

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190215** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2021.04.15(22) Дата подачи заявки
2019.07.11(51) Int. Cl. *A61P 25/04* (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 491/22 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)**(54) АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА P2X₃**

(31) 1811452.0

(32) 2018.07.12

(33) GB

(86) PCT/EP2019/068681

(87) WO 2020/011921 2020.01.16

(71) Заявитель:

**РЕКОРДАТИ ИНДУСТРИА
КИМИКА Э ФАРМАЧЕУТИКА СПА
(IT)**

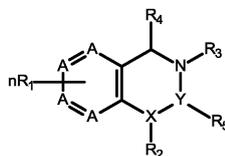
(72) Изобретатель:

**Грациани Давиде, Менегон Серджо,
Анджелико Патриция, Рива Карло
(IT)**

(74) Представитель:

Носырева Е.Л. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I



формула I,

и к их применению в качестве антагонистов активности рецепторов P2X₃ и P2X_{2/3}, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения с их применением. Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предотвращения боли, и хронической боли, и толерантности к анальгетикам, респираторных нарушений и дисфункций, и лечения гиперактивности мочевого пузыря, болевого синдрома в мочевом пузыре, дизурии и в целом заболеваний органов мочеполовой системы, сердечно-сосудистых нарушений и в целом для потенциального лечения заболеваний и нарушений висцеральных органов, характеризующихся вовлечением рецепторов P2X₃ и P2X_{2/3}.

A1**202190215****202190215****A1**

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА P2X₃

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к конденсированным гетероциклическим производным, в том числе к производным 4-имино-1H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-она и 7H-пиридо[2,3-d]пиридазин-8-имина, а также к их применению в качестве антагонистов активности рецепторов P2X₃ и P2X_{2/3}, к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, и к способам лечения с их применением.

ПРЕДПОСЫЛКИ К СОЗДАНИЮ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Аденозин-5'-трифосфат (АТФ) выполняет функцию внеклеточной сигнальной молекулы после высвобождения из нормальных или поврежденных клеток (G. Burnstock, "Discovery of purinergic signalling, the initial resistance and current explosion of interest", Br. J. Pharmacol. (2012), No.167, с. 238-55), действующей на два разных класса пуринергических рецепторов: ионотропных рецепторов P2X и сопряженных с G-белком рецепторов P2Y.

[0003] P2X-рецепторы представляют собой ионные каналы, образующиеся при объединении семи субъединиц P2X₁₋₇ в виде гомо- или гетеротримеров (R.A. North, "Molecular physiology of P2X receptors", Physiol. Rev. (2002), No.82, с. 1013-67).

[0004] Гомотример рецептора P2X₃ и гетеротример рецептора P2X_{2/3} преимущественно локализируются на сенсорных нейронах С- и Аδ-волокон малого и среднего диаметра в спинальном нервном узле и черепных сенсорных узлах, а также на их периферических нервных окончаниях в тканях, в том числе в коже, суставах и внутренних органах. Рецептор P2X₃ также присутствует в центральных проекциях сенсорных нейронов в заднем роге спинного мозга и в стволе головного мозга, где он играет роль в увеличении высвобождения глутамата и вещества Р. Из-за своей специфической и ограниченной локализации подтип рецептора P2X₃, таким образом, обеспечивает уникальную возможность исследовать сенсорные и ноцицептивные

механизмы. (C. Volontè, G. Burnstock, "P2X₃ receptor - a novel 'CASKade' of signalling", J. Neurochem. (2013), No.126, с.1-3).

[0005] Рецепторы P2X₃ также вовлечены во многие состояния, при которых болевые симптомы возникают из-за хронической сенсibilизации периферических афферентных путей (например, гиперактивность мочевого пузыря, синдром раздраженного кишечника, хронический зуд и кашель, гиперреактивность дыхательных путей).

[0006] Афферентные волокна, вызывающие кашель, почти полностью ограничены блуждающим нервом, и доклинические исследования предполагают ключевую роль как волокон C (хеморецепторы), так и волокон Aδ (механорецепторы). Рецепторы P2X₃ представляют собой управляемые АТР ионные каналы, избирательно локализованные в популяциях первичных афферентных нервов, выходящих как из черепных ганглиев, так и из ганглиев задних корешков.

[0007] У морских свинок волокна C блуждающего нерва, иннервирующие дыхательные пути, экспрессируют рецепторы P2X₃ и могут быть активированы АТР, высвобождаемым в дыхательные пути. Более того, когда морских свинок подвергают воздействию АТР и аэрозолей гистамина, кашлевые реакции на кашлевые стимулы усиливаются посредством рецепторов P2X. P2X₃R также вовлечены во многие состояния, при которых болевые симптомы возникают в результате хронической сенсibilизации периферических афферентных путей (например, гиперактивность мочевого пузыря, синдром раздраженного кишечника, хронический зуд и кашель, гиперреактивность дыхательных путей).

[0008] Рецепторы, связанные с ионными каналами P2X₃, экспрессируются субпопуляцией первичных ноцицепторов малого диаметра в тройничном нерве, и при активации аденозинтрифосфатом (АТР) они могут вызывать ощущение жгучей боли. Рецепторы P2X₃, связанные с членом V1 подсемейства ионных каналов транзитного рецепторного потенциала (TRPV1) и с фактором роста нервов NGF, подвергаются повышенной экспрессии при синдроме жжения во рту. По этой причине соединения, действующие на рецепторы P2X₃, могут потенциально играть роль в лечении синдрома жжения во рту ("Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of

Management”, L. Feller, J. Fourie, M. Bouckaert, R. A. G. Khammissa, R. Ballygram, and J. Lemmer, *Pain Research and Management*, Vol.2017, Article ID 1926269, 6 страниц).

[0009] Ежедневная системная инъекция ортостерического антагониста рецептора P2X₃ ослабляла индуцированную морфином антиноцицептивную толерантность по фон Фрею и к тепловым стимулам по сравнению с морфином отдельно, что демонстрирует, что антагонист рецептора P2X₃ способен устранять толерантность к морфину и может быть новой терапевтической мишенью в предотвращении толерантности к морфин-индуцированной антиноцицепции (“Blockade and reversal of spinal morphine tolerance by P2X₃ receptor antagonist”, Ma X and Xu T, Xu H, Jiang W, *Behavioural Pharmacology*, (2015), Vol.26(3), с. 260-267). Ослабление толерантности к морфину антагонистами рецепторов P2X₃ может быть связано с подавлением экспрессии субъединиц NR1 и NR2B рецептора N-метил-D-аспартата в синапсомембранной мембране и с ингибированием высвобождения возбуждающих аминокислот у толерантных к морфину крыс (“Purinergic P2X Receptor Regulates N-Methyl-D-aspartate Receptor Expression and Synaptic Excitatory Amino Acid Concentration in Morphine-tolerant Rats”, Yueh-Hua Tai, Pao-Yun Cheng, Ru-Yin Tsai, Yuh-Fung Chen, Chih-Shung Wong, *Anesthesiology*, (2010), Vol.113(5), с. 1163-75).

[0010] В настоящее время каротидное тельце рассматривается как терапевтическая мишень для лечения гипертензии, поскольку симпато-возбудительный ответ усиливается у крыс с гипертензией и у человека. Более того, aberrantная передача сигналов, которая способствует высокому кровяному давлению, может быть нормализована путем денервации каротидного тельца у крыс. Экспрессия mRNA рецептора P2X₃ повышается в хеморецепторных нейронах каменистого ганглия у крыс с гипертензией. Данные нейроны генерируют как тоническое возбуждение, так и гиперрефлексию у крыс с гипертензией, и оба явления нормализуются антагонистами рецептора P2X₃. Антагонизм рецепторов P2X₃ также снижает артериальное давление и базальную активность симпатической системы и нормализует гиперрефлексию каротидного тельца у находящихся в сознании крыс с гипертензией. Пуринергические рецепторы, присутствующие в каротидном тельце, можно рассматривать как потенциальную новую мишень для контроля гипертензии человека (Wioletta Pijacka, Davi J A Moraes, Laura E K Ratcliffe, Angus K Nightingale, Emma C Hart, Melina P da

Silva, Benedito H Machado, Fiona D McBryde, Ana P Abdala, Anthony P Ford & Julian F R Paton).

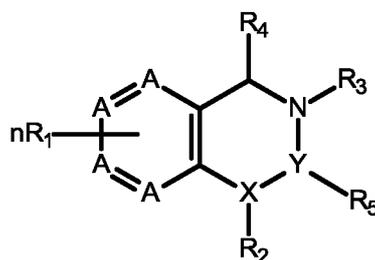
[0011] Эндометриоз представляет собой распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием функционального эндометрия вне полости матки, что приводит к дисменорее, диспареунии, тазовой боли и бесплодию при отсутствии эффективного клинического лечения (Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ 3rd. "Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women", *Fertility and sterility*, (1982), Vol.38(6), с. 667-72). Эндометриоз рассматривается как вид воспалительной и невропатической боли, и все больше доказательств указывает на важность аденозинтрифосфата (АТФ) и рецепторов $P2X_3$ в сенсibilизации и трансдукции боли при эндометриозе. $P2X_3$ экспрессируется на эпителиальных клетках эндометрия и стромальных клетках эндометрия. $P2X_3$ сверхэкспрессируются при эндометриозе в эндометрии и эндометриоидных поражениях, и в обоих случаях значительно выше по сравнению с контрольным эндометрием, и в обоих случаях наблюдается положительная корреляция с болью и тяжестью боли у женщин, страдающих эндометриозом. Уровни экспрессии фосфорилированного \pm ERK (p-ERK), фосфорилированного белка, связывающегося с cAMP-зависимым элементом (p-CREB), и $P2X_3$ в эндометриоидных стромальных клетках (ESC) были значительно увеличены по сравнению с исходными уровнями после обработки интерлейкином (IL)- 1β или аденозинтрифосфатом (АТФ) соответственно и не увеличивались после предварительной обработки ESC ингибитором ERK $_{1/2}$. Рецептор $P2X_3$ может представлять собой важную инновационную мишень для негормонального лечения эндометриоза. ("P2X₃ receptor involvement in endometriosis pain via ERK signaling pathway", Shaojie Ding, Libo Zhu, Yonghong Tian, Tianhong Zhu, Xiufeng Huang, Xinmei Zhang; *PLoS ONE*, (2017), Vol.12(9): e0184647).

