонитрил/трифторуксусная кислота (99,95:0,05); способ: линейное градиентное элюирование с помощью А:В = 90:10 - 0:100 за 4,0 минуты и при скорости потока 0,8 мл/мин.

Способ В. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Колонка: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; система растворителей: А = вода/аммиак (99,95:0,05), и В = ацетонитрил; способ: линейное градиентное элюирование с помощью А:В = 95:5 - 0:100 за 4,0 минуты и при скорости потока 0,8 мл/мин.

Способ С. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 мкм; 2,0 x 50 мм; температура колонки: 50°C; система растворителей: А = вода/трифторуксусная кислота (99,9:0,1), и В = ацетонитрил/трифторуксусная

кислота (99,95:0,05); способ: линейное градиентное элюирование с помощью A:B = 99:1 - 0:100 за 4,0 минуты и при скорости потока 0,8 мл/мин.

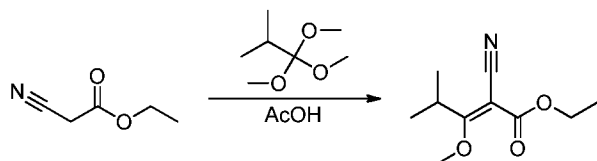
Способ D. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Колонка: Waters XBridge ShieldRP18, 2,1 x 50 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; система растворителей: A = вода/аммиак (99,95:0,05), и B = ацетонитрил; способ: линейное градиентное элюирование с помощью A:B = 85:15 - 0:100 за 3,4 минуты и при скорости потока 0,8 мл/мин.

Способ E. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Waters XBridge C18, 50 x 2 мм; температура колонки: 50°C; система растворителей: A = вода/трифторуксусная кислота (99,96:0,04), и B = ацетонитрил/трифторуксусная кислота (99,98:0,02); способ: линейное градиентное элюирование с помощью A:B = 90:10 - 0:100 за 3,4 минуты и при скорости потока 0,8 мл/мин.

Способ F. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Waters XBridge C18, 50 x 2 мм; температура колонки: 50°C; система растворителей: A = вода/трифторуксусная кислота (99,96:0,04), и B = ацетонитрил/трифторуксусная кислота (99,98:0,02); способ: линейное градиентное элюирование с помощью A:B = 99:1 - 0:100 за 3,4 минуты и при скорости потока 0,8 мл/мин.

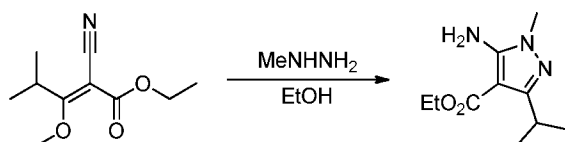
ПОЛУЧЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Промежуточное соединение: этил-2-циано-3-метокси-4-метилпент-2-еноат



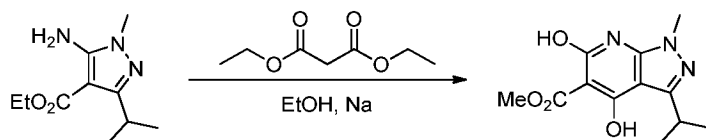
Перемешивали этил-2-цианоацетат (12,8 г, 113 ммоль, 12,1 мл), 1,1,1-триметокси-2-метил-пропан (25,2 г, 170 ммоль) и уксусную кислоту (0,5 мл) при 120°C в течение 4 дней в атмосфере азота. Смесь концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии с помощью петролейного эфира:этилацетата = 20:1 с получением этил-2-циано-3-метокси-4-метилпент-2-еноата (17,7 г).

Промежуточное соединение: этил-5-амино-3-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксилат



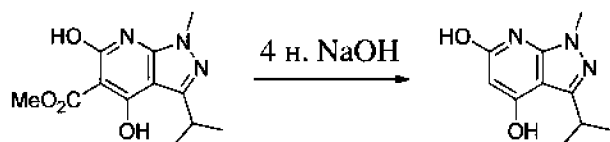
Метилгидразин (20,5 г, 178 ммоль, 40 вес.%) добавляли по каплям в раствор этил-2-циано-3-метокси-4-метил-пент-2-еноата (12,2 г, 62 ммоль) в этаноле (130 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 90 минут при 0°C, нагревали до 70°C в течение 60 минут и перемешивали при 70°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии с помощью петролейного эфира:этилацетата = 2:1 с получением этил-5-амино-3-изопропил-1-метил-пиразол-4-карбоксилата (8,5 г).

Промежуточное соединение: этил-4,6-дигидрокси-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат



В атмосфере азота диэтилпропандиоат (5,3 г, 33 ммоль) добавляли в раствор этоксида натрия, свежеприготовленный из натрия (827 мг, 36 ммоль) в этаноле (8 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Добавляли этил-5-амино-3-изопропил-1-метил-пиразол-4-карбоксилат (2 г, 9 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (30 мл × 2). Водный слой доводили до pH = 5 с помощью 2 н. водного раствора HCl. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (15 мл × 2) и высушивали с получением этил-4,6-дигидрокси-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (2,2 г).

Промежуточное соединение: 3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4,6-диол

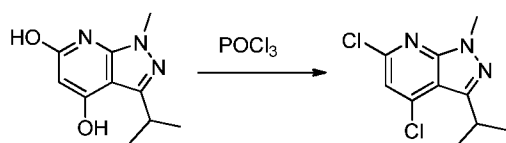


Смесь этил-4,6-дигидрокси-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (1,7 г, 6,1 ммоль) в 4 н. водном растворе NaOH (17 мл) перемешивали при 110°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и для доведения pH=1 добавляли водный насыщенный раствор KHSO₄. Полученную смесь фильтровали и

остаток промывали водой (20 мл $\times$ 2). Остаток высушивали под вакуумом с получением 3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4,6-диола (1,3 г).

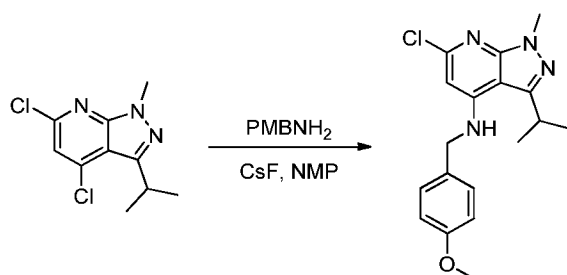
^1H ЯМР ($\text{d}_6\text{-DMSO}$ 400 МГц): δ 11,10 (brs, 2H), 5,43 (s, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 1,24 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение: 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин



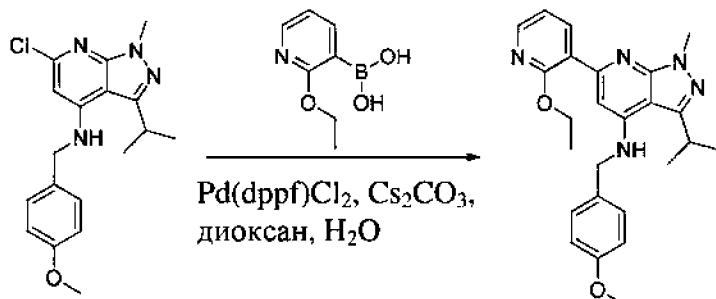
Смесь 3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4,6-диола (200 мг, 1 ммоль) в POCl_3 (2 мл) перемешивали при 80°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали и затем медленно добавляли воду (10 мл) с последующим добавлением водного насыщенного раствора NaHCO_3 для доведения $\text{pH}=7$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\times$ 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии с помощью петролейного эфира:этилацетата = 30:1 с получением 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (150 мг).

Промежуточное соединение: 6-хлор-3-изопропил-N-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



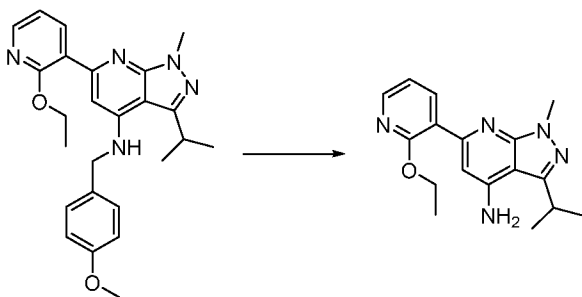
В раствор 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (300 мг, 1 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли CsF (373 мг, 2 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамин (202 мг, 1 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали и остаток промывали этилацетатом (15 мл $\times$ 2), объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенную смесь 6-хлор-3-изопропил-N-[(4-метоксифенил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин (424 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-N-(4-метоксибензил)-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин



Смесь 6-хлор-3-изопропил-N-[(4-метоксифенил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин (424 мг, 1 ммоль), (2-этоксипиридил)бороновой кислоты (410 мг, 2 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (225 мг, 0,3 ммоль), Cs₂CO₃ (1 г, 3 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии с помощью петролейного эфира:этилацетата = от 3:1 до 2:1 с получением 6-(2-этоксипиридил)-3-изопропил-N-[(4-метоксифенил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин (500 мг).

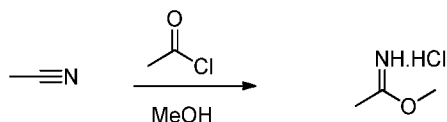
Промежуточное соединение: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин



Смесь 6-(2-этоксипиридил)-3-изопропил-N-[(4-метоксифенил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин (500 мг, 1 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 18 часов. Смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате (200 мл). Полученную смесь промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ (70 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством флэш-хроматографии с

помощью петролейного эфира:этилацетата = от 3:1 до 2:1 с получением 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин (360 мг).

Промежуточное соединение: этил-ацетимидата гидрохлорид



К охлажденному (0°C) раствору ацетонитрила (10 г, 244 ммоль) в сухом метаноле (15 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (23,0 г, 292 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали и добавляли метил-*трет*-бутиловый эфир (50 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали метил-*трет*-бутиловым эфиром (50 мл) и высушивали под вакуумом с получением этил-ацетимидата гидрохлорида (13 г).

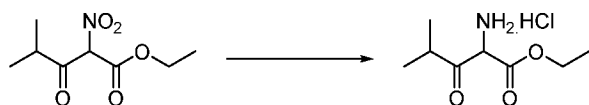
Промежуточное соединение: этил-4-метил-2-нитро-3-оксопентаноат



В раствор этил-4-метил-3-оксопентаноата (20 г, 126,4 ммоль) в уксусной кислоте (30 мл) добавляли по каплям раствор NaNO₂ (12,2 г, 177 ммоль) в воде (30 мл). Затем добавляли воду (70 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляли этилацетат (300 мл) и органический слой промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ (500 мл), водой (200 мл), соевым раствором (200 мл) и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением этил-4-метил-2-нитро-3-оксопентаноата (22,9 г).

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 4,41-4,35 (m, 3H), 3,45-3,36 (m, 1H), 1,37-1,34 (m, 3H), 1,16-1,14 (m, 6H).

Промежуточное соединение: этил-2-амино-4-метил-3-оксопентаноата гидрохлорид

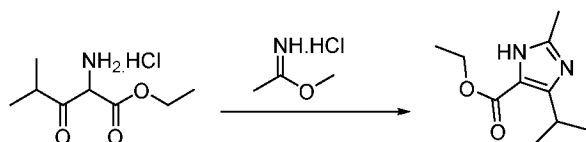


К охлажденному (0°C) раствору этил-4-метил-2-нитро-3-оксопентаноата (22,9 г, 113 ммоль) в сухом метаноле (150 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (17,7 г,

226 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Затем в атмосфере азота добавляли Pd/C (4 г, 5,9 ммоль) (10% Pd с 50% воды). Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (50 фунтов на кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением этил-2-амино-4-метил-3-оксопентаноата гидрохлорида (20 г).

¹H ЯМР (d₆-DMSO 400 МГц): δ 8,93 (brs, 3H), 5,46 (s, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 1,25 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,13 (d, J= 7,2 Гц, 3H), 1,03 (d, J= 6,4 Гц, 3H).

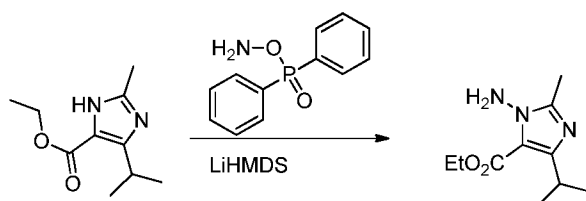
Промежуточное соединение: этил-4-изопропил-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат



К охлажденному (0°C) раствору этил-ацетимидата гидрохлорида (11,29 г, 103,0 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли по каплям триэтиламин (13,03 г, 128,8 ммоль). Затем добавляли раствор этил-2-амино-4-метил-3-оксопентаноата гидрохлорида (5,40 г, 25,8 ммоль) в этаноле (50 мл) при 0°C и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали водой (20 мл x 2), солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением этил-4-изопропил-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (3,30 г).

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 4,33 (q, J= 6,8 Гц, 2H), 3,63 (brs, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,37 (t, J= 7,2 Гц, 3H), 1,27 (d, J= 7,2 Гц, 6H).

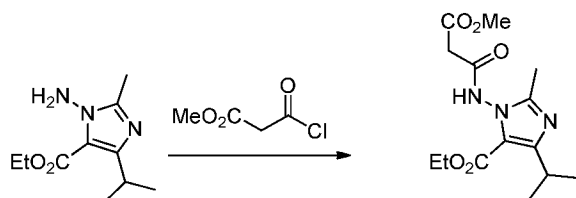
Промежуточное соединение: этил-1-амино-4-изопропил-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат



К охлажденному (-10°C) раствору этил-4-изопропил-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (3,72 г, 19,0 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли раствор LiHMDS (гексаметилдисилазид лития) (1 М в THF, 20,86 мл). Смесь перемешивали при -10°C в

течение 30 минут. Затем добавляли по каплям раствор (аминоокси)дифенилфосфиноксида (5,31 г, 22,8 ммоль) в DMF (20 мл). Смесь перемешивали при -10°C в течение 1 часа. Добавляли воду (50 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл $\times$ 2). Органический слой промывали водой (50 мл $\times$ 3), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением этил-1-амино-4-изопропил-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (3,07 г).

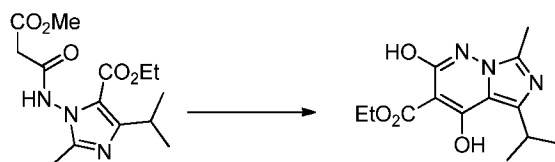
Промежуточное соединение: этил-4-изопропил-1-(3-метокси-3-оксопропанамидо)-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилат



К охлажденному (0°C) раствору этил-1-амино-4-изопропил-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (3,07 г, 14,5 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли по каплям метил-3-хлор-3-оксопропаноат (2,18 г, 16,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Добавляли воду (5 мл). Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (10% - 100% этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-4-изопропил-1-(3-метокси-3-оксопропанамидо)-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (3,6 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 11,95 (brs, 1H), 4,36 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,70 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,42-1,36 (m, 9H).