[0012] Несколько подтипов рецепторов $P2X$, включающих $P2X_2$, $P2X_3$, $P2X_4$, и $P2X_7$, как было показано, играют различные роли в патогенезе центральной боли, включая опосредование быстрой передачи сигнала в периферической нервной системе и модуляцию активности нейронов в центральной нервной системе. Рецепторы $P2X_3$ играют важную роль в невропатической и воспалительной боли. Длительная аллодиния, вызываемая интратекальным введением АТФ, вероятно, возникает при

участии рецепторов P2X_{2/3}. Сообщалось, что спинномозговые рецепторы P2X₂ и P2X₃ вовлечены в нейропатическую боль в мышинной модели хронической компрессии (“Nociceptive transmission and modulation via P2X receptors in central pain syndrome.”, Kuan, Y. H., and Shyu, B. C. Mol. Brain (2016), Vol.9, с. 58). Рецепторы P2X₃ демонстрируют сочетание быстрого начала десенсibilизации и медленного восстановления. Рецепторы P2X₃ представляют собой привлекательную мишень для разработки новых анальгетических препаратов путем стимулирования десенсibilизации, направленной на подавление хронической боли, такой как воспалительная и нейропатическая боль, мигрень и боль в тройничном нерве и боль при раке (“Desensitization properties of P2X₃ receptors shaping pain signalling, Rashid Giniatullin and Andrea Nistri”, Front. Cell. Neurosci., (2013), Vol.7, с. 245).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0013] В настоящем изобретении предусмотрено соединение в соответствии с общей формулой I:



формула I,

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль, или их комбинации, где:

каждый A независимо представляет собой атом, выбранный из C, N, S или O;

X и Y выбраны из атомов C и N, где звено X-Y представляет собой либо группу N-C, либо группу C=N соответственно;

каждый R₁ независимо представляет собой водород, атом галогена или необязательно замещенную гидроксильную, карбонильную, карбоксильную, амино-, амидо-, C₁-C₆алкильную или C₁-C₆алкоксигруппу, необязательно замещенную моно-, би- или

трициклическую C₆-C₁₄арильную группу или необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C₁-C₁₃гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R₂ представляет собой водород или необязательно замещенную C₁-C₆алкильную группу, C₁-C₆алкоксигруппу, C₄-C₁₄арилалкильную группу, C₄-C₁₄гетероарилалкильную группу, C₃-C₇циклоалкильную группу, моно-, би- или трициклическую C₆-C₁₄арильную группу или моно-, би- или трициклическую C₁-C₁₃гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

группы R₃ и R₄ или, в качестве альтернативы, группы R₃ и R₅ соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, где атомы выбраны из N, O и S, необязательно замещенного одной или более группами nR₆, при условии, что оставшая часть R₄ или R₅, не соединенная с группой R₃ с образованием гетероциклического кольца, отсутствует или представляет собой атом, независимо выбранный из N, O или S, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y;

каждый R₆ независимо представляет собой водород, атом галогена, выбранный из F, Cl, Br или I; или необязательно замещенную карбонильную, оксо-, C₁-C₆алкильную, C₁-C₆алкокси- или C₃-C₇циклоалкильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C₆-C₁₄арильную группу или необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C₁-C₁₃гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или, в качестве альтернативы, две группы R₆ соединены друг с другом с образованием группы формулы -(Z)_p-, где p представляет собой целое число от 3 до 5, и каждый Z независимо представляет собой атом кислорода или необязательно замещенную метиленовую группу, при условии, что ни один из двух смежных фрагментов Y не представляет собой атомы кислорода; и

n представляет собой целое число, независимо выбранное из 0-3.

[0014] Предпочтительно соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения и/или предупреждения боли, и хронической боли, и толерантности к анальгетикам, респираторных нарушений и дисфункций, и лечения гиперактивности мочевого пузыря, болевого синдрома в мочевом пузыре, дизурии и, в целом,

заболеваний органов мочеполовой системы, сердечно-сосудистых заболеваний и в целом для потенциального лечения заболеваний и нарушений висцеральных органов, характеризующихся вовлечением рецепторов P2X₃ и P2X_{2/3}.

[0015] Предпочтительно необязательные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из атомов галогена, C₁-C₆алкильных, C₁-C₆алкокси-, гидрокси-, меркапто-, нитро-, циано-, оксо-, галоген-(C₁-C₆)алкильных, галоген-(C₁-C₆)алкокси-, C₁-C₆алкилтио-, C₁-C₆алкилсульфонильных, C₁-C₆алкилкарбонильных, сульфоамонийных, C₁-C₆алкилсульфоамонийных, ди(C₁-C₆)алкилсульфоамонийных, (C₁-C₆)алкоксикарбонильных и (C₁-C₆)алкилкарбонил-(C₁-C₆)алкильных групп и из групп формул -NR*R*, -C(=O)-NR*R*, -D, -O-D, -C(=O)-D, -(CH₂)_q-D, -NR**⁻-D, -C(=O)-NR**⁻-D, -NR**⁻C(=O)-D и -O-C(=O)-D, где каждый R* независимо представляет собой атом водорода или C₁-C₆алкильную, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкилкарбонильную, фенильную или бензильную группу, R**⁻ представляет собой атом водорода или C₁-C₆алкильную группу, q представляет собой целое число от 1 до 6, и D представляет собой фенильную группу или C₁-C₈гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; C₁-C₆циклоалкильную группу; при этом каждая группа D дополнительно необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, гидроксильной, циано, нитро и C₁-C₆алкила, предпочтительно где необязательные заместители выбраны из групп, состоящих из атомов галогена и C₁-C₆алкильных групп.

[0016] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из трех групп A предусматривает гетероатом, и оставшиеся три группы A предусматривают атомы углерода. Неограничивающий пример включает ситуацию, в которой одна из трех групп A предусматривает атом азота, и каждая из оставшихся трех групп A предусматривает атомы углерода, так что гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляет собой пиридиновое кольцо.

[0017] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых две из групп A предусматривают гетероатомы, и две оставшиеся группы A предусматривают атомы углерода. Неограничивающие примеры включают ситуацию, в которой две из групп A предусматривают атомы азота, и каждая из оставшихся двух групп A предусматривает атомы углерода, так что

гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляет собой пиридазиновое, пиримидиновое или пиразиновое кольцо.

[0018] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых три из групп А предусматривают гетероатомы, и оставшаяся группа А предусматривает атом углерода. Неограничивающие примеры включают ситуацию, в которой три из групп А предусматривают атомы азота, и оставшаяся группа А предусматривает атом углерода, так что гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляет собой 1,2,3-триазиновое или 1,2,4-триазиновое кольцо.

[0019] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых все четыре из групп А предусматривают гетероатомы. Неограничивающий пример включает ситуацию, в которой все четыре из групп А предусматривают атомы азота, так что гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляем собой 1,2,3,4-тетразиновое кольцо.

[0020] Специалисту в данной области техники будет понятно, что в каждом из примеров, описанных выше, каждая группа А, предусматривающая углерод или другой гетероциклический атом, или гетероциклическое кольцо, образованное в результате, может дополнительно содержать один или более атомов водорода, непосредственно присоединенных к одному или более атомам кольца, и/или n групп R_1 (определенных выше), чтобы соответствовать общеизвестным правилам, касающимся атомных связей и валентностей.

[0021] В настоящем изобретении также предусмотрены другие такие комбинации гетероатомов, в том числе без ограничения гетероциклические кольца, образованные группами А, из которых каждая независимо представлена атомом, выбранным из С, N, S или О, так что гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляет собой производное пиперидина, пиридина, тетрагидропирана, пирана, тиана, тиопирана, морфолина, оксазина, тиоморфолина, тиазина, диоксана, диоксина, дитиана, дитиина, триоксана или тритиана.

[0022] Предпочтительные неограничивающие примеры включают образованное в результате гетероциклическое кольцо, представляющее собой производное 2Н-1,2-оксазина, 4Н-1,2-оксазина, 6Н-1,2-оксазина, 2Н-1,3-оксазина, 4Н-1,3-оксазина, 6Н-1,3-

оксазина, 2Н-1,4-оксазина, 4Н-1,4-оксазина, тиоморфолина, 1,2-тиазина, 1,3-тиазина, 1,4-тиазина, 1,4-диоксана, 1,2-диоксина, 1,4-диоксина, 1,2-дитиана, 1,3-дитиана, 1,4-дитиана, 1,2-дитиина и 1,4-дитиина, 1,2,3-триоксана или 1,2,4-триоксана.

[0023] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу N-C, так что шестичленное центральное гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляет собой пиримидиновое кольцо.

[0024] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу C=N, так что шестичленное центральное гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляет собой пиридазиновое кольцо.

[0025] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу N-C, группы R₃ и R₄ соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота, необязательно замещенного одной или более группами nR₆, определенными выше, и R₅ представляет собой карбонильную группу.

[0026] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу N-C, и группы R₃ и R₄ соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота (например, 2-имидазолина, имидазола, 1,2,4-триазола или пиримидина), и выбранные без ограничения из производных пиридо[2,3-e]имидазола[1,2-d]пиримидина, пиридо[2,3-e]имидазо[1,2-d]пиримидина, пиридо[2,3-e]1,2,4-триазоло[1,2-d]пиримидина или 1,4,5,6-тетрагидропиридино[2,1-f]пиридо[3,2-d]пиримидина, и R₅ представляет собой карбонильную группу.

[0027] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу N-C, группы R₃ и R₅ соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота,

необязательно замещенного одной или более группами nR_6 , определенными выше, и R_4 представляет собой карбонильную группу.

[0028] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу N-C, и группы R_3 и R_5 соединены друг с другом с образованием пятичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота (например, 1,2,4-триазол), и выбранные без ограничения из производных пиридо[2,3-e]1,2,4-триазоло[2,1-b]пиримидина, и R_4 представляет собой карбонильную группу.

[0029] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу C=N, группы R_3 и R_4 соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота, необязательно замещенного одной или более группами nR_6 , определенными выше, и R_5 отсутствует.

[0030] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых группа X-Y представляет собой группу C=N, и группы R_3 и R_4 соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота (например 1,2,4-триазол), и выбранные без ограничения из производных пиридо[3,2-d]1,2,4-триазоло[1,2-d]1,4,5,6-тетрагидропиридазина, и R_5 представляет собой карбонильную группу.

[0031] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых R_1 выбран из группы, включающей H, Br, гидроксил, карбоксил, метокси, метоксиэтиламино, 2-гидроксиэтиламино, третичный бутоксикарбониламино, 2-гидроксиэтиламинокарбонил, необязательно замещенный фрагмент азетидинила, морфолинила, оксетанила, пиперазинила, пиперидинила, пиранила или пирролидинила или его производное или необязательно замещенную спиро-конденсированную би- или трициклическую C_1 - C_{13} гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S.

[0032] Более предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых R_1 выбран из группы, включающей 2-окса-6-

азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 3-метоксиметилазетидин-1-ил, 3-метоксипирролидин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-гидроксипиперидин-1-ил, 4-гидроксипиперидин-1-илкарбонил, 4-метоксипиперидин-1-ил, 4-морфолинил, диметиламинопиперидин-1-ил, гидроксиметилпиперидин-1-ил, морфолин-4-илкарбонил, тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино или тетрагидро-2Н-пиран-4-иламинокарбонил.

[0033] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых R_2 представляет собой атом водорода или необязательно замещенную бензильную группу или ее производное.

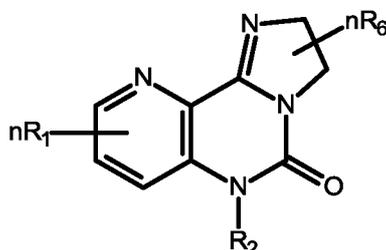
[0034] Более предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых R_2 представляет собой атом водорода или выбран из группы, включающей 3,5-диметоксибензил, 4-метоксибензил, 4-метилбензил, 4-хлорбензил или 4-хлор-2,6-дифторбензил.

[0035] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых R_6 выбран из группы, включающей фенил, (1-фенил)этил, 1-этил-1Н-пиразол-3-ил, 1-этил-1Н-пиразол-5-ил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)метил, (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, 2-гидроксипиридин-3-ил, 2-метилпиридин-3-ил, морфолин-4-илкарбонил, пиридин-3-илметил, оксо, метил, этил, изопропил, трет-бутил, метилпропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 2,2,2-трифторэтил, метоксиметил, метоксиэтил, (пропан-2-илокси)метил, трет-бутоксиметил, проп-1-ен-2-ил, пропан-2-илацетамид, циклопропил, циклобутил, циклогексил, 1-метилциклопропил.

[0036] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых $-(Zp)-$ представляет собой группу, выбранную из $-O-(CH_2)_2-$, $O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$.

[0037] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из групп А представляет собой атом азота, и остальные три группы А представляют собой атомы углерода, звено X-Y представляет собой группу N-C, группы R_3 и R_4 соединены друг с другом с образованием пятичленного гетероциклического кольца, содержащего 2 гетероатома, представляющих собой атомы азота, и R_5 представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной

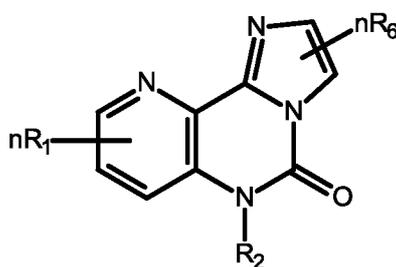
связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y (карбонильная группа), так что соединение, образованное в результате, представляет собой производное пиридо[2,3-e]имидазо[1,2-d]пиримидина и имеет структуру в соответствии с формулой 1a ниже:



формула 1a,

где группы R₁, R₂, R₆ и n определены для формулы I выше.