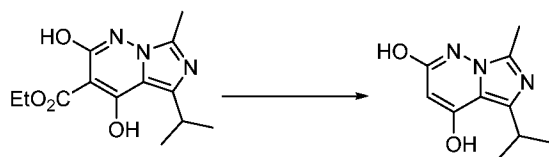
Промежуточное соединение: этил-2,4-дигидрокси-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилат



В раствор этил-4-изопропил-1-(3-метокси-3-оксопропанамидо)-2-метил-1H-имидазол-5-карбоксилата (2,91 г, 9,35 ммоль) в THF (10 мл) добавляли *t*-BuOK (3,15 г, 28,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляли воду (20 мл) и смесь подкисляли до pH=2 1 н. водным раствором HCl. Смесь

экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением этил-2,4-дигидрокси-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилата (2,40 г).

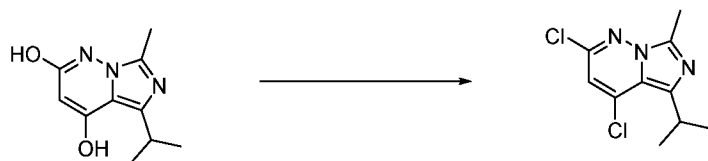
Промежуточное соединение: 5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-2,4-диол



Раствор этил-2,4-дигидрокси-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-3-карбоксилата (1,90 г, 7,16 ммоль) в водном растворе NaOH (4 н., 20 мл) нагревали при 100°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли до pH=3 водным насыщенным раствором KHSO₄. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (100 мл) и высушивали под вакуумом с получением 5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-2,4-диола (800 мг).

¹H ЯМР (d₆-DMSO 400 МГц): δ 5,52 (s, 1H), 3,60-3,50 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,23 (d, J= 7,2 Гц, 6H).

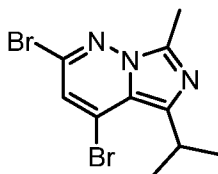
Промежуточное соединение: 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин



В раствор 5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-2,4-диола (500 мг, 2,41 ммоль) в сухом толуоле (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (623 мг, 4,82 ммоль) и POCl₃ (1,48 г, 9,64 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в запаянной трубке в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (5 мл). Смесь доводили до pH=7 путем добавления водного насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на

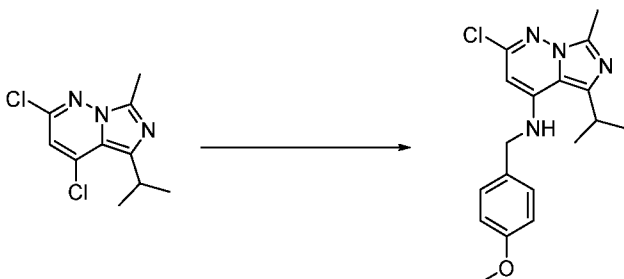
силикагеле (10% - 20% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина (400 мг).

Промежуточное соединение: 2,4-дибром-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин



2,4-дибром-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин получали аналогичным способом из 5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-2,4-диола и POBr_3 .

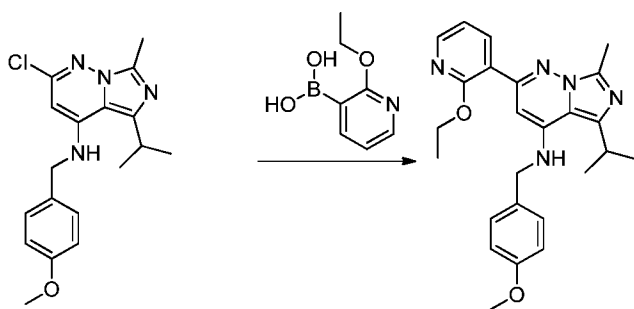
Промежуточное соединение: 2-хлор-5-изопропил-N-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



В раствор 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина (250 мг, 1,02 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли *n*-метоксибензиламин (168 мг, 1,22 ммоль) и CsF (310 мг, 2,04 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл $\times$ 2). Органический слой промывали водой (20 мл $\times$ 3), соевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (10% - 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-хлор-5-изопропил-N-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин (250 мг).

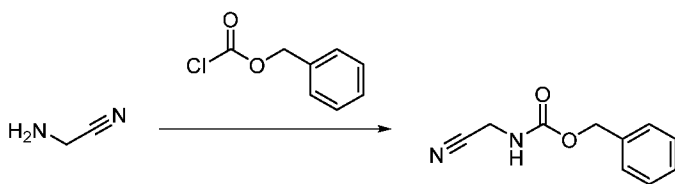
^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 7,28 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,94 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 5,23 (s, 1H), 5,30-5,28 (m, 1H), 4,40 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,13-3,06 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

Промежуточное соединение: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-N-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



В раствор 2-хлор-5-изопропил-N-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина (250 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (2 мл) добавляли (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (182 мг, 1,09 ммоль), Cs_2CO_3 (472 мг, 1,45 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (53 мг, 0,07 ммоль). Смесь дегазировали с помощью азота и нагревали с помощью микроволнового излучения при 100°C в течение 1 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью этилацетата ($20\text{ мл} \times 2$). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (10% - 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-N-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина (290 мг).

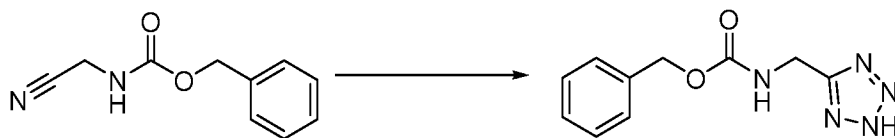
Промежуточное соединение: бензил(цианометил)карбамат



В раствор NaOH (11 г, 0,26 моль) в воде (170 мл) добавляли 2-аминоацетонитрил гидрохлорид (24 г, 0,26 моль) порциями в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение 30 минут, во время чего добавляли диоксан (20 мл) и смесь охлаждали до 0°C . Бензилхлорформиат (23 г, 132 ммоль) добавляли по каплям с помощью дополнительной воронки в течение 1 часа. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. К смеси добавляли водный раствор HCl (6 н.) до $\text{pH}=3$, водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана ($100\text{ мл} \times 3$). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали

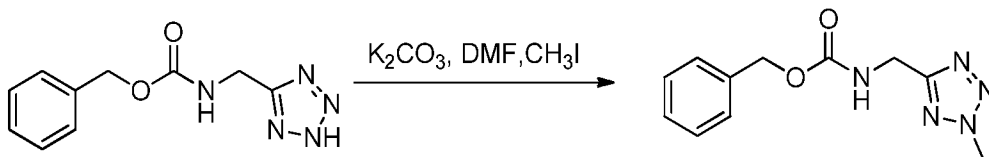
посредством хроматографии на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир) с получением (19 г).

Промежуточное соединение: бензил((2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамат



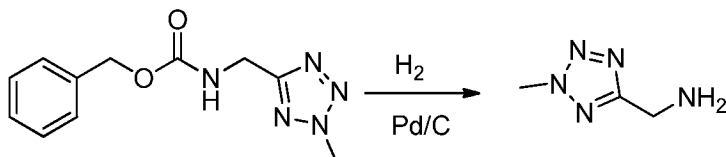
Смесь бензил(цианометил)карбамата (5,0 г, 26 ммоль), NaN₃ (3,4 г, 53 ммоль), ZnBr₂ (3,3 г, 15 ммоль) и изопропилового спирта (30 мл) в воде (60 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь выливали в воду (250 мл), и добавляли водный KHSO₄ до pH=2. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (80 мл), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением бензил((2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамата (6,0 г).

Промежуточное соединение: бензил((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамат



К смеси бензил((2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамата (2,0 г, 8,6 ммоль) и K₂CO₃ (2,4 г, 17 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли метилйодид (1,8 г, 13 ммоль) при 0°C и перемешивали при 30°C в течение 12 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат =10/1 - 1/1) с получением бензил((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамата (560 мг).

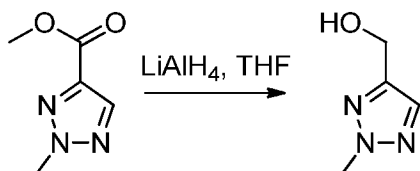
Промежуточное соединение: (2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метанамиин



В раствор бензил((2-метил-2Н-тетразол-5-ил)метил)карбамата (560 мг, 2,3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (влажный, 5 мг, 10% Pd/C) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ несколько раз. Смесь

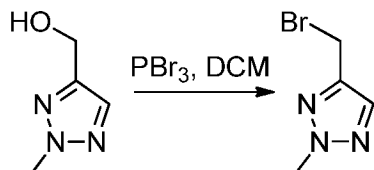
перемешивали в атмосфере H_2 (15 фунтов на кв. дюйм) при комнатной температуре в течение 12 часов. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (2-метил-2H-тетразол-5-ил)метанамина (200 мг).

Промежуточное соединение: (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанол.



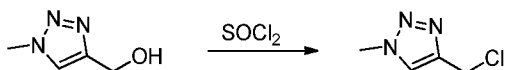
Раствор метил-2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (400 мг, 2,83 ммоль) в THF (4 мл) добавляли к смеси $LiAlH_4$ (323 мг, 8,50 ммоль) в THF (10 мл) при $0^\circ C$. Полученную смесь перемешивали при $0^\circ C$ в течение 2 часов. Раствор гасили с помощью NaOH (водн. 1 н., 3 мл) при $0^\circ C$. Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола.

Промежуточное соединение: 4-(бромметил)-2-метил-2H-1,2,3-триазол



В раствор (2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (280 мг, 2,48 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли PBr_3 (1,3 г, 4,95 ммоль) при $0^\circ C$. Полученную смесь перемешивали при $30^\circ C$ в течение 12 часов. Раствор выливали в ледяную воду (10 мл), водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл $\times$ 1), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали на силикагеле с помощью хроматографии (петролейный эфир/этилацетат=1/0, 2/1) с получением 4-(бромметил)-2-метил-2H-1,2,3-триазола.

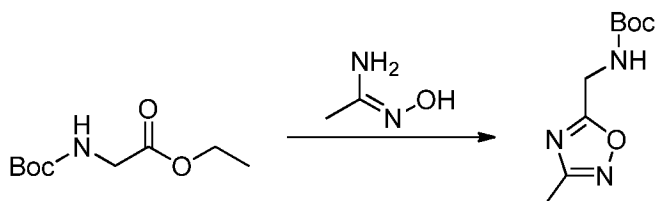
Промежуточное соединение: 4-(хлорметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол



Раствор (1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (0,1 г, 0,88 ммоль) в $SOCl_2$ (10 мл) перемешивали при $80^\circ C$ в течение 1 часа. Раствор концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали с помощью $NaHCO_3$ до pH=7. Органическую фазу промывали солевым раствором (5 мл $\times$ 1), высушивали с

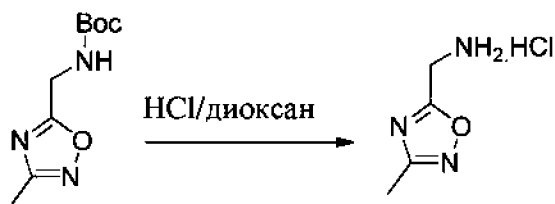
помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4-(хлорметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола.

Промежуточное соединение: трет-бутил((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)карбамат



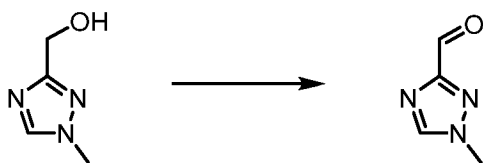
В раствор *N*-гидроксиацетамида (1,09 г, 14,76 ммоль) в THF (20 мл) добавляли молекулярные сита с размером 4Å (500 мг). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Затем добавляли NaH (590 мг, 14,8 ммоль, 60% в минеральном масле) и смесь нагревали при 50°C в течение 30 минут. Затем смесь охлаждали до 20°C и добавляли этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)ацетат (1 г, 4,92 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Добавляли воду (5 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью H_2O (20 мл), солевого раствора (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0%~50% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)карбамата.

Промежуточное соединение: (3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метанамина гидрохлорид



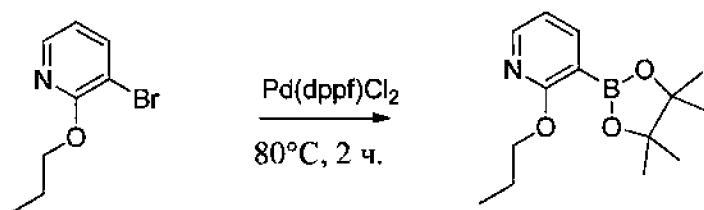
В раствор трет-бутил((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)карбамата (400 мг, 1,88 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли HCl/диоксан (4 М, 4 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением (3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метанамина гидрохлорида.

Промежуточное соединение: 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбальдегид



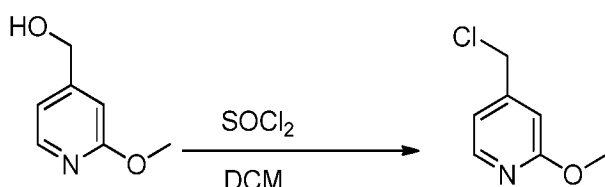
К смеси (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанола (400 мг, 3,54 ммоль) и йодбензолдиацетата (1,25 г, 3,89 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли TEMPO ((2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил) (56 мг, 354 мкмоль). Смесь перемешивали при 15-20°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:2) с получением 1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-карбальдегида.

Промежуточное соединение: 2-пропокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин



Смесь 3-бром-2-пропоксипиридина (200 мг, 0,093 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (282 мг, 1,11 ммоль), KOAc (182 мг, 1,85 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (135 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (3 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ 3 раза и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали и остаток промывали диоксаном (5 мл × 2), объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный продукт 2-пропокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

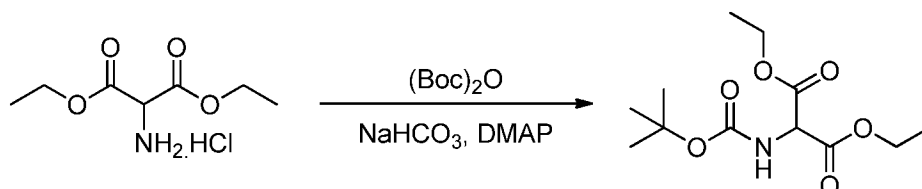
Промежуточное соединение: 4-(хлорметил)-2-метоксипиридин



В раствор (2-метоксипиридин-4-ил)метанола (200 мг, 1,44 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли SOCl₂ (513 мг, 4,31 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и

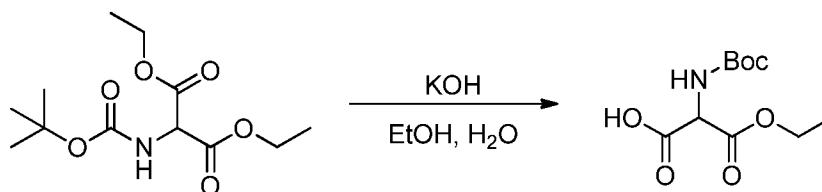
H₂O (20 мл). Органический слой промывали с помощью нас. водн. NaHCO₃ (20 мл), H₂O (20 мл), солевого раствора (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-(хлорметил)-2-метоксипиридина.