[0038] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из групп А представляет собой атом азота, и оставшиеся три группы А представляют собой атомы углерода, звено X-Y представляет собой группу N-C, группы R₃ и R₄ соединены друг с другом с образованием пятичленного гетероциклического кольца, содержащего 2 гетероатома, представляющих собой атомы азота, и R₅ представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y (карбонильная группа), так что соединение, образованное в результате, представляет собой производное пиридо[2,3-e]имидазо[1,2-d]пиримидина и имеет структуру в соответствии с формулой 1a ниже:

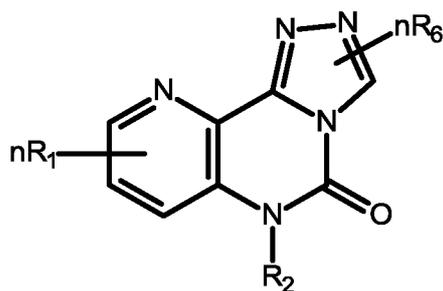


формула 1b,

где группы R₁, R₂, R₆ и n определены для формулы I выше.

[0039] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из групп А представляет собой атом азота, и оставшиеся

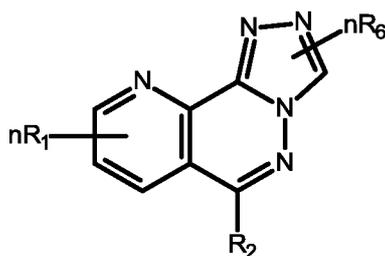
три группы А представляют собой атомы углерода, звено X-Y представляет собой группу N-C, группы R₃ и R₄ соединены друг с другом с образованием пятичленного гетероциклического кольца, содержащего 3 гетероатома, представляющих собой атомы азота, и R₅ представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y (карбонильная группа), так что соединение, образованное в результате, представляет собой производное пиридо[2,3-е]1,2,4-триазоло[1,2-d]пиримидина и имеет структуру в соответствии с формулой 1с ниже:



формула 1с,

где группы R₁, R₂, R₆ и n определены для формулы I выше.

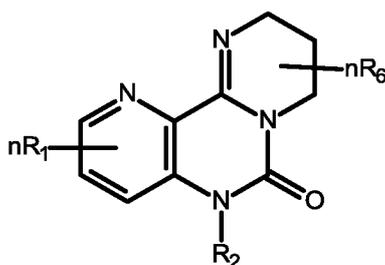
[0040] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из групп А представляет собой атом азота, и оставшиеся три группы А представляют собой атомы углерода, звено X-Y представляет собой группу N=C, группы R₃ и R₄ соединены друг с другом с образованием пятичленного гетероциклического кольца, содержащего 3 гетероатома, представляющих собой атомы азота, и R₅ представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y (карбонильная группа), так что соединение, образованное в результате, представляет собой производное пиридо[3,2-d]1,2,4-триазоло[1,2-d]1,4,5,6-тетрагидропиридазина и имеет структуру в соответствии с формулой 1d ниже:



формула 1d,

где группы R_1 , R_2 , R_6 и n определены для формулы I выше.

[0041] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из групп А представляет собой атом азота, и оставшиеся три группы А представляют собой атомы углерода, звено X-Y представляет собой группу N-C, группы R_3 и R_4 соединены друг с другом с образованием шестичленного гетероциклического кольца, содержащего 2 гетероатома, представляющих собой атомы азота, и R_5 представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y (карбонильная группа), так что соединение, образованное в результате, представляет собой производное 1,4,5,6-тетрагидропиримидо[2,1-f]пиридо[3,2-d]пиримидина и имеет структуру в соответствии с формулой 1e ниже:

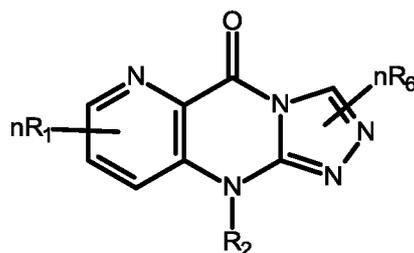


формула 1e,

где группы R_1 , R_2 , R_6 и n определены для формулы I выше.

[0042] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из групп А представляет собой атом азота, и оставшиеся три группы А представляют собой атомы углерода, звено X-Y представляет собой группу N-C, группы R_3 и R_5 соединены друг с другом с образованием пятичленного

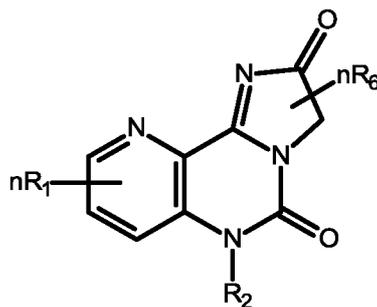
гетероциклического кольца, содержащего 3 гетероатома, представляющих собой атомы азота, и R_4 представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y (карбонильная группа), так что соединение, образованное в результате, представляет собой производное пиридо[2,3-e]1,2,4-триазоло[2,1-b]пиримидина и имеет структуру в соответствии с формулой 1f ниже:



формула 1f,

где группы R_1 , R_2 , R_6 и n определены для формулы I выше.

[0043] Предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой таковые, в которых одна из групп A представляет собой атом азота, и оставшиеся три группы A представляют собой атомы углерода, звено X-Y представляет собой группу N-C, группы R_3 и R_4 соединены друг с другом с образованием пятичленного гетероциклического кольца, содержащего 2 гетероатома, представляющих собой атомы азота, R_5 представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y (карбонильная группа), и по меньшей мере одна группа nR_6 представляет собой атом кислорода, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к образованному в результате соединения R_3/R_4 пятичленному гетероциклическому (имидазолиновому) кольцу, так что соединение, образованное в результате, представляет собой производное пиридо[2,3-e]имидазо[1,2-d]пиримидиндиона и имеет структуру в соответствии с формулой 1g ниже:

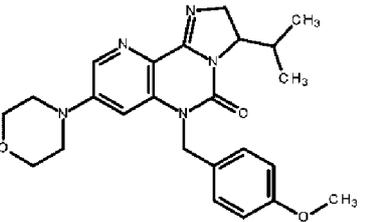
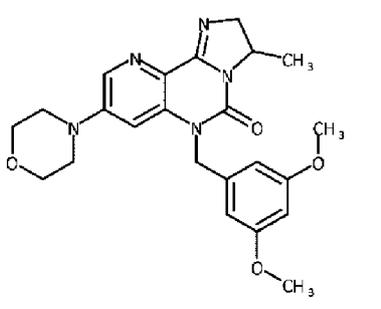
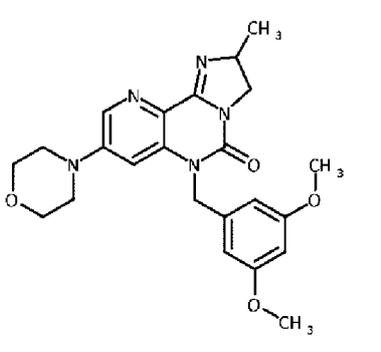
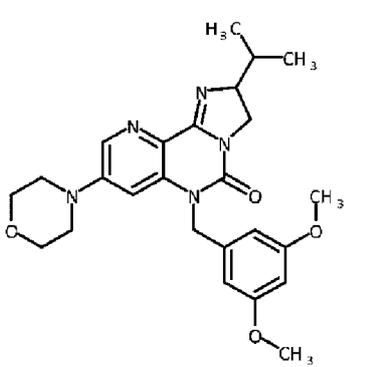


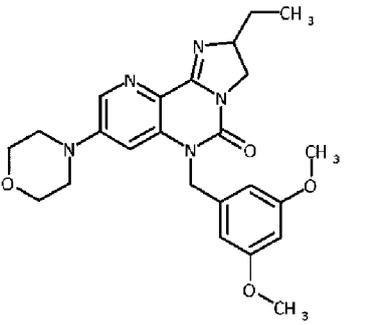
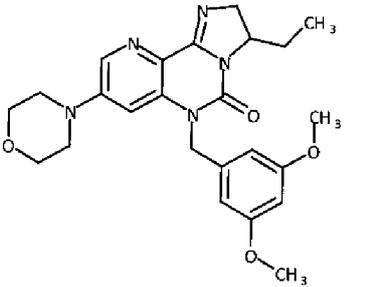
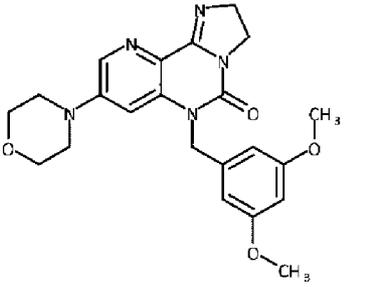
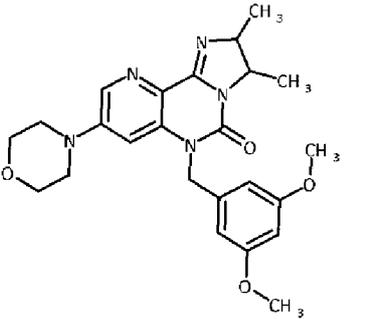
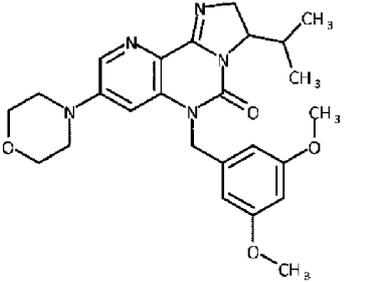
формула 1g,

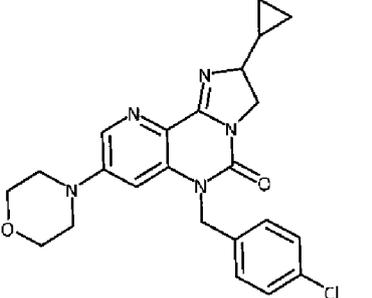
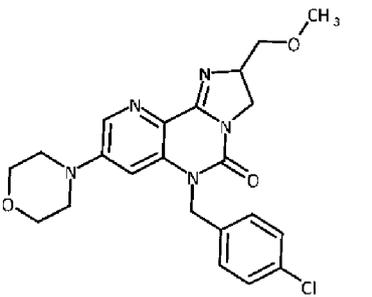
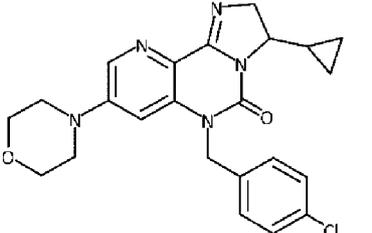
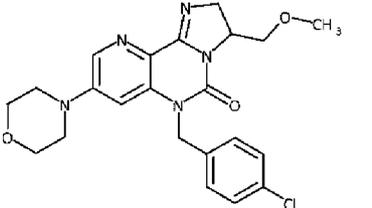
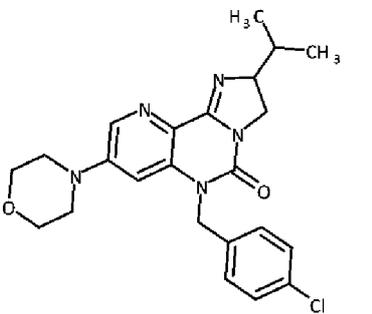
где группы R_1 , R_2 , R_6 и n определены для формулы I выше.