Промежуточное соединение: диэтил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)малонат



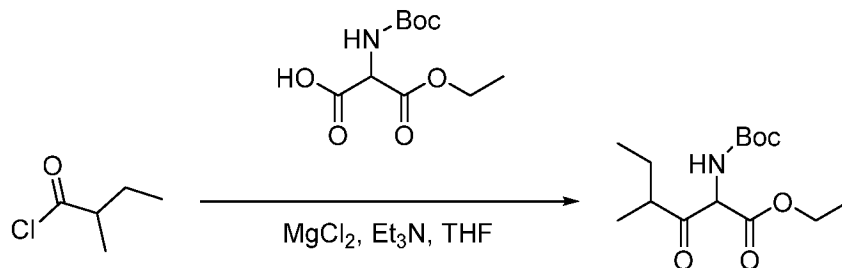
В раствор диэтил-2-аминомалоната гидрохлорида (50 г, 236 ммоль) в H₂O (300 мл) и диоксана (440 мл) медленно добавляли NaHCO₃ (21 г, 248 ммоль) при 20°C. Когда раствор становился прозрачным, по каплям добавляли DMAP (289 мг, 2 ммоль) с последующим добавлением раствора Boc₂O (54 г, 248 ммоль) в диоксане (160 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали с помощью раствора 5% KHSO₄ (водн.), нас. водн. NaHCO₃, воды и солевого раствора и высушивали над безводным Na₂SO₄, затем фильтровали и концентрировали с получением диэтил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)малоната.

Промежуточное соединение: 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-этокси-3-оксопропановая кислота



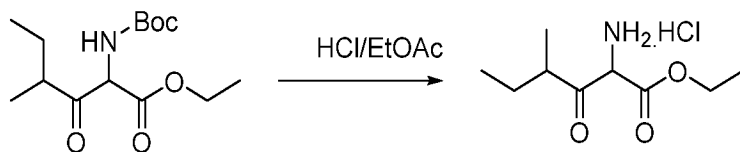
В раствор диэтил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)малоната (30 г, 109 ммоль) в EtOH/H₂O (675 мл/75 мл) по каплям добавляли раствор KOH (7 г, 120 ммоль) в H₂O (45 мл) при перемешивании при 20°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Этанол удаляли под вакуумом и остаток подкисляли до pH=2 с помощью 2 н. HCl (водн.) и промывали с помощью дихлорметана. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-этокси-3-оксопропановой кислоты.

Промежуточное соединение: этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-3-оксогексаноат



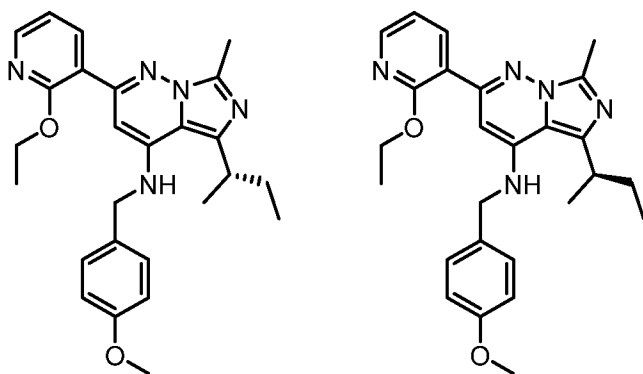
Смесь 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-этокси-3-оксопропановой кислоты (41 г, 166 ммоль), триэтиламина (34 г, 340 ммоль) и MgCl_2 (17 г, 174 ммоль) в MeCN (320 мл) перемешивали при 0°C в течение 2,5 часов. Затем к полученной смеси при 0°C добавляли раствор ($\pm$)-2-метилбутаноилхлорида (10 г, 83 ммоль) в MeCN (80 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили путем добавления лимонной кислоты (нас. водн.) (50 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали лимонной кислотой (нас. водн., 50 мл), NaHCO_3 (нас. водн. 50 мл $\times$ 2) и соевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0%~10% этилацетата в петролейном эфире) с получением этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-3-оксогексаноата.

Промежуточное соединение: этил-2-амино-4-метил-3-оксогексаноата гидрохлорид



Раствор этил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метил-3-оксогексаноата (16 г, 56 ммоль) в HCl/этилацетате (4 М, 160 мл) перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Раствор концентрировали с получением этил-2-амино-4-метил-3-оксогексаноата гидрохлорида.

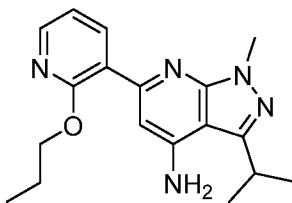
Промежуточные соединения: (+)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и (-)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



(±)-5-(*втор*-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-

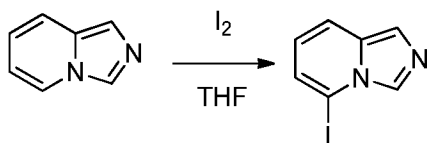
метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин получали аналогичным способом, как и 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин, из (±)-этил-2-амино-4-метил-3-оксогексаноата гидрохлорида. (+)-5-(*втор*-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин (SFC: t_R = 3,850 минут, $ee\%$ = 99,2%; $[\alpha]_D^{20}$ +2,67 (c = 0,2, MeOH)) и (-)-5-(*втор*-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин (SFC: t_R = 4,177 минут, $ee\%$ = 98,3%; $[\alpha]_D^{20}$ -11,0 (c = 0,2, MeOH)) получали после хирального разделения посредством SFC (условия SFC: прибор: Waters wrc2: колонка Chiralpak AD-3 150 × 4,6 мм внутренний диаметр, 3 мкм; подвижная фаза: А: CO₂ В: изопропанол (0,05% DEA); градиент: от 5% до 40% В в течение 5 мин. и удержание 40% в течение 2,5 мин., затем 5% В в течение 2,5 мин.; расход: 2,5 мл/мин.; темп. колонки: 35°C; давление на распылителе: 100 бар; температура распылителя: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм).

Промежуточное соединение: 3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-6-(2-пропоксипиридин-3-ил)-1H-пирозоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



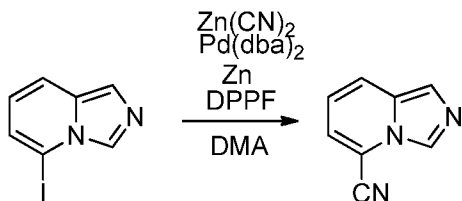
3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-6-(2-пропоксипиридин-3-ил)-1H-пирозоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин получали аналогичным способом, как и 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин, из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-пирозоло[3,4-*b*]пиридина и 2-пропокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.

Промежуточное соединение: 5-йодимидазо[1,5-*a*]пиридин



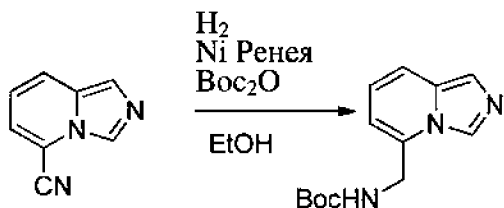
Смесь имидазо[1,5-*a*]пиридина (2 г, 17 ммоль) в THF (150 мл) охлаждали до -78°C и по каплям добавляли *n*-бутиллитий (2,5 М, 14 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78°C, затем раствор нагревали до 20°C и перемешивали в течение 30 минут. Раствор охлаждали до 0°C, гасили с помощью I₂ (4,5 г, 18 ммоль) в THF (5 мл) и перемешивали в течение 2 часов. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью дихлорметана (3 × 50 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0%~100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 5-йодимидазо[1,5-*a*]пиридина.

Промежуточное соединение: имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-карбонитрил



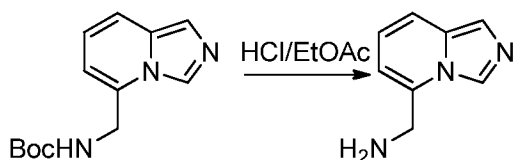
К перемешиваемому раствору 5-йодимидазо[1,5-*a*]пиридина (750 мг, 3,1 ммоль) в диметилацетамиде (15 мл) в атмосфере аргона добавляли Zn(CN)₂ (235 мг, 2,0 ммоль), Pd(dba)₃ (71 мг, 0,12 ммоль), DPPF (136 мг, 0,25 ммоль) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 100°C (микроволновое нагревание). Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 45 мл). Объединенные органические экстракты промывали с помощью воды (40 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0%~50% этилацетата в петролейном эфире) с получением имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-карбонитрила.

Промежуточное соединение: трет-бутил(имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-илметил)карбамат



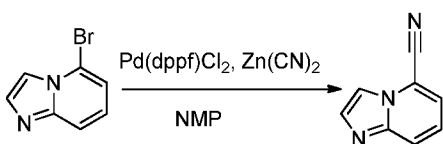
В раствор Ni Ренея (1,5 г, 17 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-карбонитрил (0,5 г, 3,5 ммоль) и $\text{Вos}_2\text{O}$ (839 мг, 3,8 ммоль), затем смесь перемешивали при 25°C в атмосфере H_2 (45 фунтов на кв. дюйм) в течение 4 часов. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0%~100% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил(имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-илметил)карбамата.

Промежуточное соединение: имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-илметанамина



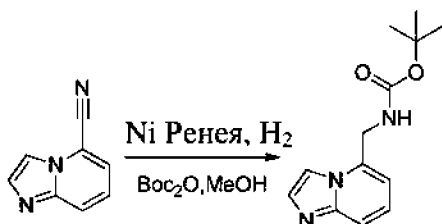
Смесь трет-бутил(имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-илметил)карбамата (94 мг, 0,38 ммоль) в HCl/этилацетате (2 мл) перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-илметанамина.

Промежуточное соединение: имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-карбонитрил.



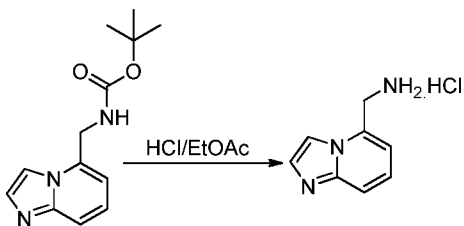
Смесь 5-бромимидазо[1,2-*a*]пиридина (500 мг, 2,54 ммоль), Zn(CN)_2 (328 мг, 2,79 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (186 мг, 0,254 ммоль) в NMP (30 мл) перемешивали при 140°C в течение 2 часов в атмосфере N_2 . Смесь выливали в NaHCO_3 (водн. 100 мл) экстрагировали с помощью этилацетата (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл $\times$ 3), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=1/0 - 1:1) с получением имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-карбонитрила

Промежуточное соединение: трет-бутил(имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-илметил)карбамат



В раствор имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-карбонитрила (200 мг, 1,40 ммоль) и Woc₂O (366 мг, 1,68 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли Ni Ренея (22 мг) при 30°C. Смесь перемешивали при 30°C в течение 12 часов в атмосфере H₂ (45 фунтов на кв. дюйм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил(имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-илметил)карбамата.

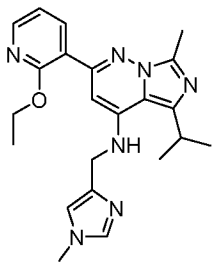
Промежуточное соединение: имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-илметанамина гидрохлорид



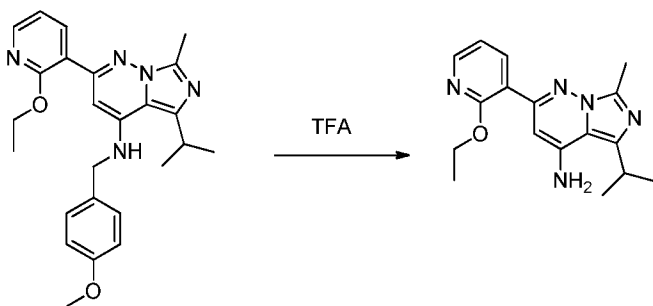
Смесь трет-бутил(имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-илметил)карбамата (350 мг) в HCl/этилацетате (4 М, 20 мл) перемешивали при 10°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали с получением имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-илметанамина гидрохлорида, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ В СООТВЕТСТВИИ С НАСТОЯЩИМ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

Пример 1: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин

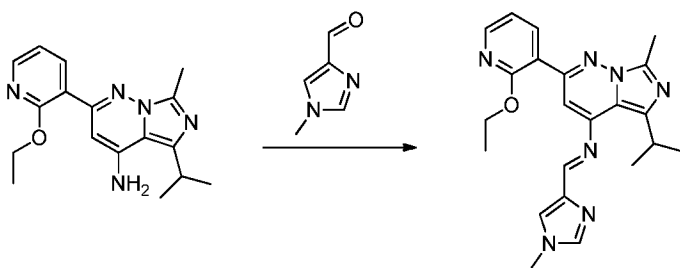


Получение 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина



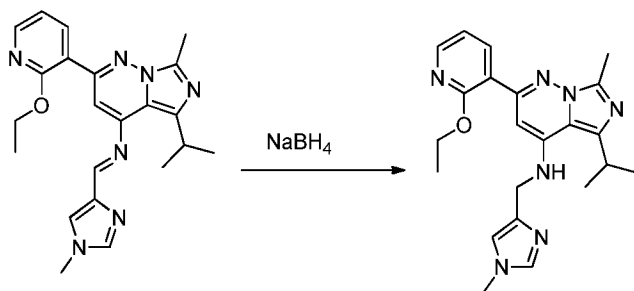
Раствор 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-N-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина (290 мг, 0,67 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) нагревали при 60°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (10 мл). pH смеси доводили до pH=7 путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (10% - 50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина (150 мг).

Получение 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина



В раствор 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина (50 мг, 0,16 ммоль) в сухом THF (2 мл) добавляли 1-метил-1H-имидазол-4-карбальдегид (35 мг, 0,32 ммоль) и Ti(i-PrO)₄ (91 мг, 0,32 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 32 часов. Раствор 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина (65 мг) в THF (2 мл) непосредственно применяли на следующей стадии.

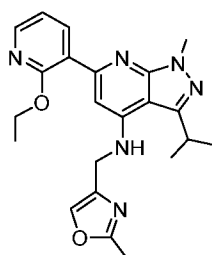
Получение 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина



Реакционную смесь, полученную на предыдущей стадии, содержащую 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин (65 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (2 мл) и THF (5 мл), охлаждали до 0°C и затем по частям добавляли NaBH₄ (30 мг, 0,80 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли воду (5 мл), смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-N-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амина (15 мг).

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,20 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Гц, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,59 (brs, 1H), 4,48-4,41 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,42 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,38 (t, *J* = 6,8 Гц, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,202 минуты (Способ В), *масса/заряд* = 406,1 [M + H]⁺.

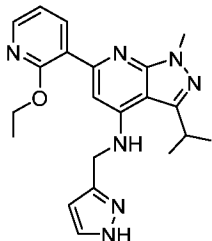
Пример 2: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-N-[(2-метилоксазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина и 2-метилоксазол-4-карбальдегида.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,29 (d, *J* = 6,8 Гц, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,34 (brs, 1H), 4,49-4,44 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,34-3,31 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,48-1,36 (m, 9H). LC-MS: *t*_R = 2,114 минуты (Способ С), *масса/заряд* = 407,0 [M + H]⁺.

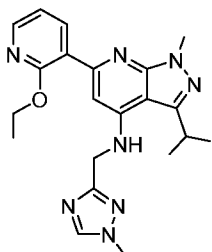
Пример 3: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(1*H*-пиразол-3-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 1*H*-пиразол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,30 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Гц, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Гц, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 2,0 Гц, 1H), 5,58-5,57 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,37-3,33 (m, 1H), 1,47 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,42 (t, *J* = 6,8 Гц, 3H). LC-MS: *t*_R=2,196 минуты (Способ С), масса/заряд=392,1 [M+H]⁺.

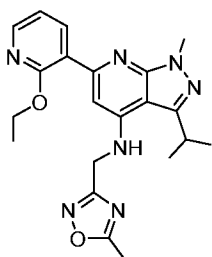
Пример 4: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 1-метил-1,2,4-триазол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,31 (d, *J* = 7,2 Гц, 1H), 8,20 (d, *J* = 5,2 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,62 (d, *J* = 4,4 Гц, 2H), 4,50 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,44 - 3,41 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H) LC-MS: *t*_R = 2,115 минуты (Способ В), масса/заряд = 407,1 [M+H]⁺.

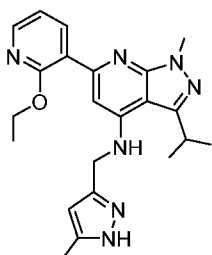
Пример 5: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,30 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,04-7,01 (m, 2H), 5,54 (brs, 1H), 4,66 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,113$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 408,0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

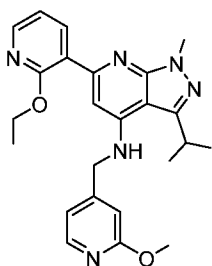
Пример 6: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1*H*-пиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 5-метил-1*H*-пиразол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц) δ 8,30 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 8,19 (brs, 1H), 7,02 - 6,99 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 5,53 (brs, 1H), 4,53 - 4,47 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,44 - 3,34 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,43 - 1,40 (m, 3H). LC-MS: $t_R = 2,340$ минуты (Способ В), $\text{масса/заряд} = 406,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

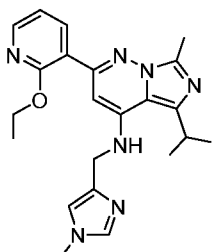
Пример 7: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 2-метоксипиридин-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,28 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J = 6,0$ Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,31 - 5,25 (m, 1H), 4,59 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,35 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,37 - 3,29 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,990$ минуты (Способ А), масса/заряд = 433,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

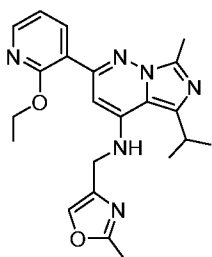
Пример 8: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 1-метилимидазол-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,20 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,59 (brs, 1H), 4,48-4,41 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,38 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,202$ минуты (Способ В), масса/заряд = 406,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

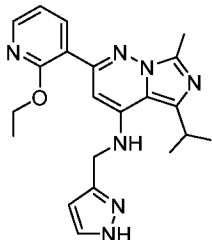
Пример 9: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилоксазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 2-метилоксазол-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,22 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 5,2, 7,2$ Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,51-5,34 (m, 1H), 4,45 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,39 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,35-3,13 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,36 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,219$ минуты (Способ С), масса/заряд = 407,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

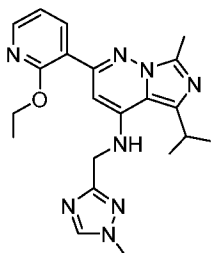
Пример 10: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1H-пиразол-3-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 1H-пиразол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,22 (dd, $J = 2,0, 4,2$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 4,2, 7,6$ Гц, 1H), 6,36 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,72 (brs, 1H), 4,56 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,016$ минуты (Способ С), масса/заряд = 392,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

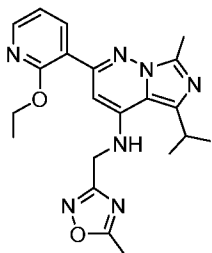
Пример 11: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 1-метил-1,2,4-триазол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,24 (br.s, 1H), 8,06 (br.s, 2H), 7,00 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,92 (br.s, 1H), 4,56 (d, $J = 3,6$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,43-3,39 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,951$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 407,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

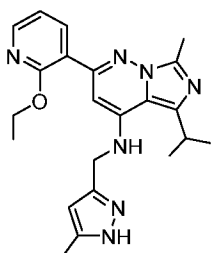
Пример 12: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,22 (d, $J = 3,6$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,00 (t, $J = 4,2$ Гц, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,62 (br s, 1H), 4,60 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,33-3,31 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,016$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 392,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

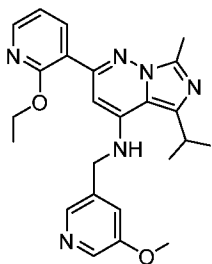
Пример 13: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина и 5-метил-1*H*-пиразол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,22 (dd, *J* = 2,0, 4,8, 1H), 8,04 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,2, 7,6 Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,69 (br.s, 1H), 4,49-4,44 (m, 4H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,078 минуты (Способ C), масса/заряд = 406,1 [M + H]⁺.

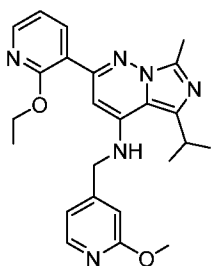
Пример 14: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина и 5-метоксипиридин-3-карбальдегида.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,30-8,28 (m, 2H), 8,21 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Гц, 1H), 8,03 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,0, 7,3 Гц, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,31-5,25 (m, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,39 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,46 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,29-1,26 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). LC-MS: *t*_R = 2,149 минуты (Способ D), масса/заряд = 433,1 [M + H]⁺.

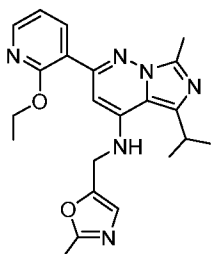
Пример 15: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 2-метоксипиридин-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,23 - 8,13 (m, 2H), 8,01 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 7,03 - 6,93 (m, 1H), 6,88 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,38 (brs, 1H), 4,54 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,33 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,31 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,52 - 1,46 (m, 6H), 1,20 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,381$ минуты (Способ D), масса/заряд = 433,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

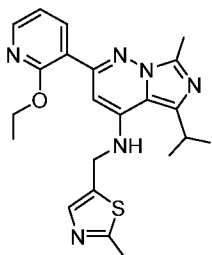
Пример 16: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 2-метилоксазол-5-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,18 (brs, 1H), 4,53-4,45 (m, 4H), 3,26-3,22 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 1,45 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,39 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,329$ минуты (Способ B), масса/заряд = 407,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

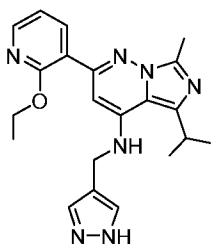
Пример 17: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 2-метилтиазол-5-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,46 (q, $J = 5,2$ Гц, 2H), 3,23-3,19 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,39 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,822$ минуты (Способ А), $\text{масса/заряд} = 423,0$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

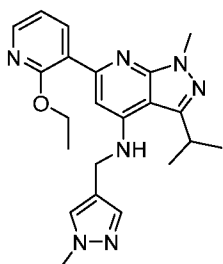
Пример 18: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1H-пиразол-4-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



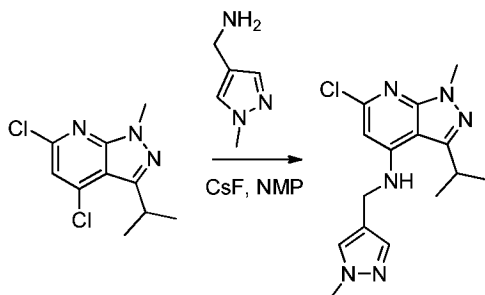
Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 1H-пиразол-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,22 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 4,2, 7,6$ Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,06 (brs, 1H), 4,49-4,44 (m, 4H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,37 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,951$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 407,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 19: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин

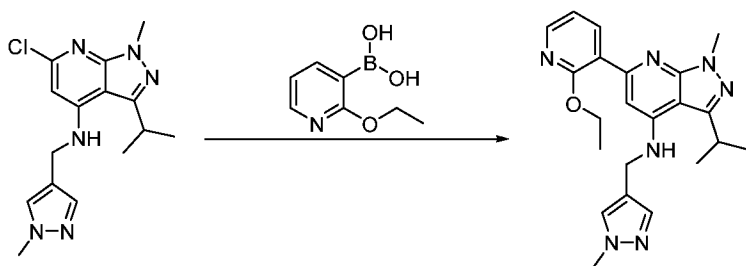


Получение 6-хлор-3-изопропил-1-метил-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амина



В раствор 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (50 мг, 0,2 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли CsF (156 мг, 1 ммоль) и (1-метилпиразол-4-ил)метанамина гидрохлорид (54 мг, 0,2 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 36 часов. Реакционную смесь фильтровали и остаток промывали с помощью этилацетата (5 мл × 2). Объединенные фильтраты концентрировали. Неочищенный продукт 6-хлор-3-изопропил-1-метил-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин (65 мг) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амина

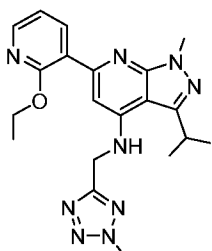


Смесь 6-хлор-3-изопропил-1-метил-N-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин (65 мг, 0,20 ммоль), (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (68 мг, 0,41 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (38 мг, 0,05 ммоль), Cs₂CO₃ (167 мг, 0,5 ммоль) в диоксане (3 мл) и воды (1 мл) дегазировали и продували с помощью азота 3 раза и затем смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа при микроволновом излучении. Добавляли воду (30 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (45 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Неочищенную смесь очищали с помощью препаративной HPLC с

получением 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина (41 мг).

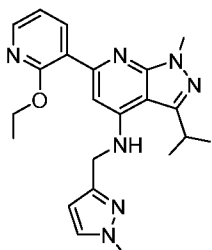
^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,32 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,05-7,01 (m, 2H), 4,96 (brs, 1H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,43 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Гц 6H), 1,41-1,38 (m, 3H). LC-MS: $t_R = 1,971$ минуты (Способ С), *масса/заряд* = 406,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 20: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилтетразол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (2-этоксипиридин)бороновой кислоты и (2-метилтетразол-5-ил)метанамина. ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,31 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 5,67-5,64 (m, 1H), 4,83 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,38 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,43-3,34 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,081$ минуты (Способ С), *масса/заряд* = 408,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 21: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин

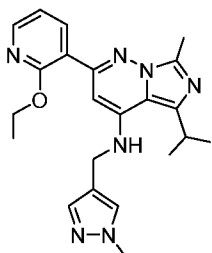


Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (2-этоксипиридин)бороновой кислоты и (1-метилпиразол-3-ил)метанамина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,31 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 5,12 - 5,09 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,48 (q, J

= 6,8 Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,39 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,989$ минуты (Способ А), *масса/заряд* = 423,0 $[M + H]^+$.

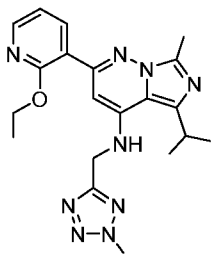
Пример 22: 2-(2-этоксипиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (2-этоксипиридил)бороновой кислоты и (1-метилпиразол-4-ил)метанамина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,21 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,01 (brs, 1H), 4,45 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,36 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 1,41-1,35 (m, 9H). LC-MS: $t_R = 2,004$ минуты (Способ С), *масса/заряд* = 406,1 $[M + H]^+$.

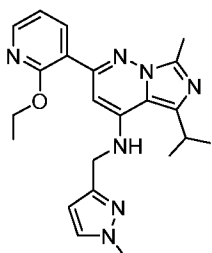
Пример 23: 2-(2-этоксипиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтетразол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (2-этоксипиридил)бороновой кислоты и (2-метилтетразол-5-ил)метанамина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,75-5,72 (m, 1H), 4,78 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,38 (s, 3H), 3,41-3,31 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,42 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,052$ минуты (Способ С), *масса/заряд* = 408,1 $[M + H]^+$.

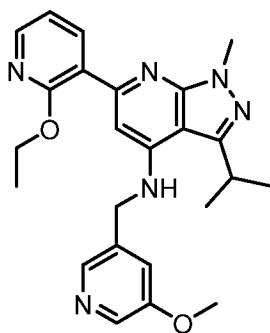
Пример 24: 2-(2-этоксипиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (2-этоксипиридил)бороновой кислоты и (1-метилпиразол-3-ил)метанамина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,22 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,4, 4,8$ Гц, 1H), 6,25 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,66 (brs, 1H), 4,44-4,51 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,069$ минуты (Способ С), масса/заряд = 406,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 25: 6-(2-этоксипиридил)-3-изопропил-*N*-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин

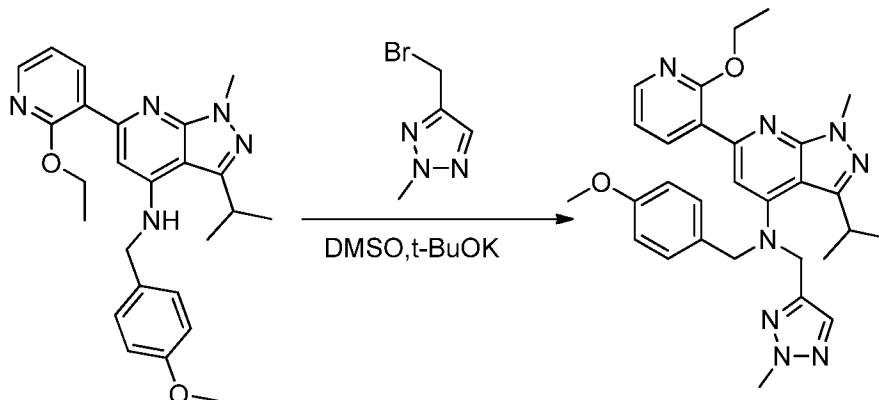


Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридил)-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина и 5-метоксипиридин-3-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,31-8,29 (m, 3H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,20 - 5,17 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 7,0$ Гц, 2H), 4,40 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,30 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) LC-MS: $t_R = 1,6$ минуты (Способ А), масса/заряд = 433,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

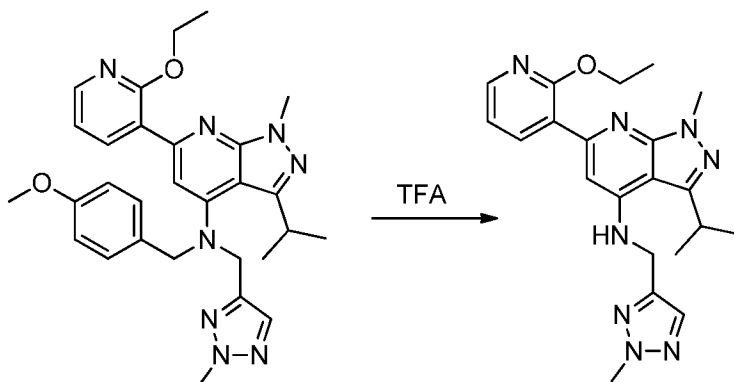
Пример 26: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин

Получение 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина



В раствор 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина (0,1 г, 0,23 ммоль) и *t*-BuOK (52 мг, 0,46 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли 4-(бромметил)-2-метил-2*H*-1,2,3-триазол (61 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Раствор выливали в ледяную воду (40 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл × 1), высушивали с помощью безводного Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-*N*-((2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина.