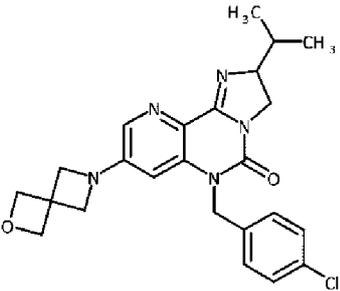
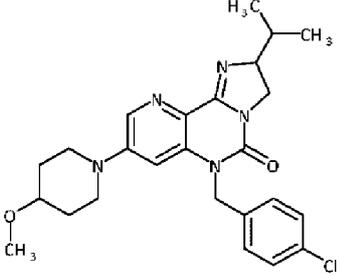
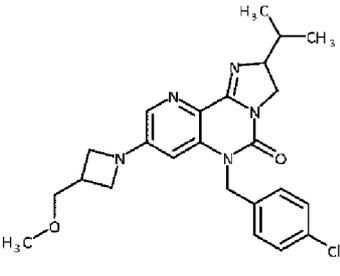
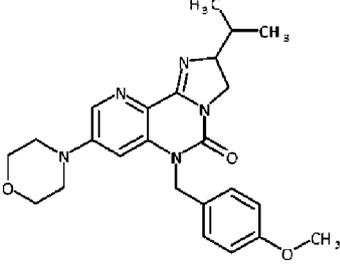
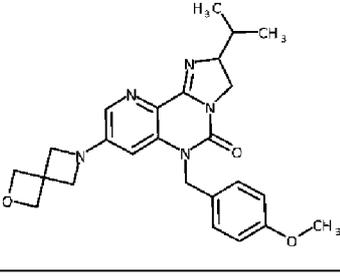
[0044] Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединения или их энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации, предусмотренные в соответствии с общей формулой 1a или 1g, выбранные из соединений в таблице 1 ниже.

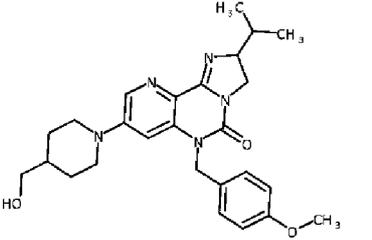
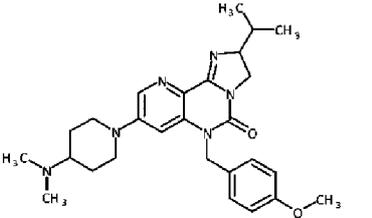
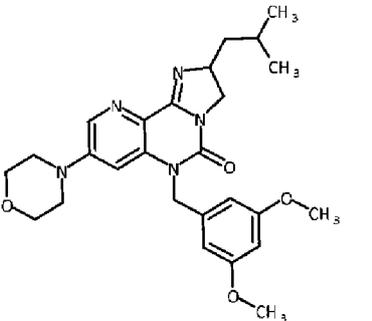
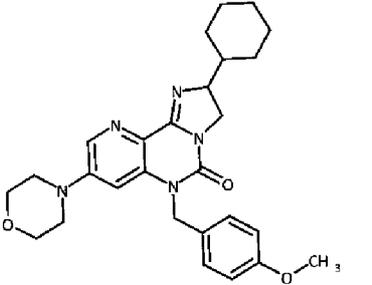
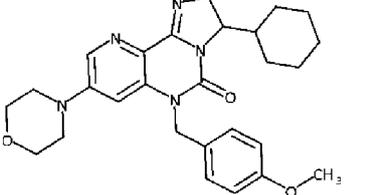
Таблица 1. Выбранные соединения по настоящему изобретению в соответствии с формулой 1a и 1g.

Пример	Структура	Название
1		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
2		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
3		6-(3,5-Диметоксибензил)-2-метил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
4		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

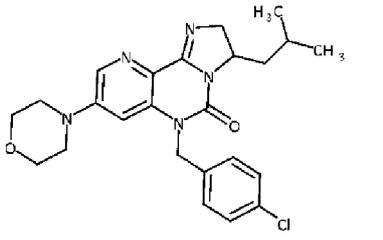
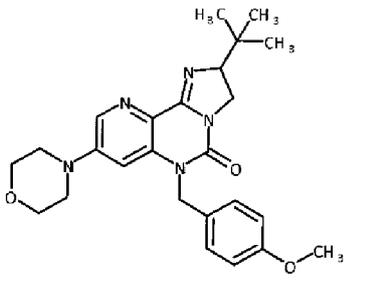
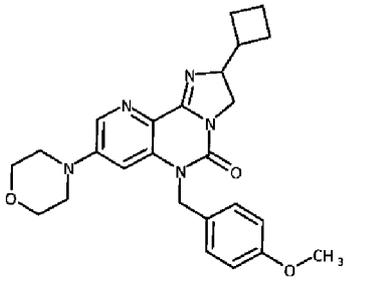
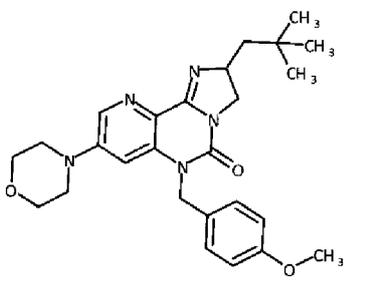
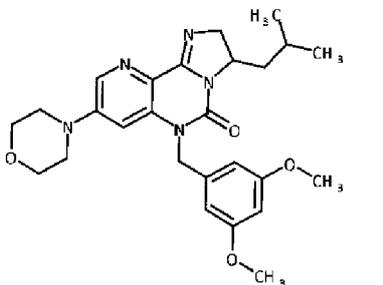
Пример	Структура	Название
5		6-(3,5-Диметоксибензил)-2-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
6		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
7		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
8		6-(3,5-Диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
9		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

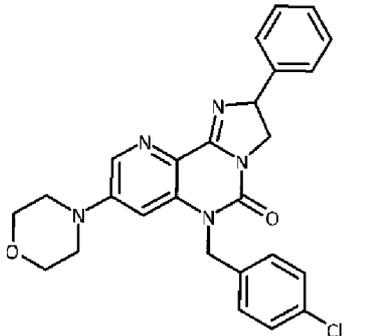
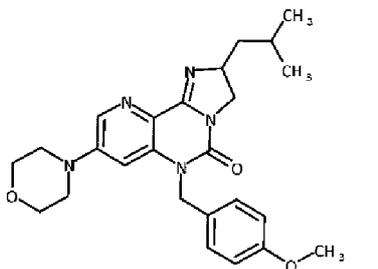
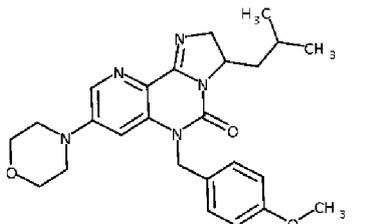
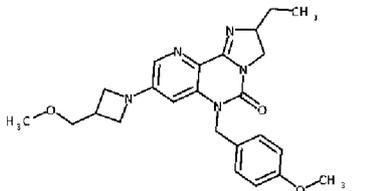
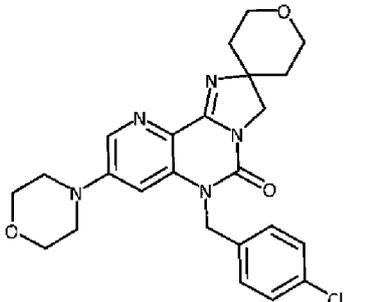
Пример	Структура	Название
10		6-(4-Хлорбензил)-2-циклопропил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
11		6-(4-Хлорбензил)-2-(метоксиметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
12		6-(4-Хлорбензил)-3-циклопропил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
13		6-(4-Хлорбензил)-3-(метоксиметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
14		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

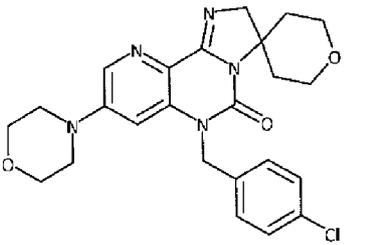
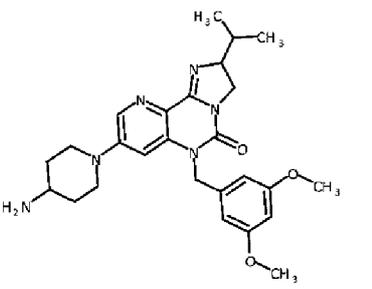
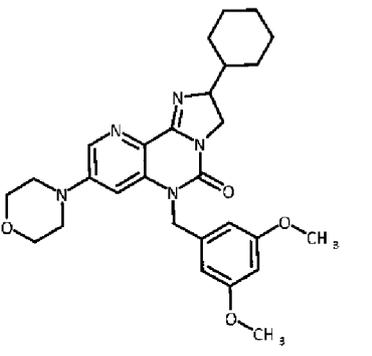
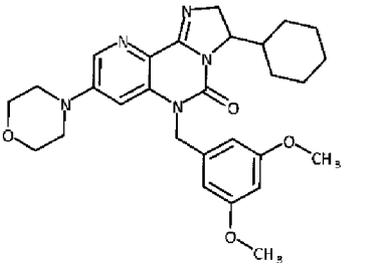
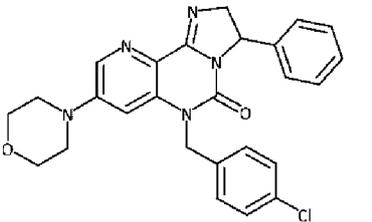
Пример	Структура	Название
15		6-(4-Хлорбензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
16		6-(4-Хлорбензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
17		6-(4-Хлорбензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
18		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
19		6-(4-Метоксибензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

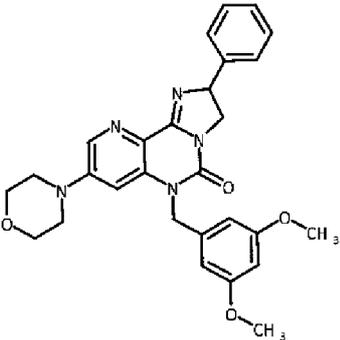
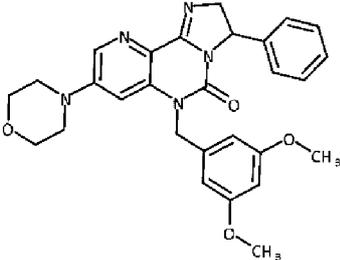
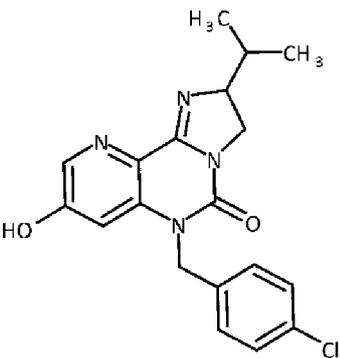
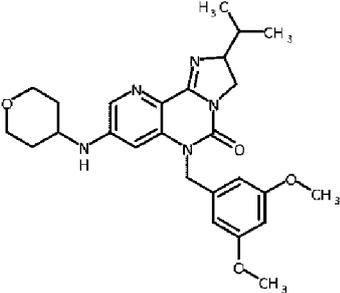
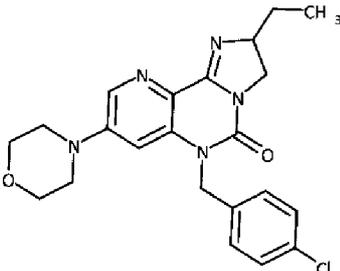
Пример	Структура	Название
20		8-[4-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
21		8-[4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил]-6-(4-метоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
22		6-(3,5-Диметоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
23		2-Циклогексил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
24		3-Циклогексил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

Пример	Структура	Название
25		6-(4-Хлорбензил)-2-циклогексил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
26		6-(4-Хлорбензил)-3-циклогексил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
27		2-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-[(3r)-3-метоксипирролидин-1-ил]-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
28		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
29		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
30		6-(4-Хлорбензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

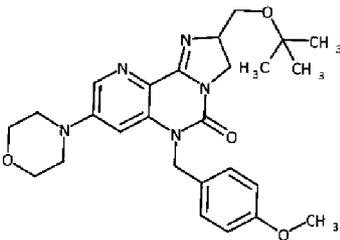
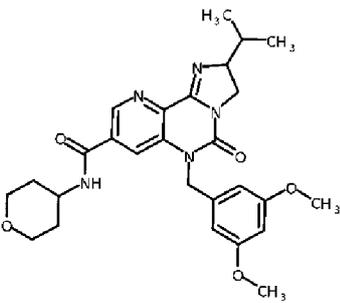
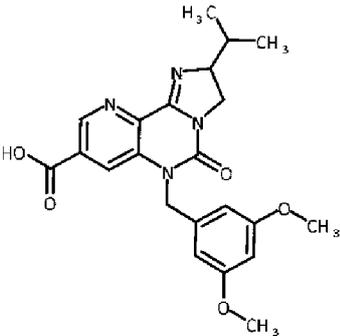
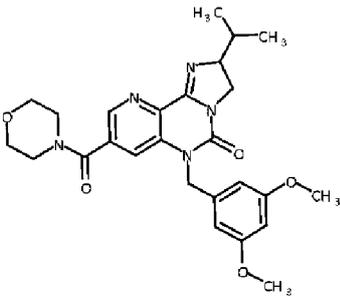
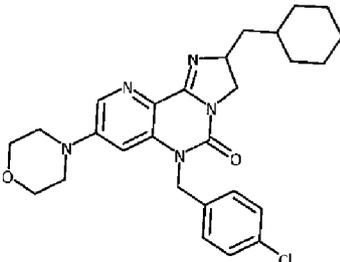
Пример	Структура	Название
31		6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
32		2-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
33		2-Циклобутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
34		2-(2,2-Диметилпропил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
35		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

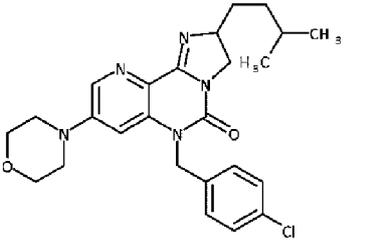
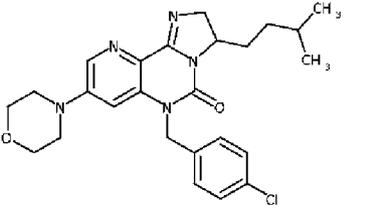
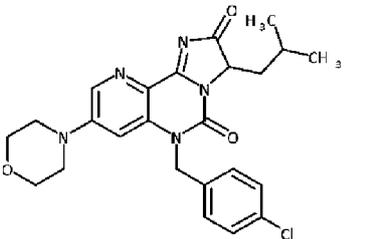
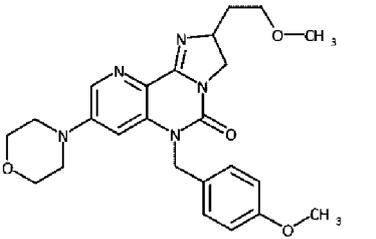
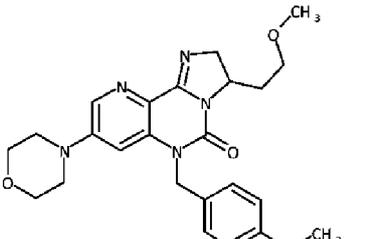
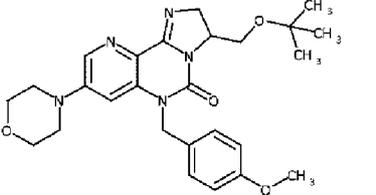
Пример	Структура	Название
36		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
37		6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
38		6-(4-Метоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
39		2-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
40		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,4'-пиран]-5(6Н)-он

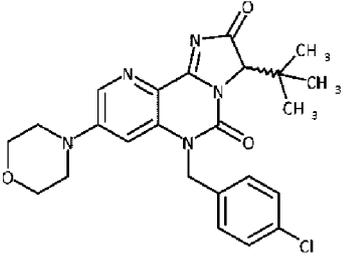
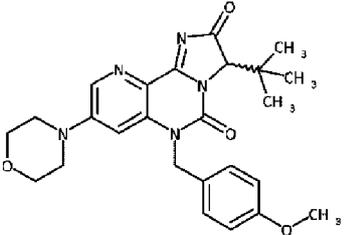
Пример	Структура	Название
41		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,2',3',5',6,6'-гексагидро-5h-спиро[имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-3,4'-пиран]-5-он
42		8-(4-Аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-диметоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он
43		2-Циклогексил-6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он
44		3-Циклогексил-6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он
45		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Пример	Структура	Название
46		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
47		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
48		6-(4-Хлорбензил)-8-гидрокси-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
49		6-(3,5-Диметоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
50		6-(4-Хлорбензил)-2-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

Пример	Структура	Название
51		6-(4-Хлорбензил)-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
52		2-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
53		3-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
54		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(морфолин-4-илкарбонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
55		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(морфолин-4-илкарбонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
56		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

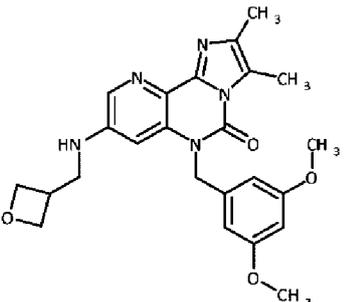
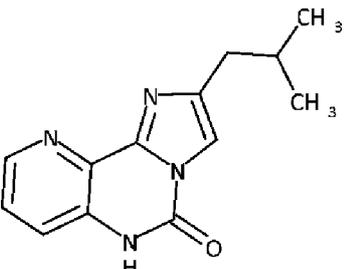
Пример	Структура	Название
57		2-(трет-Бутоксиметил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
58		6-(3,5-Диметоксибензил)-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-п-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоксамид
59		6-(3,5-Диметоксибензил)-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоновая кислота
60		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)карбонил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
61		6-(4-Хлорбензил)-2-(циклогексилметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

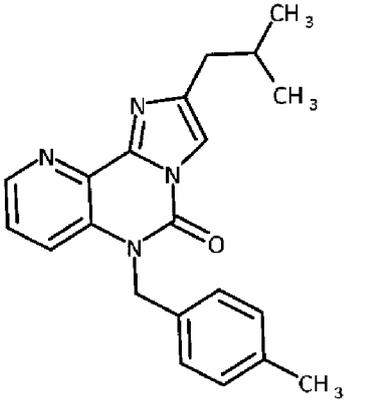
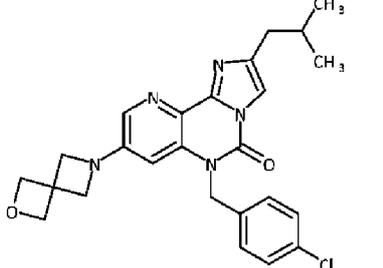
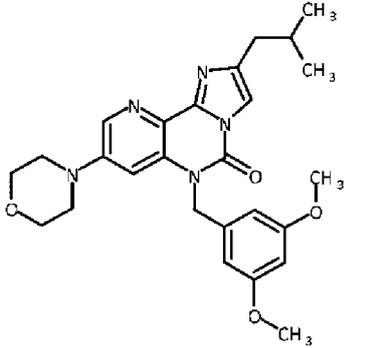
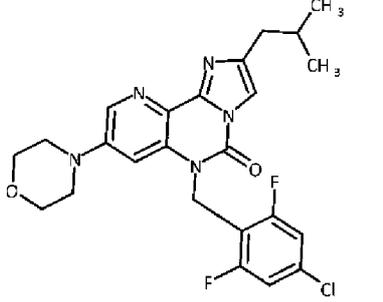
Пример	Структура	Название
62		6-(4-Хлорбензил)-2-(3-метилбутил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
63		6-(4-Хлорбензил)-3-(3-метилбутил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
64		6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион
65		6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
66		6-(4-Метоксибензил)-3-(2-метоксиэтил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
67		3-(трет-Бутоксиметил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

Пример	Структура	Название
68		3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион
69		3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион

[0045] Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединения или их энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации, предусмотренные в соответствии с общей формулой 1b или 1c, выбранные из соединений в таблице 2 ниже.

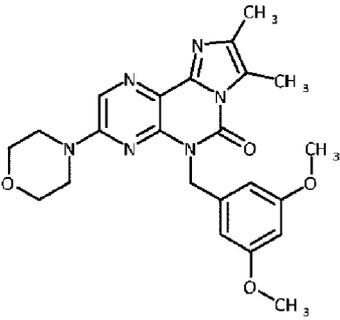
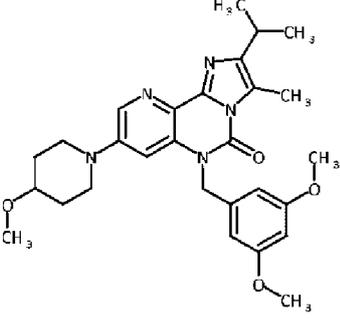
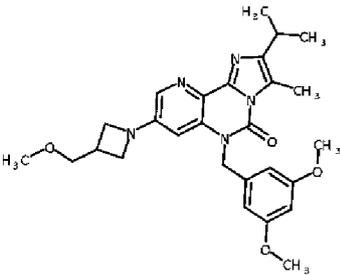
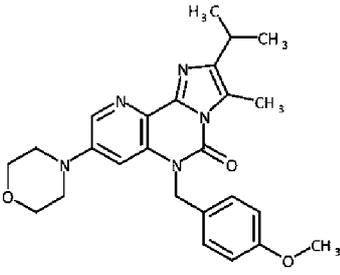
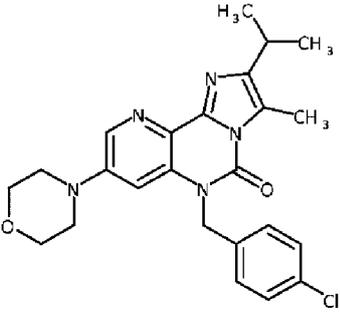
Таблица 2. Выбранные соединения по настоящему изобретению в соответствии с формулой 1b и 1c.

Пример	Структура	Название
70		6-(3,5-Диметоксибензил)-2,3-диметил-8-{{{[оксетан-3-ил]метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
71		2-(2-Метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он

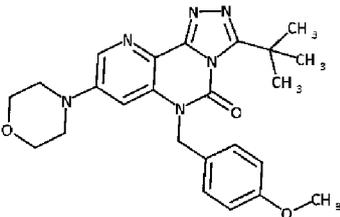
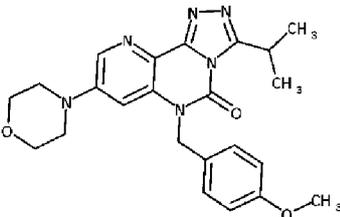
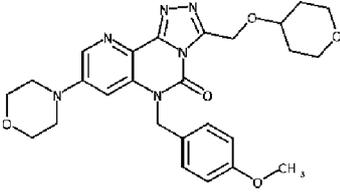
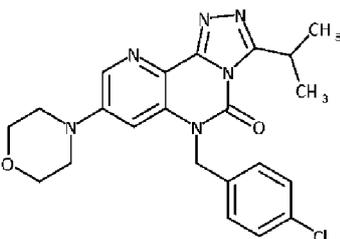
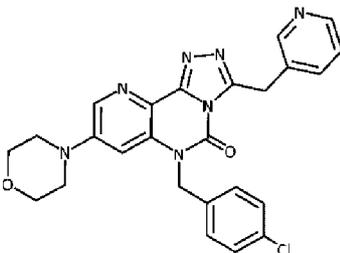
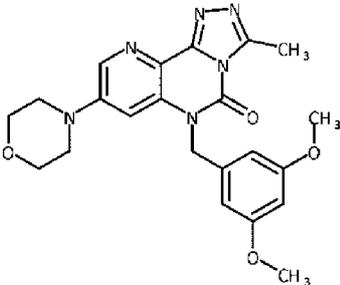
Пример	Структура	Название
72		6-(4-Метилбензил)-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
73		6-(4-Хлорбензил)-2-(2-метилпропил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
74		6-(3,5-Диметоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
75		6-(4-Хлор-2,6-дифторбензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он