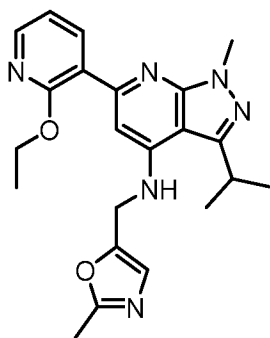
Получение 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-((2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина



Раствор 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-*N*-((2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина (0,14 г, 0,27 ммоль) в TFA (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Раствор концентрировали под вакуумом, остаток разбавляли дихлорметаном (20 мл) и

промывали с помощью NaHCO_3 (водн.) до достижения $\text{pH}=8$. Органическую фазу промывали солевым раствором (8 мл), высушивали с помощью безводного Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной HPLC с получением 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-((2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин. ^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,30 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J = 5,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 7,6, 4,8$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,39-5,36 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,37-3,27 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,05$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 407,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

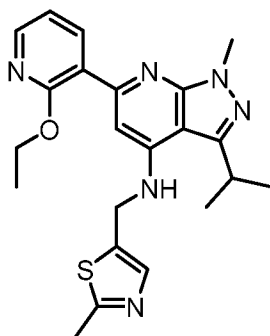
Пример 27: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин, 2-метилоксазол-5-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,30 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,92 (s, 1H), 5,10 (brs, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,50 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,32 - 3,26 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,45$ минуты (Способ В), $\text{масса/заряд} = 407,1$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

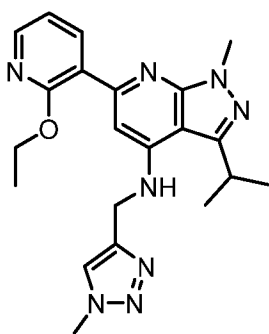
Пример 28: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилтиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 2-метилтиазол-5-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,31 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 5,12 - 5,09 (m, 1H), 4,72 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,39 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,99$ минуты (Способ А), $\text{масса/заряд} = 423$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

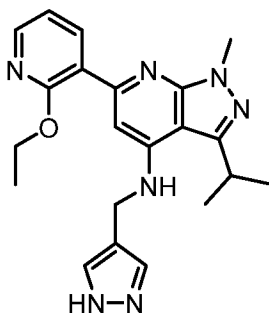
Пример 29: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 26 способом из 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 4-(хлорметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,33 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,53 (brs, 1H), 4,69 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,10 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,7$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 407,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

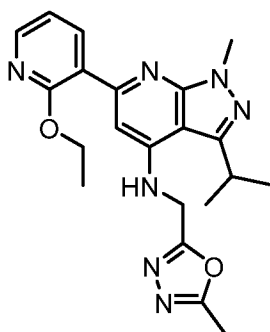
Пример 30: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(1*H*-пиразол-4-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 1*H*-пиразол-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,32 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,68 (s, 2H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 4,98-4,96 (m, 1H), 4,51 - 4,45 (m, 4H), 4,05 (s, 3H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,41 - 1,40 (m, 3H). LC-MS: $t_R = 2,24$ минуты (Способ В), $\text{масса/заряд} = 392$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

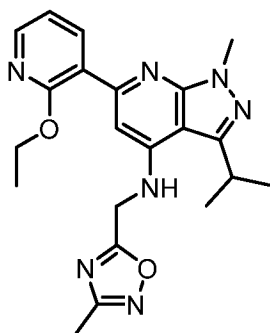
Пример 31: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамина оксалата и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,30 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,05-7,02 (m, 2H), 5,54-5,51 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,44 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,98$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 408,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

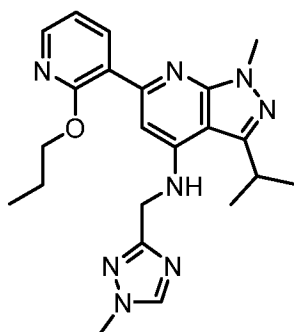
Пример 32: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метанамина гидрохлорида и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,31 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,56 (brs, 1H), 4,78 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,49 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,43 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,22$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 408,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

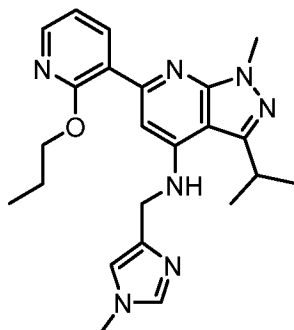
Пример 33: 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-6-(2-пропоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 1-метил-1,2,4-триазол-3-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,29 (dd, $J = 1,9, 7,4$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 1,9, 4,9$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 5,0, 7,3$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,83 (brs, 1H), 4,61 (d, $J = 4,5$ Гц, 2H), 4,39 (t, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,48 - 3,37 (m, 1H), 1,86 (sxt, $J = 7,2$ Гц, 2H), 1,50 (d, $J = 7,0$ Гц, 6H), 1,06 (t, $J = 7,4$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,98$ минуты (Способ С), $\text{масса/заряд} = 421,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

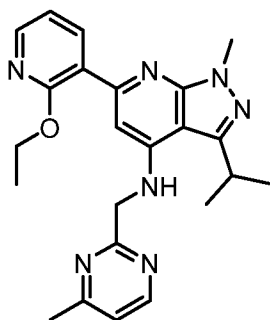
Пример 34: 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 3-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-1-метил-6-(2-пропоксипиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин и 1-метилимидазол-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ = 8,29 (dd, J =1,9, 7,4 Гц, 1H), 8,19 (dd, J =1,9, 4,9 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,02 (dd, J =4,9, 7,4 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,51 (brs, 1H), 4,47 (d, J =5,0 Гц, 2H), 4,37 (t, J =6,8 Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,34 (quin, J =6,8 Гц, 1H), 1,82 (sxt, J =7,2 Гц, 2H), 1,46 (d, J =6,8 Гц, 6H), 1,05 (t, J =7,4 Гц, 3H). LC-MS: t_R = 1,7 минуты (Способ С), масса/заряд = 420,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

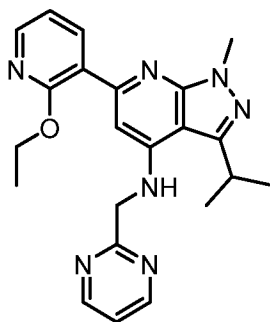
Пример 35: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (4-метилпиримидин-2-ил)метанамина гидрохлорида и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,65 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,05-7,01 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (brs, 1H), 4,71 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,51 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,62-3,58 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,0 Гц, 6H), 1,47 (t, J = 7,2 Гц, 3H). LC-MS: t_R = 2,19 минуты (Способ С), масса/заряд = 418,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

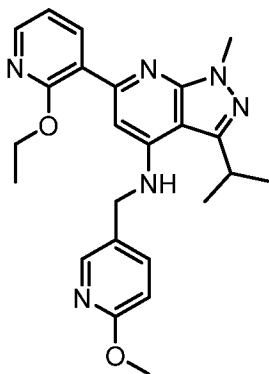
Пример 36: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(пиримидин-2-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, пиримидин-2-илметанамина гидрохлорида и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,82 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 8,31 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,20 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,31 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J = 4,2, 7,6$ Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,71 (brs, 1H), 4,78 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,60-3,53 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,48 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,16$ минуты (Способ C), *масса/заряд* = 404,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

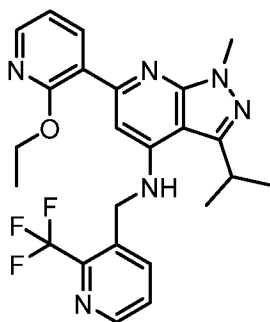
Пример 37: 6-(2-этоксипиридил)-3-изопропил-*N*-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (6-метоксипиридин-3-ил)метанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,30 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 8,22 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 8,18 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Гц, 1H), 7,02 (dd, $J = 5,2, 7,4$ Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 5,06 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,51 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,44 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,35 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,03$ минуты (Способ А), *масса/заряд* = 433,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

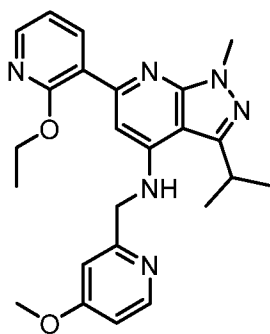
Пример 38: 6-(2-этоксипиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ = 8,65 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,29 (dd, J = 1,6, 7,6 Гц, 1H), 8,16 (dd, J = 2,0, 4,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 4,4, 8,0 Гц, 1H), 7,00 (dd, J = 5,2, 7,6 Гц, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,34 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 4,90 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,30 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,4 Гц, 6H), 1,13 (t, J = 7,2 Гц, 3H). LC-MS: t_R = 2,29 минуты (Способ А), масса/заряд = 471 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

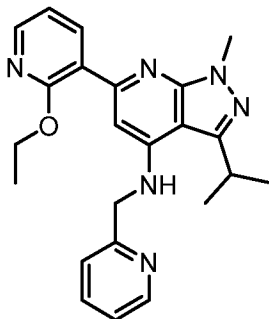
Пример 39: 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-*N*-[(4-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (4-метоксипиридин-2-ил)метанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,46 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 8,30 (dd, J = 2,0, 7,6 Гц, 1H), 8,18 (dd, J = 2,0, 4,8 Гц, 1H), 7,02 (dd, J = 4,8, 7,2 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 6,53 (brs, 1H), 4,60 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 4,46 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,54-3,47 (s, 1H), 1,52 (d, J = 6,8 Гц, 6H), 1,40 (t, J = 7,2 Гц, 3H). LC-MS: t_R = 1,58 минуты (Способ А), масса/заряд = 433,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

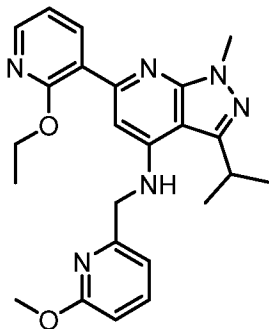
Пример 40: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(2-пиридилметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина и пиколинальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,66-8,65 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,62 (brs, 1H), 4,67 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,46 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,56-3,49 (m, 1H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,84$ минуты (Способ А), $\text{масса/заряд} = 403,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

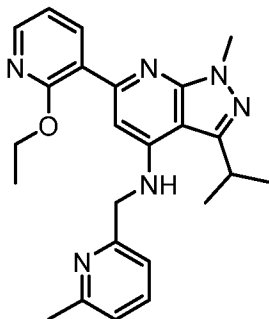
Пример 41: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(6-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина и 6-метоксипиколинальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,32-8,31 (m, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93-6,91 (m, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 6,33 (br.s, 1H), 4,60-4,58 (m, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,53-3,49 (m, 1H), 1,51 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,2$ минуты (Способ А), $\text{масса/заряд} = 433,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

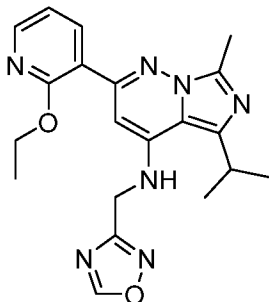
Пример 42: 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(6-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



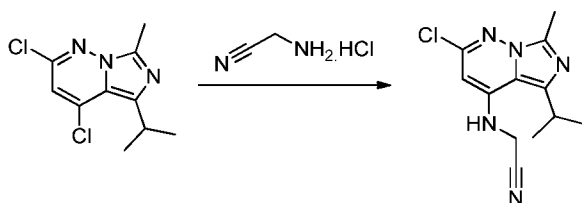
Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дихлор-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (6-метилпиридин-2-ил)метанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,32-8,30 (m, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,62 (t, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 7,05-7,02 (m, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90 (br.s, 1H), 4,62-4,61 (m, 2H), 4,48 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,61-3,58 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,56 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,43 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,8$ минуты (Способ А), масса/заряд = 417,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 43: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1,2,4-оксадиазол-3-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



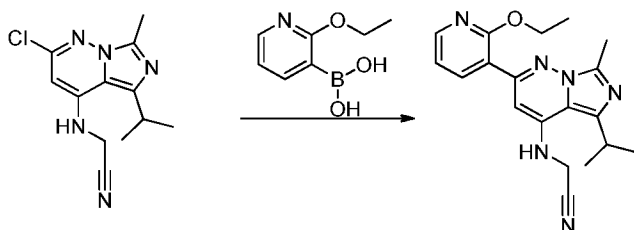
Получение 2-((2-хлор-5-изопропил-7-метиylimидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)ацетонитрила



В раствор 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метиylimидазо[1,5-*b*]пиридазина (430 мг, 1,76 ммоль) в NMP (5 мл) добавляли 2-аминоацетонитрил гидрохлорид (326 мг, 3,52 ммоль) и триэтиламин (535 мг, 5,28 ммоль). Смесь нагревали при 120°C в течение

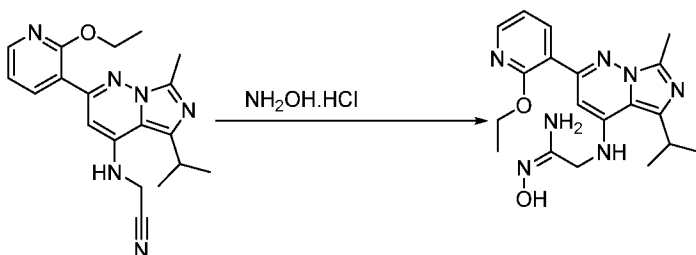
16 часов. Смесь охлаждали до 20°C и добавляли этилацетат (20 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (20 мл × 2), солевого раствора (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (0%~30% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-((2-хлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)ацетонитрила.

Получение 2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)ацетонитрила



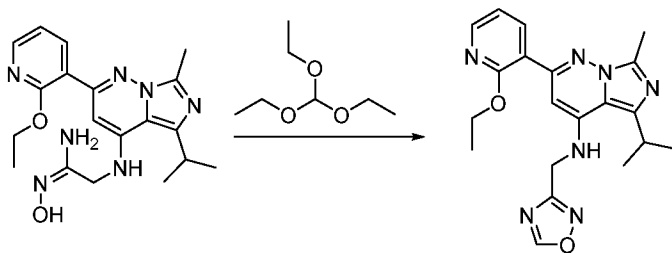
В раствор 2-((2-хлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)ацетонитрила (50 мг, 0,19 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли (2-этоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (47 мг, 0,28 ммоль), Cs₂CO₃ (124 мг, 0,38 ммоль) и [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (12 мг, 0,02 ммоль). Смесь дегазировали с помощью N₂ и нагревали при 80°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 20°C и экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью H₂O (20 мл), солевого раствора (20 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (10%~50% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)ацетонитрила.

Получение 2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)-N'-гидроксиацетимидамида



В раствор 2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)ацетонитрила (40 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (16 мг, 0,23 ммоль) и диизопропилэтиламин (30 мг, 0,23 ммоль). Смесь нагревали при 90°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане (20 мл) и NaHCO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (10%~100% этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)-*N*-гидроксиацетимидамида.

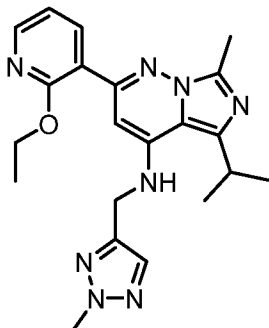
Получение *N*-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина



Раствор 2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)амино)-*N*-гидроксиацетимидамида (50 мг, 0,13 ммоль), триэтоксиметана (2 мл, 12,01 ммоль) и $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (0,1 мл, 0,8 ммоль) нагревали при 90°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали и остаток растворяли в этилацетате (20 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл), H_2O (10 мл), соевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (10%~100% этилацетата в петролейном эфире). Затем остаток очищали с помощью SFC с получением *N*-((1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,78 (s, 1H), 8,23 (dd, $J = 2,0, 4,2$ Гц, 1H), 7,95 (dd, $J = 1,6, 7,6$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 4,2, 7,6$ Гц, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,65 (br. s, 1H), 4,71 (d, $J = 4,2$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,42 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,09$ минуты (Способ C), $\text{масса/заряд} = 394 [\text{M} + \text{H}]^+$.