Пример	Структура	Название
76		6-(3,5-Диметоксибензил)-2-этил-3-метил-8-[[оксетан-3-ил]метил]амино)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
77		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-этил-2-метил-8-[[оксетан-3-ил]метил]амино)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
78		6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
79		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
80		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-[4-(гидроксиацетил)пиперазин-1-ил]-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он

Пример	Структура	Название
81		6-(3,5-Диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
82		6-(3,5-Диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
83		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-[(оксетан-3-илметил)амино]-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
84		8-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-6-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
85		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2,3-диметилимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он

Пример	Структура	Название
86		5-(3,5-Диметоксибензил)-8,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]птеридин-6(5h)-он
87		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он
88		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он
89		6-(4-Метоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он
90		6-(4-Хлорбензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Пример	Структура	Название
91		6-(4-Хлорбензил)-3-метил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
92		6-(4-Метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
93		6-(4-Метоксибензил)-3-метил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
94		6-(4-Хлорбензил)-8-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он
95		6-(4-Хлорбензил)-n-(2-гидроксиэтил)-3-метил-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоксамид

Пример	Структура	Название
96		3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
97		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
98		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)метил]пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
99		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
100		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пиридин-3-илметил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
101		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

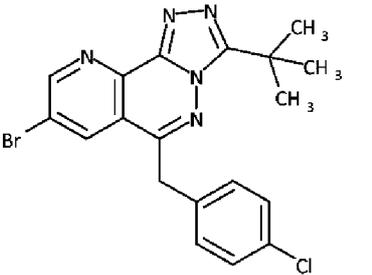
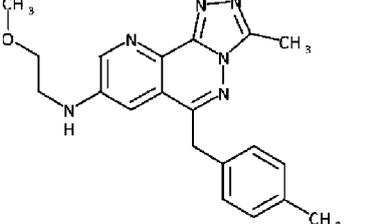
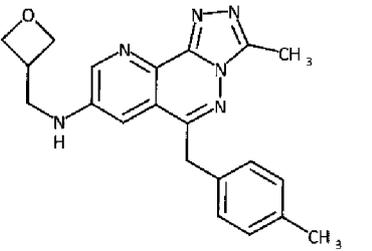
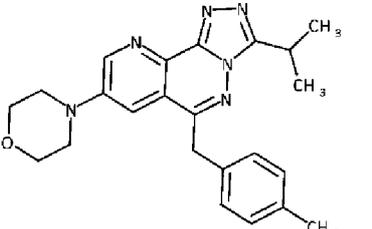
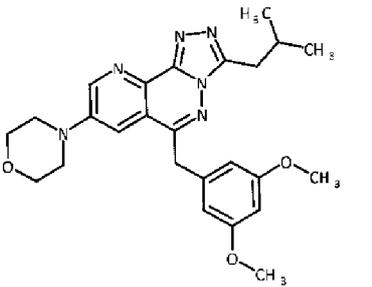
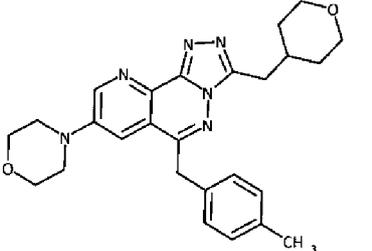
Пример	Структура	Название
102		6-(4-Хлорбензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
103		2-[6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-5-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-3-ил]-n-(пропан-2-ил)ацетамид
104		6-(4-Метоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
105		6-(4-Хлорбензил)-3-[(2-гидроксипиридин-3-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
106		6-(4-Хлорбензил)-3-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
107		6-(4-Хлорбензил)-3-(1-этил-1h-пиразол-5-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

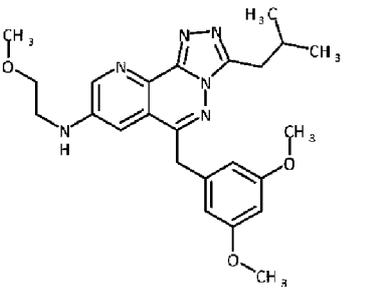
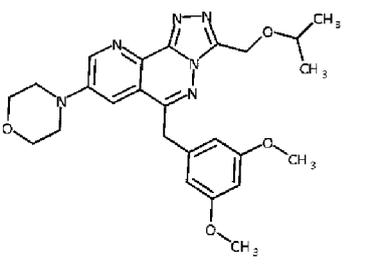
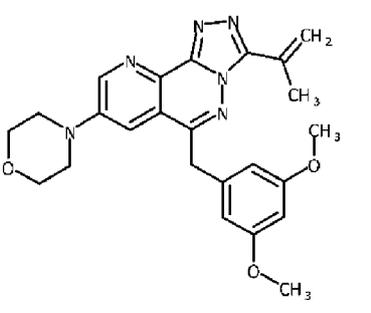
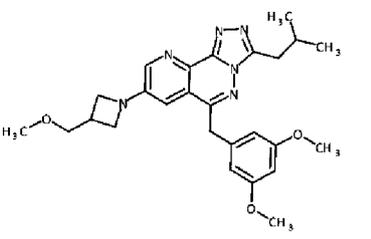
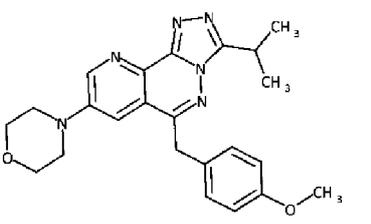
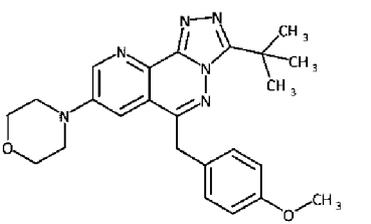
Пример	Структура	Название
108		6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
109		6-(4-Хлорбензил)-3-(1-этил-1h-пиразол-3-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
110		6-(4-Хлорбензил)-3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

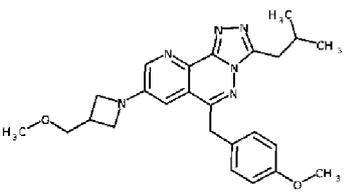
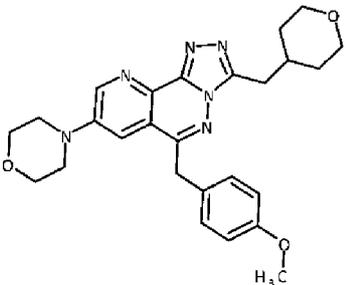
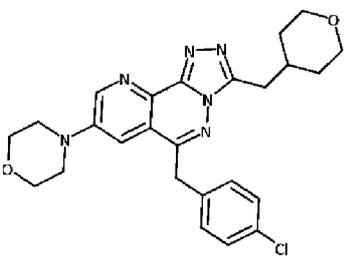
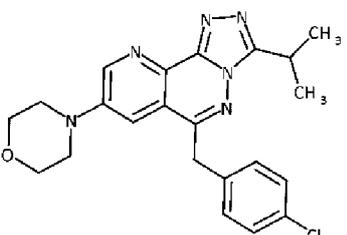
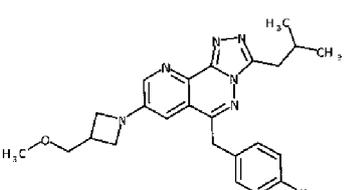
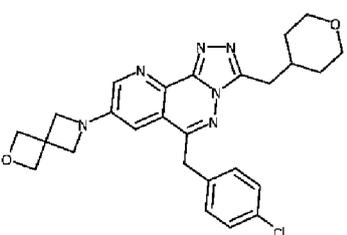
[0046] Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединения или энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации, предусмотренные в соответствии с общей формулой 1d, выбранные из соединений в таблице 3 ниже.

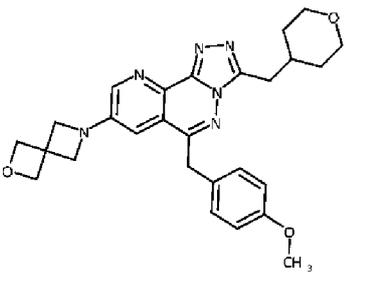
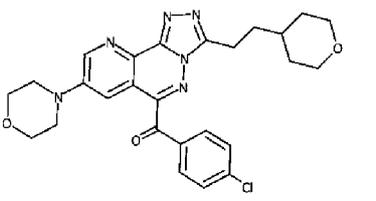
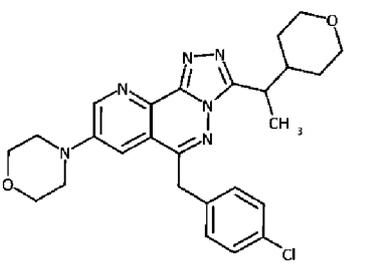
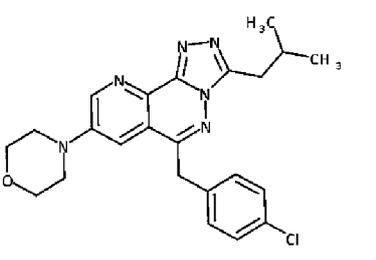
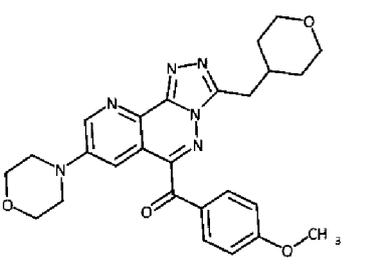
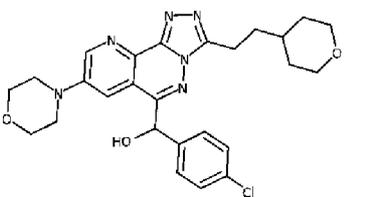
Таблица 3. Выбранные соединения по настоящему изобретению в соответствии с формулой 1d.

Пример	Структура	Название
111		3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Пример	Структура	Название
112		8-Бром-3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
113		n-(2-Метоксиэтил)-3-метил-6-(4-метилбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-амин
114		3-Метил-6-(4-метилбензил)-n-(оксетан-3-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-амин
115		6-(4-Метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
116		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
117		6-(4-Метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Пример	Структура	Название
118		6-(3,5-Диметоксибензил)-н-(2-метоксиэтил)-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-амин
119		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(пропан-2-илокси)метил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
120		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(проп-1-ен-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
121		6-(3,5-Диметоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
122		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
123		3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

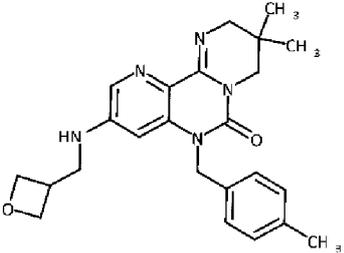
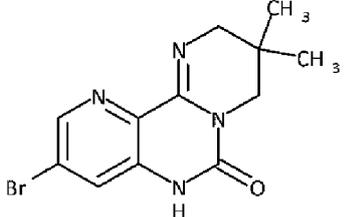
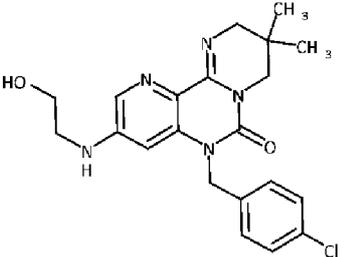
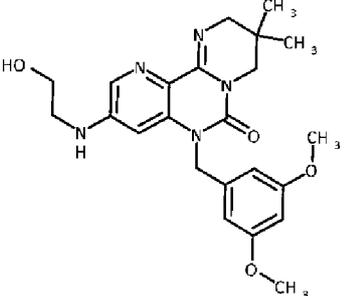
Пример	Структура	Название
124		6-(4-Метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
125		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
126		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
127		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
128		6-(4-Хлорбензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
129		6-(4-Хлорбензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

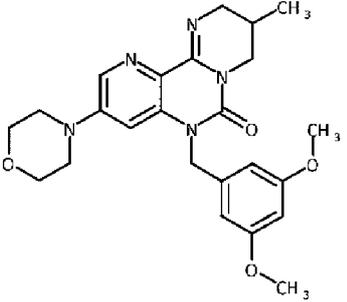
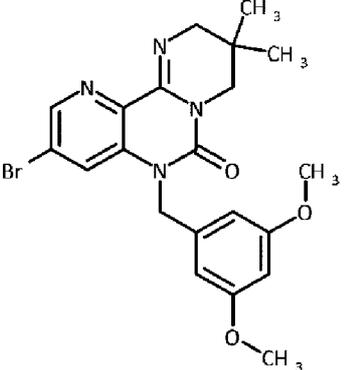
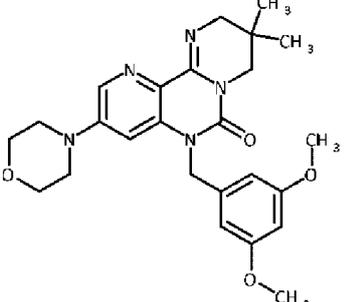
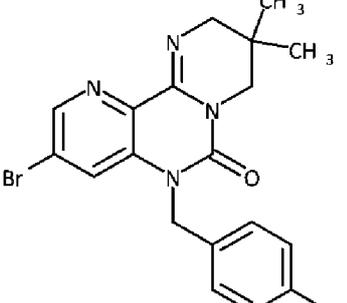
Пример	Структура	Название
130		6-(4-Метоксибензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
131		(4-Хлорфенил)-{8-(морфолин-4-ил)-3-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}метанон
132		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
133		6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
134		(4-Метоксифенил)-[8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]метанон
135		(4-Хлорфенил)-{8-(морфолин-4-ил)-3-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}метанол

Пример	Структура	Название
136		3-(Циклогексилметил)-6-(4-метилбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
137		3-(Циклогексилметил)-6-(4-метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин
138		трет-Бутил-н-[1-[5-трет-бутил-8-(4-хлорбензил)-3,4,6,7,13-пентаазатрицикло[7.4.0.0.2,6]тридека-1(9),2,4,7,10,12-гексаен-11-ил]-4-пиперидил]карбамат
139		1-[5-трет-Бутил-8-(4-хлорбензил)-3,4,6,7,13-пентаазатрицикло[7.4.0.0.2,6]тридека-1(9),2,4,7,10,12-гексаен-11-ил]пиперидин-4-амин
140		1-[5-трет-бутил-8-(4-хлорбензил)-3,4,6,7,13-пентаазатрицикло[7.4.0.0.2,6]тридека-1(9),2,4,7,10,12-гексаен-11-ил]пиперидин-4-ол

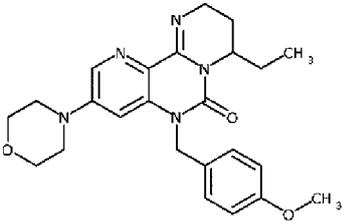
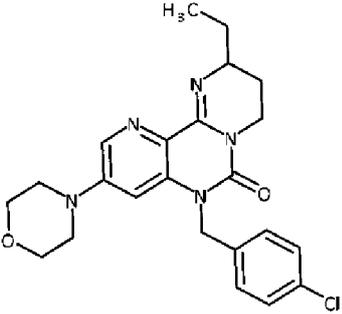
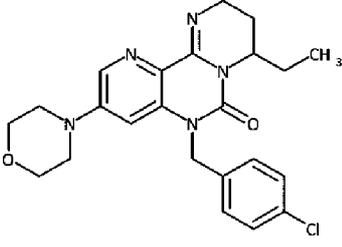
[0047] Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединения или энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации, предусмотренные в соответствии с общей формулой 1e, выбранные из соединений в таблице 4 ниже.

Таблица 4. Выбранные соединения по настоящему изобретению в соответствии с формулой 1e.

Пример	Структура	Название
141		9,9-Диметил-5-(4-метилбензил)-3-[[(оксетан-3-ил)метил]амино]-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
142		3-Бром-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
143		5-(4-Хлорбензил)-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
144		5-(3,5-Диметоксibenзил)-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

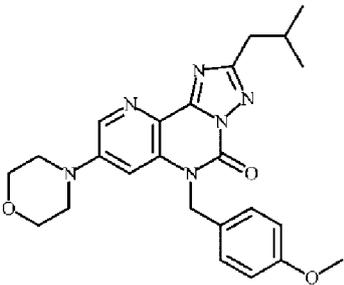
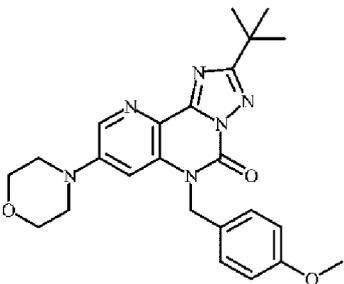
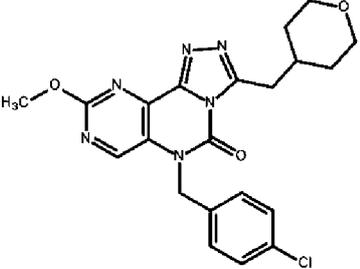
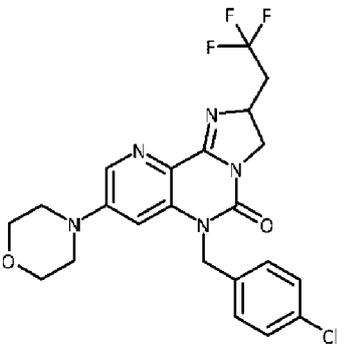
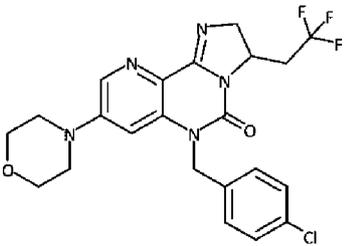
Пример	Структура	Название
145		5-(3,5-Диметоксибензил)-9-метил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
146		3-Бром-5-(3,5-диметоксибензил)-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
147		5-(3,5-Диметоксибензил)-9,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
148		3-Бром-5-(4-хлорбензил)-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

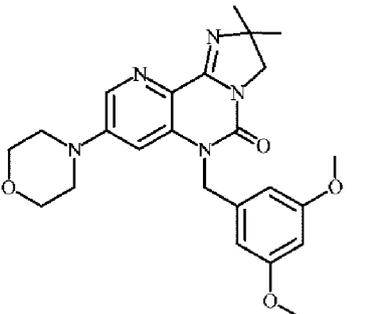
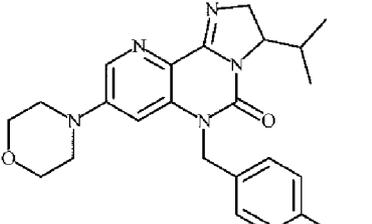
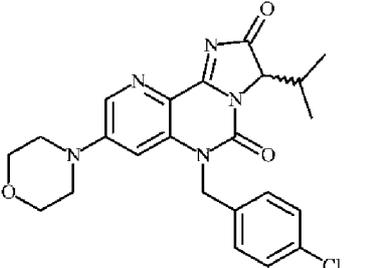
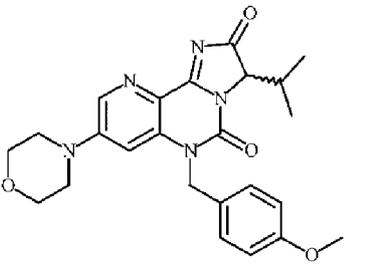
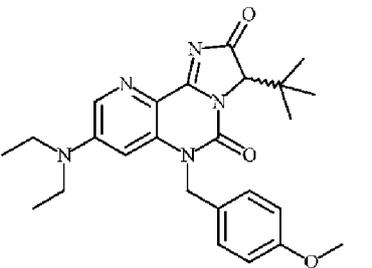
Пример	Структура	Название
149		5-(4-Хлорбензил)-3-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
150		5-(3,5-Диметоксибензил)-10-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
151		5-(3,5-Диметоксибензил)-8-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
152		10-Этил-5-(4-метоксибензил)-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

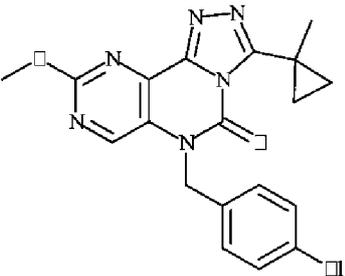
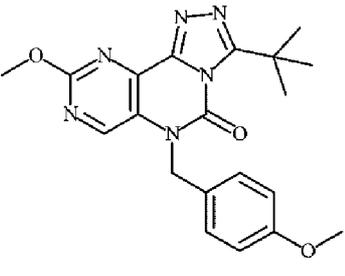
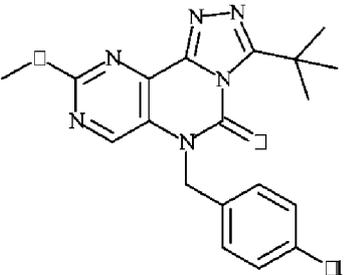
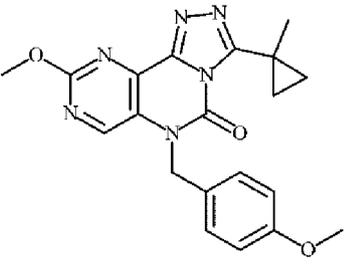
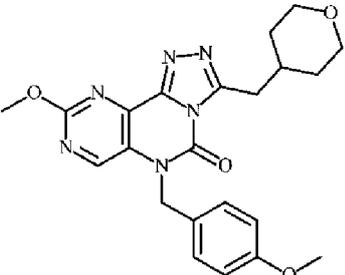
Пример	Структура	Название
153		8-Этил-5-(4-метоксибензил)-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
154		5-(4-Хлорбензил)-10-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он
155		5-(4-Хлорбензил)-8-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

[0048] Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением представляют собой соединения или их энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации, предусмотренные в соответствии с общими формулами 1a – 1f, выбранные из соединений в таблице 5 ниже.

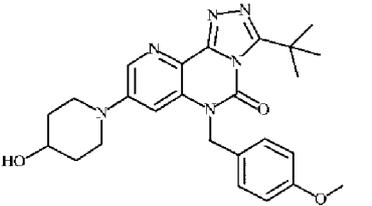
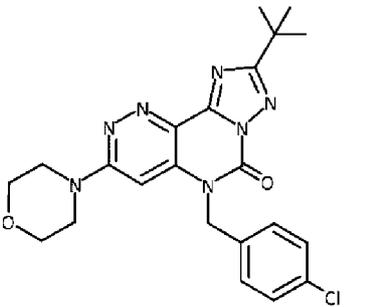
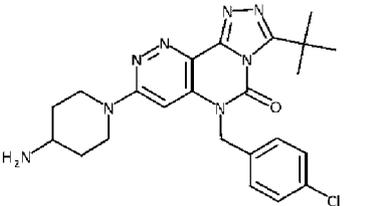
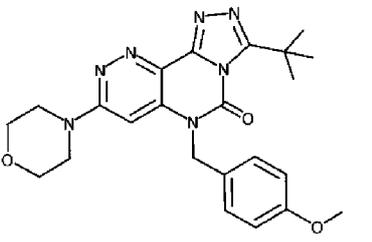
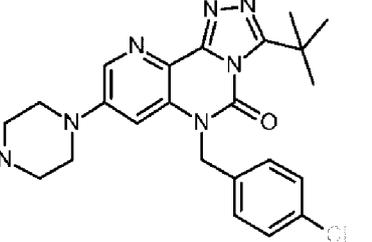
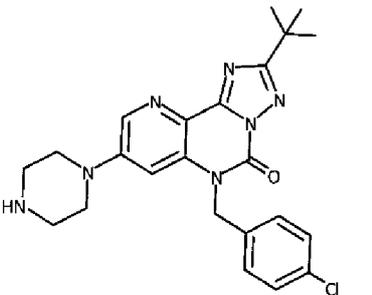
Таблица 5. Выбранные соединения по настоящему изобретению в соответствии с формулами 1a – 1f.