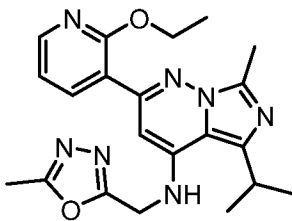
Пример 44: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтриазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 26 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-7-метиylimидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 4-(бромметил)-2-метил-2*H*-1,2,3-триазола.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,04 (dd, $J = 7,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,2, 4,8$ Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,49-5,47 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,46 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,05$ минуты (Способ С), масса/заряд = 407,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

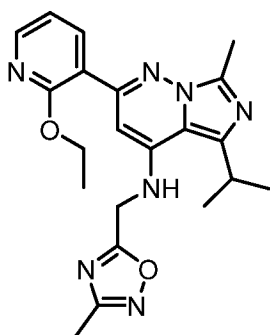
Пример 45: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



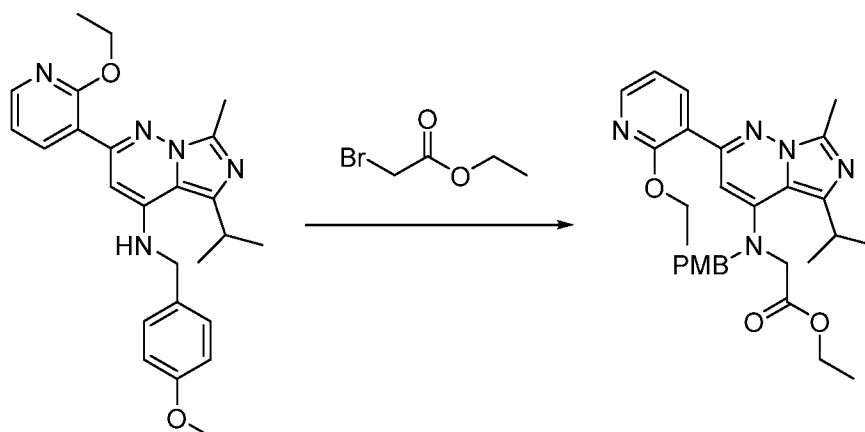
Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метиylimидазо[1,5-*b*]пиридазина, (5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метанамина оксалата и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 4,8, 2,0$ Гц, 1H), 8,03 (dd, $J = 7,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,61-5,58 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,37-3,30 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,05$ минуты (Способ С), масса/заряд = 408 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 46: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин

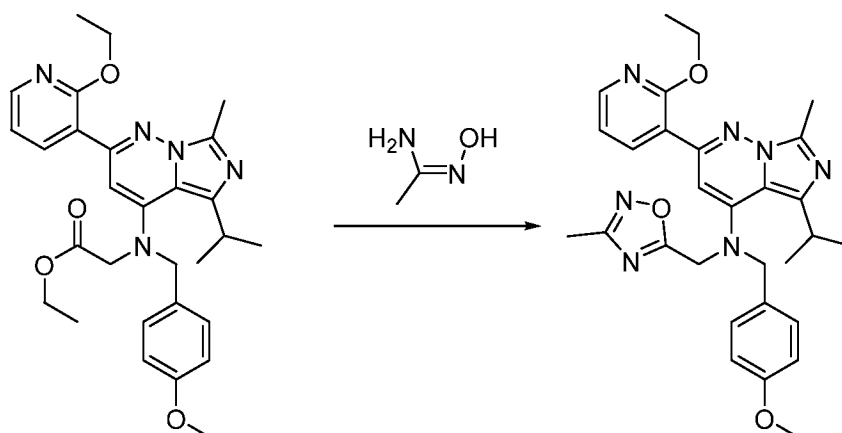


Получение этил-2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)(4-метоксибензил)амино)ацетата



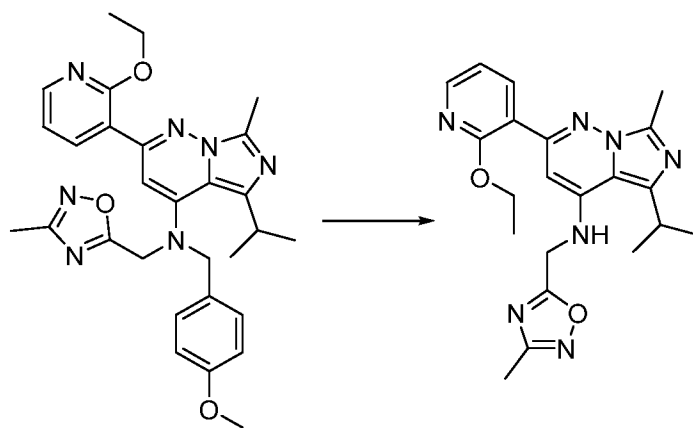
К раствору 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина (50 мг, 0,12 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли этил-2-бромацетат (39 мг, 0,23 ммоль), NaI (35 мг, 0,23 ммоль) и *t*-BuOK (39 мг, 0,35 ммоль). Смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. Смесь охлаждали до 20°C. Добавляли этилацетат (20 мл) и H₂O (10 мл). Органический слой промывали с помощью H₂O (10 мл × 2), солевого раствора (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением этил-2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)(4-метоксибензил)амино)ацетата.

Получение этил-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-7-метил-*N*-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина



В раствор (Z)-*N*-гидроксиацетимидамида (17 мг, 0,23 ммоль) в THF (3 мл) добавляли молекулярные сита с размером 4 Å (100 мг). Смесь перемешивали при 20°C в течение 30 минут. Затем добавляли NaH (9 мг, 0,23 ммоль) (60% в минеральном масле) и смесь нагревали при 50°C в течение 30 минут. Затем смесь охлаждали до 20°C и добавляли раствор этил-2-((2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-ил)(4-метоксибензил)амино)ацетата (40 мг, 0,08 ммоль) в THF (2 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов. Добавляли воду (1 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью H₂O (50 мл), солевого раствора (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=2/1) с получением 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-7-метил-*N*-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина.

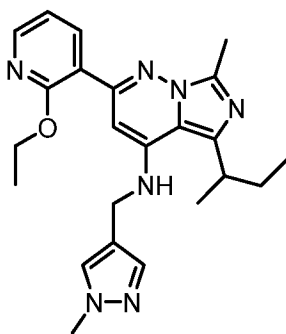
Получение этил-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина



Раствор 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-*N*-(4-метоксибензил)-7-метил-*N*-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина (40 мг, 0,07 ммоль) в TFA (5 мл) нагревали при 60°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. К остатку добавляли H₂O (2 мл). Смесь доводили до pH=7 с помощью нас. водн. NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (10 мл × 2). Объединенные органические фазы промывали с помощью H₂O (10 мл), солевого раствора (10 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной TLC (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат=1/1) с получением 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,24 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Гц, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,4, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,2, 7,6 Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,66-5,63 (m, 1H), 4,72 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,47 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 3,40-3,33 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 7,2 Гц, 6H), 1,40 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). LC-MS: *t*_R = 1,97 минуты (Способ С), *масса/заряд* = 408,1 [M + H]⁺.

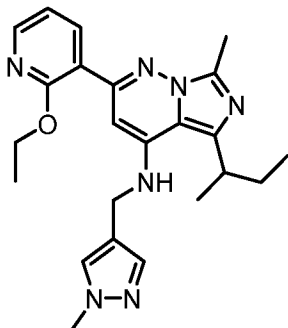
Пример 47: (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из (-)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амина и 1-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,23 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Гц, 1H), 8,06 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,00 (dd, *J* = 5,6, 7,6 Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,46 (q, *J* = 7,2 Гц, 2H), 4,37 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,73-1,71 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 6H), 0,87 (t, *J* = 7,2 Гц, 3H). LC-MS: *t*_R = 1,76 минуты (Способ А), *масса/заряд* = 420,1 [M + H]⁺. [α]_D²⁰ -5,6 (с = 0,4, MeOH)

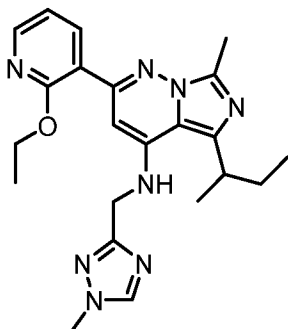
Пример 48: (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из (+)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 1-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,06 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,02-5,00 (m, 1H), 4,46 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,37 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 1H), 1,73-1,69 (m, 1H), 1,41-1,37 (m, 6H), 0,87 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,76$ минуты (Способ А), *масса/заряд* = 420,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $[\alpha]_D^{20} +6,0$ ($c = 0,4$, MeOH)

Пример 49: (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин

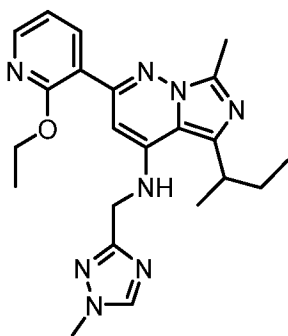


Получали аналогичным примеру 26 способом из (-)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 3-(хлорметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 7,00 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,95 (brs, 1H), 4,56 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H),

1,48-1,42 (m, 6H), 0,97 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,89$ минуты (Способ С), $масса/заряд = 421,1$ $[M + H]^+$. $[\alpha]_D^{20} -2,2$ ($c = 0,5$, $CHCl_3$)

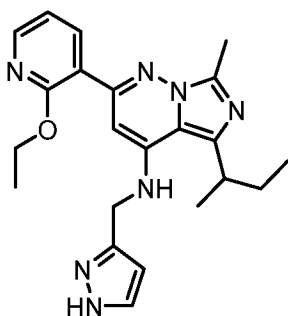
Пример 50: (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 26 способом из (+)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метиylimидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 3-(хлорметил)-1-метил-1*H*-1,2,4-триазола.

1H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,01 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,95 (brs, 1H), 4,56 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,13-3,07 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,48-1,42 (m, 6H), 0,97 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,89$ минуты (Способ С), $масса/заряд = 421,1$ $[M + H]^+$. $[\alpha]_D^{20} +4,6$ ($c = 0,5$, $CHCl_3$)

Пример 51: (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-(1*H*-пиразол-3-илметил)-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин

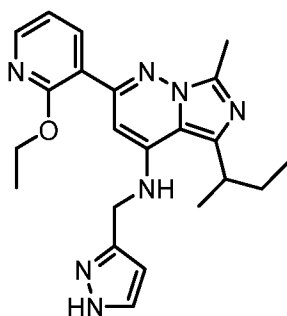


Получали аналогичным примеру 1 способом из (+)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метиylimидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 1*H*-пиразол-3-карбальдегида.

1H ЯМР ($CDCl_3$ 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,14 (s,

1H), 5,72 (brs, 1H), 4,56 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,71$ минуты (Способ А), $масса/заряд = 406,1$ [M + H]⁺. $[\alpha]_D^{20} +3,3$ (c = 0,4, MeOH)

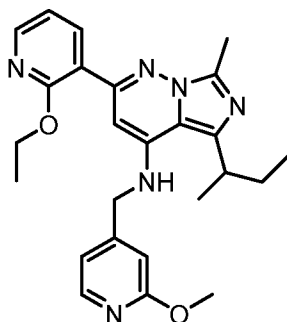
Пример 52: (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-(1*H*-пиразол-3-илметил)-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из (-)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 1*H*-пиразол-3-карбальдегида.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,35 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,72 (brs, 1H), 4,56 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,47 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,71$ минуты (Способ А), $масса/заряд = 406,1$ [M + H]⁺. $[\alpha]_D^{20} -3,4$ (c = 0,4, MeOH)

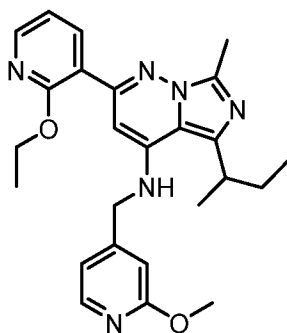
Пример 53: (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 26 способом из (+)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 4-(хлорметил)-2-метоксипиридина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,20 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J = 1,6, 5,2$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,35 (brt, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,33 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,98-2,93 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,99-1,94 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,88$ минуты (Способ А), *масса/заряд* = 447,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $[\alpha]_D^{20} +4,0$ ($c = 0,6$, CHCl_3)

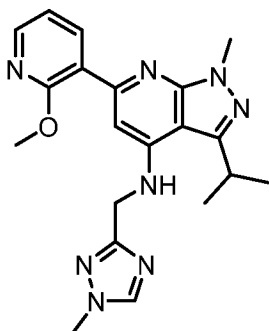
Пример 54: (-)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 26 способом из (-)-5-(втор-бутил)-2-(2-этоксипиридин-3-ил)-*N*-(4-метоксибензил)-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин и 4-(хлорметил)-2-метоксипиридина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,20 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 6,97 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Гц, 1H), 6,87 (dd, $J = 1,6, 5,2$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J = 1,6$ Гц, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,35 (brt, $J = 6,0$ Гц, 1H), 4,53 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,33 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,80-1,78 (m, 1H), 1,46 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,94 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,88$ минуты (Способ А), *масса/заряд* = 447,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$. $[\alpha]_D^{20} -4,3$ ($c = 0,6$, CHCl_3)

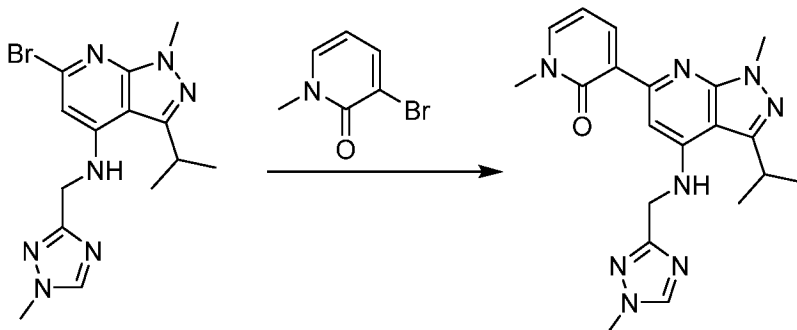
Пример 55: 3-изопропил-6-(2-метокси-3-пиридил)-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и (2-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,23-8,21 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,83 (brs, 1H), 4,63 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 1,82$ минуты (Способ В), масса/заряд = 393,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 56: 3-(3-изопропил-1-метил-4-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он

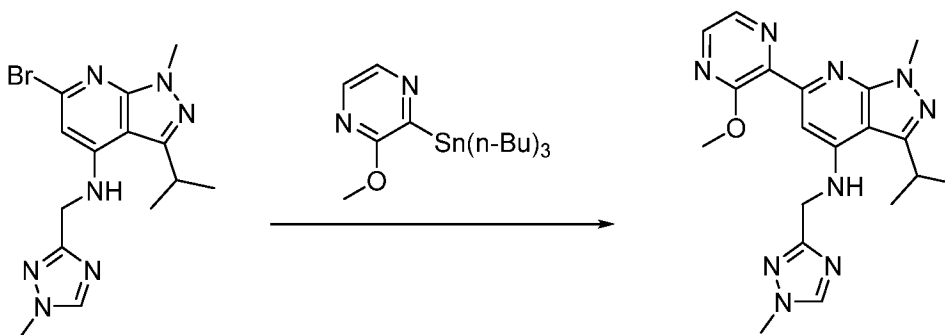


6-Бром-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин (получали аналогичным способом, что и 6-хлор-3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин в примере 19 из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина и (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина) (50 мг, 0,14 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (70 мг, 0,28 ммоль), 3-бром-1-метилпиридин-2-он (52 мг, 0,28 ммоль), Cs_2CO_3 (112 мг, 0,34 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (25 мг, 0,034 ммоль) поглощали в пробирке для микроволновой обработки в диоксане (1 мл) и H_2O (0,25 мл). Закрытую пробирку нагревали при 100°C в течение 1 часа с помощью микроволнового излучения. Реакционную смесь разделяли

между этилацетатом (20 мл) и H₂O (20 мл). Органическую фазу отделяли, промывали с помощью H₂O (10 мл × 2), высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (SiO₂, дихлорметан: метанол=1/0 - 10:1) и лиофилизировали с получением 3-[3-изопропил-1-метил-4-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метиламино]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил]-1-метилпиридин-2-она.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,45 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,0, 6,8 Гц, 1H), 6,36 (d, *J* = 6,8, 6,8 Гц, 1H), 5,80 (brs, 1H), 4,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,44-3,36 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H). LC-MS: *t_R* = 1,57 минуты (Способ В), *масса/заряд* = 393,1 [M + H]⁺.

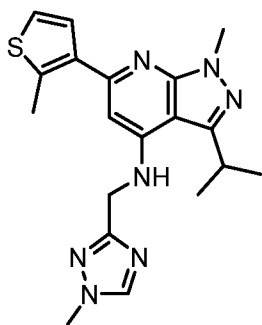
Пример 57: 3-изопропил-6-(3-метоксипиразин-2-ил)-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



В раствор 6-бром-3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин (100 мг, 0,27 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли 2-метокси-3-(трибутилстаннил)пиразин (164 мг, 0,41 ммоль), CsF (83 мг, 0,55 ммоль), Pd-PEPPSI предкатализатор (дихлор[1,3-бис(2,6-ди-3-пентилфенил)имидазол-2-илиден](3-хлорпиридил)палладий(II)) (11 мг, 0,01 ммоль) и молекулярные сита с размером 4 Å (50 мг). Смесь дегазировали с помощью N₂ и нагревали при 100°C в течение 16 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью 10% MeOH в дихлорметане (20 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (SiO₂, 0~10% MeOH/дихлорметана) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-изопропил-6-(3-метоксипиразин-2-ил)-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,32 (d, $J = 2,4$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J = 2,8$ Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,92-5,90 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,46-3,40 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 1,59$ минуты (Способ В), $\text{масса/заряд} = 394,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

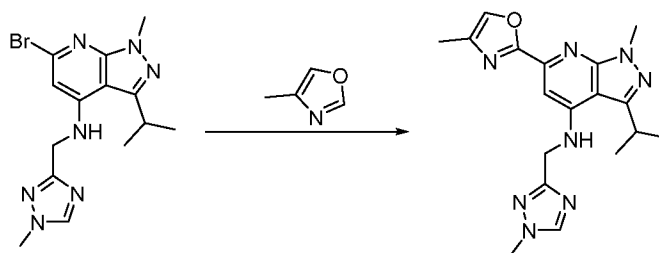
Пример 58: 3-изопропил-1-метил-6-(2-метил-3-тиенил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилтиофен-3-ил)-1,3,2-диоксаборолана.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,04 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,11 (d, $J = 5,2$ Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,78 (brs, 1H), 4,61 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 2,14$ минуты (Способ В), $\text{масса/заряд} = 382$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 59: 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилоксазол-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин

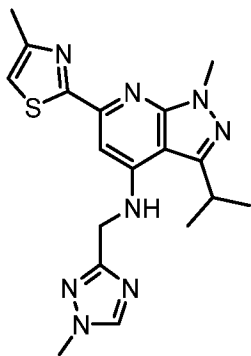


Смесь 6-бром-3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амина (0,1 г, 0,27 ммоль), 4-метилоксазола (46 мг, 0,55 ммоль), XPHOS-Pd-G3 ((2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия(II) метансульфоната) (12 мг, 0,013 ммоль), *t*-BuOK (92 мг, 0,82 ммоль) в DMA (4 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали под вакуумом и остаток

очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/0, 0/1) с получением 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилоксазол-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин.

^1H ЯМР (CDCl_3 ; 400 МГц): δ 8,05 (s, 1H), 7,54 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,95 (brs, 1H), 4,68 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,44-3,37 (m, 1H), 2,31 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,49 (d, $J=6,8$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 1,73$ минуты (Способ В), масса/заряд = 367,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

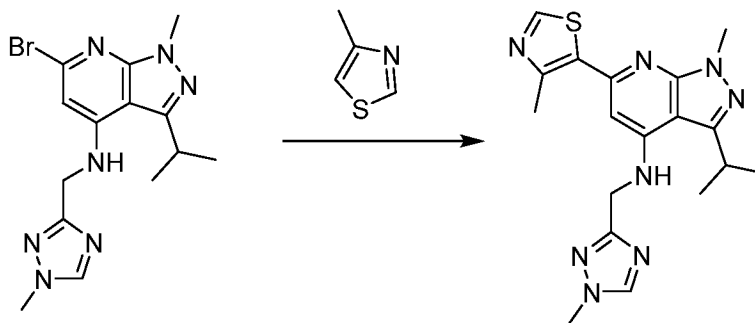
Пример 60: 3-изопропил-1-метил-6-(4-метилтиазол-2-ил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 56 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 2-бром-4-метилтиазола.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,05 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,99 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,90 (brt, $J=4$ Гц, 1H), 4,71 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,42-3,39 (m, 1H), 2,56 (d, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,49 (d, $J=7,2$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 2,34$ минуты (Способ С), масса/заряд = 383 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

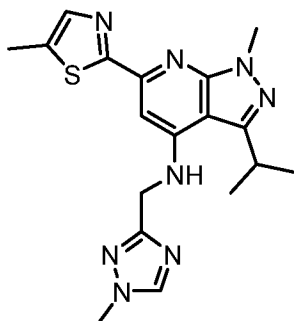
Пример 61: 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Смесь 6-бром-3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин (50 мг, 0,14 ммоль), 4-метилтиазола (41 мг, 0,41 ммоль), дицилогексил-[2-(2,6-диизопропоксифенил)фенил]фосфана (6,4 мг, 0,014 ммоль), 2,2-диметилпропановой кислоты (5,6 мг, 0,055 ммоль), K₂CO₃ (57 мг, 0,41 ммоль) и Pd(OAc)₂ (1,5 мг, 0,007 ммоль) в толуоле (3 мл) дегазировали с помощью N₂ и перемешивали при 110°C в течение 12 часов. Раствор концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (SiO₂, 0~10% MeOH/дихлорметан). Затем остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC с получением 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,71 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,87-5,84 (brt, *J* = 5,2 Гц, 1H), 4,63 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,49 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H). LC-MS: t_R = 1,88 минуты (Способ C), масса/заряд = 383 [M + H]⁺.

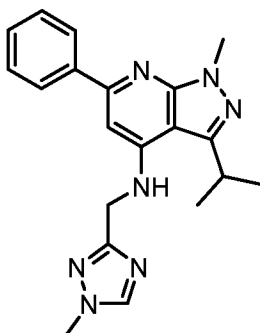
Пример 62: 3-изопропил-1-метил-6-(5-метилтиазол-2-ил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 57 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 5-метил-2-(трибутилстаннил)тиазола.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400 МГц): δ 8,04 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,88-5,87 (m, 1H), 4,68 (d, *J* = 4,8 Гц, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Гц, 6H). LC-MS: t_R = 2,35 минуты (Способ C), масса/заряд = 383 [M + H]⁺.

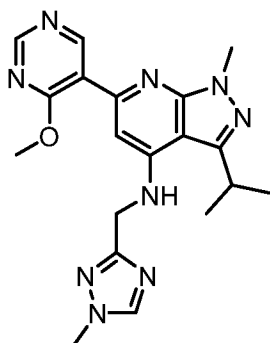
Пример 63: 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-фенил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и фенолбороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,08-8,04 (m, 3H), 7,51-7,40 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 5,82-5,79 (m, 1H), 4,66 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 1,77$ минуты (Способ С), *масса/заряд* = 362,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

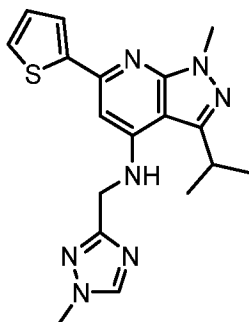
Пример 64: 3-изопропил-6-(4-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 56 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 5-бром-4-метоксипиримидина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 9,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,88-5,87 (m, 1H), 4,62 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,11 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 1,50 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 1,65$ минуты (Способ В), *масса/заряд* = 394 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

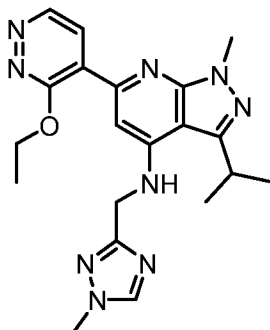
Пример 65: 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-тиенил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 57 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и трибутил(тиофен-2-ил)станнана.

^1H ЯМР (CDCl_3 400 МГц): δ 8,04 (s, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,79-5,77 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 2,05$ минуты (Способ С), *масса/заряд* = 368 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

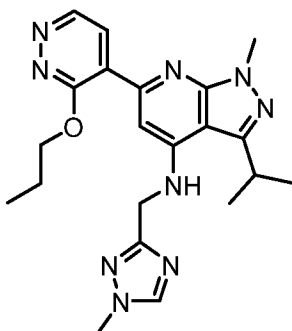
Пример 66: 6-(3-этоксипиридазин-4-ил)-3-изопропил-1-метил-N-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 57 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридина, (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 3-этокси-4-(трибутилстаннил)пиридазина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ 8,96 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,16 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,92 - 5,90 (m, 1H), 4,75 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,63 (d, $J = 4,4$ Гц, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,44 - 3,40 (m, 1H), 1,55 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,50 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H) LC-MS: $t_R = 1,74$ минуты (Способ В), *масса/заряд* = 408,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

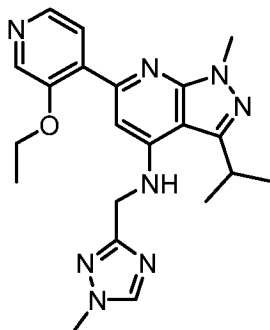
Пример 67: 3-изопропил-1-метил-N-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(3-пропоксипиридазин-4-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 57 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина, (1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 3-этоксипиридазина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 8,96 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,14 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,91 (br t, $J = 4,4$ Гц, 1H), 4,65 - 4,61 (m, 4H), 4,04 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,10 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) LC-MS: $t_R = 1,88$ минуты (Способ E), $\text{масса/заряд} = 422,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

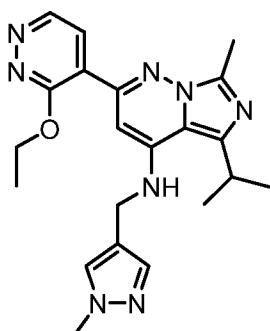
Пример 68: 6-(3-этоксипиридил)-3-изопропил-1-метил-N-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-b]пиридин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 4,6-дибром-3-изопропил-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина, (1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 3-этоксипиридазина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 8,42 - 8,35 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,87 (br t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,24 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,45 - 3,39 (m, 1H), 1,52- 1,46 (m, 9H) LC-MS: $t_R = 1,64$ минуты (Способ E), $\text{масса/заряд} = 407,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

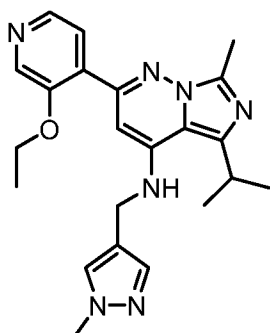
Пример 69: 2-(3-этоксипиридин-4-ил)-5-изопропил-7-метил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 57 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина, (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина и 3-этоксид-4-(трибутилстаннил)пиридазина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 8,97 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,87 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,14 (t, $J = 4,8$ Гц, 1H), 4,73 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 4,40 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,47 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,44 (d, $J = 6,4$ Гц, 6H) LC-MS: $t_R = 1,64$ минуты (Способ Е), $\text{масса/заряд} = 407,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

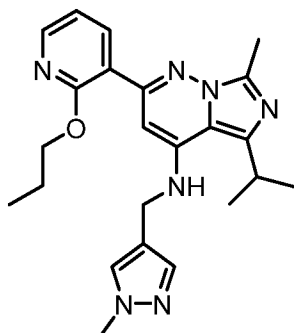
Пример 70: 2-(3-этоксид-4-пиридил)-5-изопропил-7-метил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина, (1-метил-1H-пиразол-4-ил)метанамина и 3-этоксид-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400МГц): δ 8,41 (s, 1H), 8,36 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,07 (brs, 1H), 4,37 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 4,21 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,41 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H) LC-MS: $t_R = 1,49$ минуты (Способ Е), $\text{масса/заряд} = 406,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

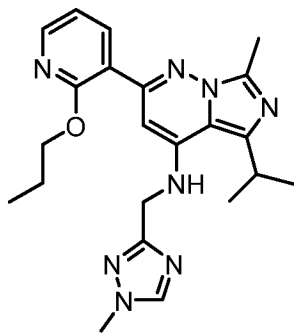
Пример 71: 5-изопропил-7-метил-N-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина, (1-метил-1Н-пиразол-4-ил)метанамина и 2-пропокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ 8,23 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,05 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Гц, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,99 (brs, 1H), 4,37 (d, $J = 6,4$ Гц, 2H), 4,36 (t, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) LC-MS: $t_R = 1,83$ минуты (Способ F), *масса/заряд* = 420,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

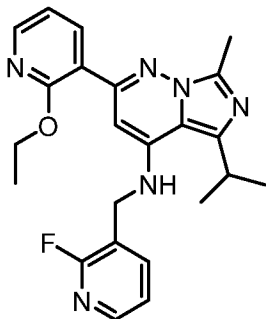
Пример 72: 5-изопропил-7-метил-N-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина, (1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 2-пропокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина.

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ 8,24 (dd, $J = 2,0, 4,8$ Гц, 1H), 8,06-8,03 (m, 2H), 7,02 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Гц, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,94 (brs, 1H), 4,56 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 4,39 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,45-3,38 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H) LC-MS: $t_R = 1,71$ минуты (Способ E), *масса/заряд* = 421,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

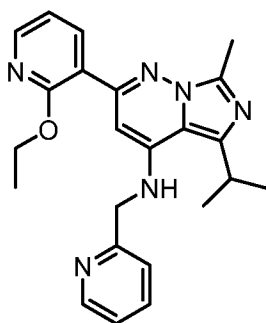
Пример 73: 2-(2-этоксипиридил)-N-[(2-фтор-3-пиридил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин и 2-фторникотинальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,21-8,17 (m, 2H), 8,01-7,99 (m, 1H), 7,99-7,78 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,46 (br.s, 1H), 4,63 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,34 (q, $J = 6,8$ Гц, 2H), 3,36-3,30 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,21 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,88$ минуты (Способ F), $\text{масса/заряд} = 421 [\text{M} + \text{H}]^+$.

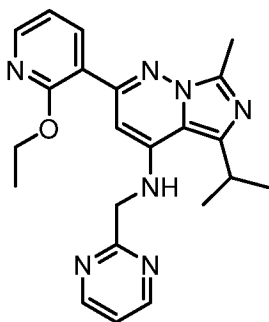
Пример 74: 2-(2-этоксипиридил)-5-изопропил-7-метил-N-(2-пиридилметил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 1 способом из 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин и никотинальдегида.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,65 (d, $J = 4,8$ Гц, 1H), 8,27-8,25 (m, 1H), 8,06-8,04 (m, 1H), 7,77-7,76 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 2H), 7,17 (br.s, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,61 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,48 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,68-3,61 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 1,58 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,41 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,29$ минуты (Способ D), $\text{масса/заряд} = 403 [\text{M} + \text{H}]^+$.

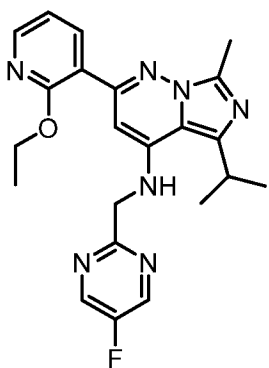
Пример 75: 2-(2-этоксипиридил)-5-изопропил-7-метил-N-(пиримидин-2-илметил)имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина, пиридин-5-илметанамина гидрохлорида и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ 8,83 (d, $J = 5,2$ Гц, 2H), 8,24 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J = 2,0, 7,2$ Гц, 1H), 7,34 (t, $J = 5,2$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,2, 7,2$ Гц, 1H), 6,84 (brs, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 4,0$ Гц, 2H), 4,52 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,62-3,55 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,54 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,98$ минуты (Способ E), *масса/заряд* = 404,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

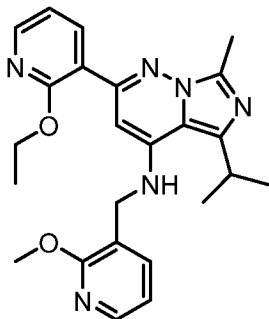
Пример 76: 2-(2-этоксипиридин-3-ил)-N-[(5-фторпиридин-2-ил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-*b*]пиридазина, (2-фторпиридин-5-ил)метанамина гидрохлорида и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ 8,70 (s, 2H), 8,24 (dd, $J = 2,0, 5,2$ Гц, 1H), 8,07 (dd, $J = 2,0, 7,6$ Гц, 1H), 7,03 (dd, $J = 5,2, 7,6$ Гц, 1H), 6,62 (brs, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,73 (d, $J = 3,2$ Гц, 2H), 4,51 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,57-3,50 (m, 1H), 2,72 (s, 3H), 1,53 (d, $J = 7,2$ Гц, 6H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 2,12$ минуты (Способ E), *масса/заряд* = 422 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

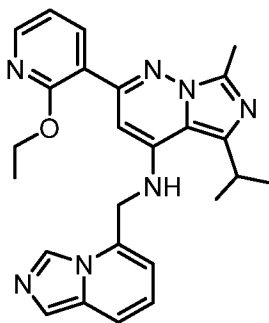
Пример 77: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-N-[(2-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазина, (2-метоксипиридин-3-ил)метанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ 8,21 (dd, $J = 2,0, 2,0$ Гц, 1H), 8,13 (dd, $J = 1,6, 1,6$ Гц, 1H), 8,02 (dd, $J = 2,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J = 1,6, 1,6$ Гц, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,55 (br.s, 1H), 4,50 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,39 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,96$ минуты (Способ F), $\text{масса/заряд} = 433,1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Пример 78: 2-(2-этокси-3-пиридил)-N-(имидазо[1,5-a]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин

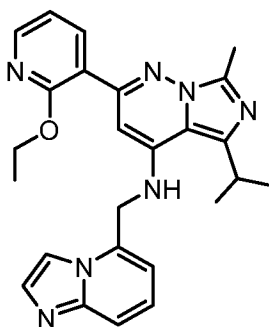


Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазина, имидазо[1,5-a]пиридин-5-илметанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

^1H ЯМР (CDCl_3 400МГц): δ 8,19 (d, $J = 2,0$ Гц, $J = 2,0$ Гц 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (dd, $J = 1,6$ Гц, $J = 2,0$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 6,70 (d, $J = 6,4$ Гц, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,38 (br. s, 1H), 4,79 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,28

(q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,29-3,26 (m, 1H), 2,76(s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,08 (t, $J = 6,8$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,35$ минуты (Способ F) , *масса/заряд* = 442,1 [M + H]⁺.

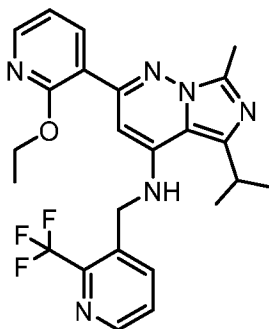
Пример 79: 2-(2-этокси-3-пиридил)-N-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-б]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-б]пиридазина, имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400МГц): δ 8,19 (dd, $J = 4,8$, 1,6 Гц, 1H), 8,06 (dd, $J = 7,6$, 2,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,98 (dd, $J = 7,6$, 4,8 Гц, 1H), 6,94 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,41 (br s, 1H), 4,80 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,27 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,06 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,27$ минуты (Способ F) , *масса/заряд* = 442,1 [M + H]⁺.

Пример 80: 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-N-[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]имидазо[1,5-б]пиридазин-4-амин

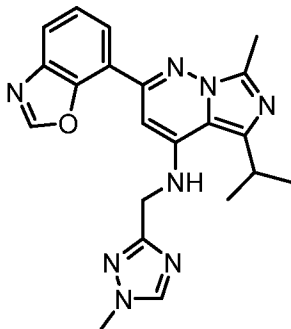


Получали аналогичным примеру 19 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-б]пиридазина, (2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метанамина и (2-этоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты.

¹H ЯМР (CDCl₃ 400МГц): δ 8,65 (d, $J = 4,4$ Гц, 1H), 8,19 (dd, $J = 1,6$, 4,8 Гц, 1H), 8,02 (dd, $J = 1,6$, 7,2 Гц, 1H), 7,95 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,52 (dd, $J = 4,4$, 7,6 Гц, 1H), 6,97 (dd,

$J = 4,8, 7,2$ Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,45 (brt, $J = 5,6$ Гц, 1H), 4,86 (d, $J = 5,6$ Гц, 2H), 4,29 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 3,36 - 3,26 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H), 1,13 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H). LC-MS: $t_R = 1,8$ минуты (Способ F), $масса/заряд = 471,1$ $[M + H]^+$.

Пример 81: 2-(1,3-бензоксазол-7-ил)-5-изопропил-7-метил-N-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-b]пиридазин-4-амин



Получали аналогичным примеру 56 способом из 2,4-дихлор-5-изопропил-7-метилимидазо[1,5-b]пиридазина, (1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метанамина и 7-бромбензо[d]оксазола.

1H ЯМР ($CDCl_3$ 400МГц) δ 8,23 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 8,0$ Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 7,2$ Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,05 (br s, 1H), 4,68 (d, $J = 4,8$ Гц, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,48 - 3,36 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,50 (d, $J = 6,8$ Гц, 6H). LC-MS: $t_R = 1,68$ минуты (Способ E), $масса/заряд = 403,1$ $[M + H]^+$.

Испытания in vitro

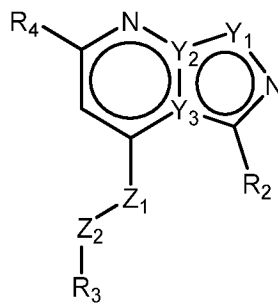
Анализ ингибирования PDE1

Анализы в отношении PDE1A, PDE1B и PDE1C проводили следующим образом: анализы проводили с образцами объемом 60 мкл, содержащими фиксированное количество фермента PDE1 (достаточное для превращения 20–25% субстрата циклического нуклеотида), буфер (50 мМ HEPES (4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота) pH 7,6; 10 мМ $MgCl_2$; 0,02% Tween 20), 0,1 мг/мл BSA (альбумин бычьей сыворотки), 15 нМ меченного тритием cAMP и различные количества ингибиторов. Реакции инициировали путем добавления субстрата циклического нуклеотида и обеспечивали протекание реакций в течение 1 ч. при комнатной температуре, после чего их останавливали путем смешивания с 20 мкл (0,2 мг) гранул SPA из силиката иттрия (PerkinElmer). Обеспечивали оседание гранул в течение 1 ч. в темноте перед подсчетом планшетов на устройстве для подсчета Wallac

1450 Microbeta. Измеренные сигналы переводили в активность относительно не подвергнутого ингибированию контроля (100%), а значения IC_{50} рассчитывали с помощью XlFit (модель 205, IDBS).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I),



(I),

где

Y1 представляет собой N-R1, Y2 представляет собой C, и Y3 представляет собой C, или

Y1 представляет собой C-R1, Y2 представляет собой N, и Y3 представляет собой C;

Z1 выбран из NH, CH₂, O и S;

Z2 выбран из NH, CH₂, O и S;

при условии, что по меньшей мере один из Z1 и Z2 представляет собой CH₂;

R1 выбран из группы, состоящей из водорода, линейного или разветвленного C₁₋₄алкила и насыщенного моноциклического C₃₋₄циклоалкила, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и насыщенный моноциклический C₃₋₄циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R2 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁₋₆алкила, насыщенного моноциклического C₃₋₆циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, все из которых могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R3 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

R4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

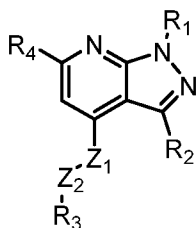
R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена, или

R4 представляет собой пиридион, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена; или

R4 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из линейного или разветвленного C₁₋₄алкила, линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси и галогена, где указанный линейный или разветвленный C₁₋₄алкил и линейный или разветвленный C₁₋₄алкокси могут быть необязательно замещены одним или несколькими атомами галогена;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 формулы (Ia),

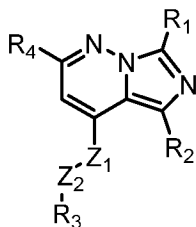


(Ia),

где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в п. 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1 формулы (Ib),



(Ib),

где Z1, Z2, R1, R2, R3 и R4 определены в п. 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где Z1 представляет собой NH.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где Z2 представляет собой CH₂.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где Z1 представляет собой NH, и Z2 представляет собой CH₂.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R1 представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₄алкил, такой как метил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R2 представляет собой линейный или разветвленный C₁₋₆алкил, такой как изопропил или 1-метил-пропил.

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где

R3 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, все из которых могут быть необязательно замещены метилом; или

R3 представляет собой 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из метила, трифторметила или линейного или разветвленного C₁₋₄алкокси; где указанный 6-членный гетероарил выбран

из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила; или

R3 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который необязательно замещен одним или несколькими метилами.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где

R4 представляет собой 5-членный гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, оксазолила, оксадиазолила, триазолила, тетразолила, тиазолила и тиофенила, где указанный 5-членный гетероарил может быть необязательно замещен метилом; или

R4 представляет собой 6-членный гетероарил, который может быть необязательно замещен линейным или разветвленным C₁-алкокси; где указанный 6-членный гетероарил выбран из пиридила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила; или

R4 представляет собой фенил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами; или

R4 представляет собой пиридион, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами; или

R4 представляет собой 9-членный бициклический гетероарил, который может быть необязательно замещен одним или несколькими метилами.

11. Соединение по п. 1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

1. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

2. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилоксазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

3. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(1H-пиразол-3-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

4. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

5. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

6. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

7. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
8. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
9. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилоксазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
10. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1H-пиразол-3-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
11. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
12. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
13. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
14. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-*N*-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
15. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
16. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
17. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
18. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1H-пиразол-4-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
19. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
20. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилтетразол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
21. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
22. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;

23. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтетразол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
24. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
25. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(5-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
26. 6-(2-этоксипиридин-3-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил]-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
27. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилоксазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
28. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(2-метилтиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
29. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилтриазол-4-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
30. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(1*H*-пиразол-4-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
31. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
32. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
33. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
34. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метилимидазол-4-ил)метил]-6-(2-пропокси-3-пиридил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
35. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(4-метилпиримидин-2-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
36. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(пиримидин-2-илметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
37. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
38. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;

39. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(4-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
40. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-(2-пиридилметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
41. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-*N*-[(6-метокси-2-пиридил)метил]-1-метил-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
42. 6-(2-этокси-3-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(6-метил-2-пиридил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
43. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(1,2,4-оксадиазол-3-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
44. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(2-метилтриазол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
45. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
46. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
47. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
48. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
49. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
50. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
51. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-(1*H*-пиразол-3-илметил)-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
52. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-7-метил-*N*-(1*H*-пиразол-3-илметил)-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
53. (+)-2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
54. (-)-2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(2-метокси-4-пиридил)метил]-7-метил-5-[1-метилпропил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;

55. 3-изопропил-6-(2-метокси-3-пиридил)-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
56. 3-(3-изопропил-1-метил-4-(((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)амино)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)-1-метилпиридин-2(1*H*)-он;
57. 3-изопропил-6-(3-метоксипиразин-2-ил)-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
58. 3-изопропил-1-метил-6-(2-метил-3-тиенил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
59. 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилоксазол-2-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
60. 3-изопропил-1-метил-6-(4-метилтиазол-2-ил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
61. 3-изопропил-1-метил-*N*-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метил)-6-(4-метилтиазол-5-ил)-1*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
62. 3-изопропил-1-метил-6-(5-метилтиазол-2-ил)-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
63. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-фенилпиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
64. 3-изопропил-6-(4-метоксипиримидин-5-ил)-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
65. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(2-тиенил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
66. 6-(3-этоксипиридазин-4-ил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
67. 3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-6-(3-пропоксипиридазин-4-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
68. 6-(3-этокси-4-пиридил)-3-изопропил-1-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]пиразоло[3,4-*b*]пиридин-4-амин;
69. 2-(3-этоксипиридазин-4-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
70. 2-(3-этокси-4-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;

71. 5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метилпиразол-4-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 72. 5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]-2-(2-пропокси-3-пиридил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 73. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(2-фтор-3-пиридил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 74. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(2-пиридилметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 75. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-(пиримидин-2-илметил)имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 76. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-[(5-фторпиримидин-2-ил)метил]-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 77. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-*N*-[(2-метокси-3-пиридил)метил]-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 78. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-(имидазо[1,5-*a*]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 79. 2-(2-этокси-3-пиридил)-*N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-5-илметил)-5-изопропил-7-метил-имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 80. 2-(2-этокси-3-пиридил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[[2-(трифторметил)-3-пиридил]метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
 81. 2-(1,3-бензоксазол-7-ил)-5-изопропил-7-метил-*N*-[(1-метил-1,2,4-триазол-3-ил)метил]имидазо[1,5-*b*]пиридазин-4-амин;
- или фармацевтически приемлемой соли любого из этих соединений.
12. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.
 13. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько из фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и вспомогательных веществ.
 14. Соединение по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни

Хантингтона, или для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног.

15. Способ лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона, или лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног, при этом способ предусматривает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в этом.