Пример	Структура	Название
156		6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-он
157		2-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-он
158		6-(4-Хлорбензил)-9-метокси-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
159		6-(4-Хлорбензил)-8-морфолино-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
160		6-(4-Хлорбензил)-8-морфолино-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

Пример	Структура	Название
161		6-(3,5-Диметоксибензил)-2,2-диметил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
162		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
163		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион
164		6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион
165		3-трет-Бутил-8-(диэтиламино)-6-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион

Пример	Структура	Название
166		6-(4-Хлорбензил)-9-метокси-3-(1-метилциклопропил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
167		3-трет-Бутил-9-метокси-6-(4-метоксибензил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
168		3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-9-метокси-пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
169		9-Метокси-6-(4-метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
170		9-Метокси-6-(4-метоксибензил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

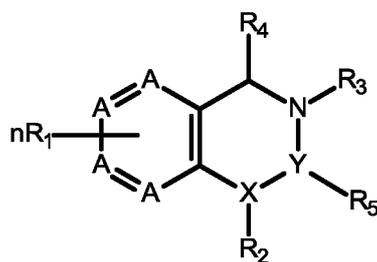
Пример	Структура	Название
171		6-(4-Хлорбензил)-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
172		6-(4-Хлорбензил)-2-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-он
173		3-трет-Бутил-6-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
174		6-(4-Метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
175		2-трет-Бутил-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-он
176		8-Амино-3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Пример	Структура	Название
177		3-трет-Бутил-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
178		9-трет-Бутил-5-(4-хлорбензил)-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5h)-он
179		8-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6H)-он
180		3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6H)-он
181		3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
182		2-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6H)-он

Пример	Структура	Название
183		3-(трет-Бутил)-6-(4-хлорбензил)-8-(3-метоксипирролидин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
184		3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
185		3-трет-Бутил-6-[(5-метилтиофен-2-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
186		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
187		8-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-6-(4-хлорбензил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он
188		6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)метил]пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Пример	Структура	Название
189		3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
190		6-(4-Метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
191		3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6Н)-он
192		3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он
193		6-(3,5-Диметоксибензил)-2-(2,2-диметилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он
194		6-(3,5-Диметоксибензил)-3-(2,2-диметилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

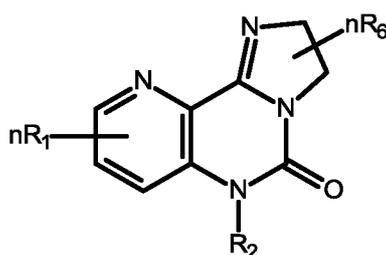
[0049] В настоящем изобретении также предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I:



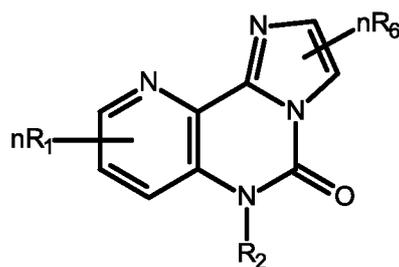
формула I,

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации и фармацевтически приемлемый носитель, где A, X, Y, R₁ – R₆ и n имеют значения, описанные выше, для применения в лечении и/или предупреждении боли, хронической боли и толерантности к анальгетикам, респираторных нарушений и дисфункций, гиперактивности мочевого пузыря, болевого синдрома мочевого пузыря, дизурии и, в целом, заболеваний органов мочеполовой системы, сердечно-сосудистых нарушений и, в целом, для потенциального лечения заболеваний и нарушений висцеральных органов, характеризующихся вовлечением P₂X₃ и P₂X_{2/3}.

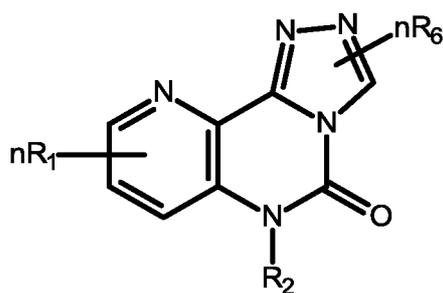
[0050] В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формул от 1a до 1g:



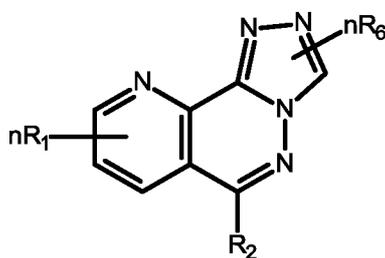
формула 1a,



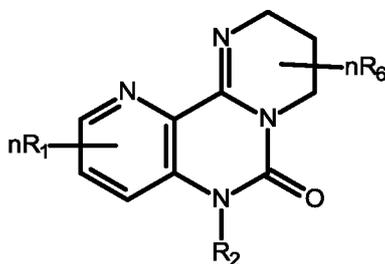
формула 1b,



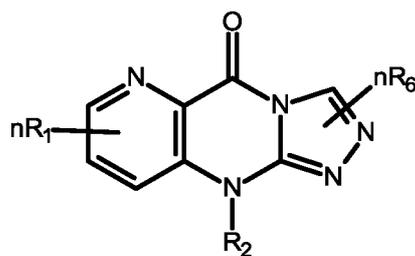
формула 1c,



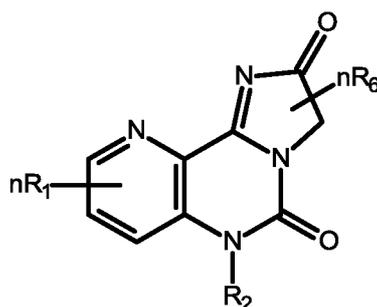
формула 1d,



формула 1e,



формула 1f,



формула 1g,

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемую соль, или их комбинации и фармацевтически приемлемый носитель, где A, X, Y, R1 – R6 и n имеют значения, описанные выше, для применения в лечении и/или предупреждении боли, хронической боли и толерантности к анальгетикам, респираторных нарушений и дисфункций, заболеваний органов мочеполовой системы, сердечно-сосудистых нарушений, в целом, для потенциального лечения заболеваний и нарушений висцеральных органов, характеризующихся вовлечением P₂X₃ и P₂X_{2/3}.

[0051] В настоящем изобретении также предусмотрены соединения в соответствии с любой из формулы I или формул 1a – 1g, показанных выше, которые применяют в лечении и/или предупреждении дисфункции, включающей без ограничения таковые, вовлекающие высвобождение АТФ, и, в целом, для потенциального лечения заболеваний и нарушений органов чувств и висцеральных органов, характеризующихся вовлечением рецепторов P₂X₃ и P₂X_{2/3}; для лечения и/или предупреждения боли, хронической боли и боли при раке, привыкания и толерантности к анальгетикам; для лечения астмы, кашля, COPD и рефрактерного хронического кашля и, в целом, респираторных нарушений и дисфункций; для лечения гиперактивности мочевого пузыря, недержания мочи, болевого синдрома мочевого пузыря, дизурии и

эндометриоза и, в целом, заболеваний органов мочеполовой системы; для лечения сердечно-сосудистых нарушений, синдрома раздраженного кишечника (IBS), синдрома жжения во рту (BMS), мигрени и зуда.

Используемые термины и определения

[0052] Если не указано иное, следующие определения используются во всем данном описании и в формуле изобретения. Такие определения используются независимо от того, применяется ли термин сам по себе или в комбинации с другими терминами. Например, определение “алкила” используется не только в отношении алкильных групп *per se*, но также в отношении частей алкила в алкокси-, алкиламино-, алкилтио- или алкилкарбонильных группах и т.п. Кроме того, все диапазоны, описанные для химической группы, например, “от 1 до 13 атомов углерода” или “C₁-C₆алкил”, включают все комбинации и подкомбинации диапазонов и конкретных чисел атомов углерода в них.

[0053] Специалисту в данной области техники будет понятно, что группы A, X, Y, R₁ – R₆ и n все имеют значения, присвоенные им, как описано в данном документе. Например, “*группы X и Y выбраны из атомов C и N, где звено X-Y представляет собой либо группу N-C, либо группу C=N соответственно*”.

[0054] “Алкил” обозначает алифатическую углеводородную группу с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащую от 1 до 20 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 6 атомов углерода в цепи. “Низший алкил” означает алкильную группу, содержащую от приблизительно 1 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Примеры подходящих алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, втор-бутил, н-бутил и трет-бутил.

[0055] “Алкенил” означает алифатическую углеводородную группу с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод и содержащую от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкенильные группы содержат от 2 до 6 атомов углерода в цепи. “Низший алкенил” означает алкенильную группу, содержащую от 2 до приблизительно

6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Примеры подходящих алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопропенил, н-бутенил, 1-гексенил и 3-метилбут-2-енил.

[0056] “Алкинил” означает алифатическую углеводородную группу с прямой цепью или разветвленной цепью, содержащую по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод и содержащую от 2 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкинильные группы содержат от 2 до 12 атомов углерода в цепи. Более предпочтительные алкинильные группы содержат от 2 до 6 атомов углерода в цепи. “Низший алкинил” означает алкинильную группу, содержащую от 2 до приблизительно 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Примеры подходящих алкинильных групп включают этинил, пропинил и 2-бутинил.

[0057] “Моно-, би- или трициклическая гетероциклическая группа” означает ароматическую или неароматическую насыщенную моно-, би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 2 до 14 атомов углерода в кольце и содержащую от 1 до 5 атомов в кольце, выбранных из N, O и S, по отдельности или в комбинации. Би- и трициклические гетероциклические группы конденсированы в 2 или 4 точках или соединены в одной точке посредством связи или линкера, представляющего собой гетероатом (O, S, NH или N(C₁-C₆алкил)). “Моно-, би- или трициклическая гетероциклическая группа” может быть необязательно замещена в кольце путем замещения доступного водорода в кольце одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота или серы гетероциклической группы может быть необязательно окисленным до соответствующего N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Примеры подходящих гетероциклических групп включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, изоиндолил, акридинил и бензоизоксазолил, азиридинил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, морфолинил и тиоморфолинил.

[0058] Гетероциклические группы с ароматическими характеристиками могут называться гетероарилами или гетероароматическими группами. Примеры подходящих

гетероароматических групп включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, изоиндолил, акридинил, бензоизоксазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, 3-фенилпиридин, 3-циклогексилпиридин, 3-(пиридин-3-ил)морфолин, 3-фенил-изоксазол и 2-(пиперидин-1-ил)пиримидин.

[0059] “Моно-, би- или трициклический арил” означает ароматическую моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 6 до 14 атомов углерода. Би- и трициклические арильные группы конденсированы в 2 или 4 точках или соединены в одной точке посредством связи или линкера, представляющего собой гетероатом (O, S, NH или N(C₁-C₆алкил) (например, бифенил, 1-фенилнафтил). Арильная группа может быть необязательно замещена в кольце одним или более заместителями, предпочтительно 1-6 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил.

[0060] “Циклоалкил” означает моноциклическую или бициклическую углеродную кольцевую систему, содержащую от 3 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкил может быть необязательно замещен в кольце путем замещения доступного водорода в кольце одним или более заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Примеры подходящих мультициклических циклоалкилов включают 1-декалинил, норборнил и адамантил.

[0061] “Циклоалкенил” имеет значение, соответствующее таковому для циклоалкила, но с одной или двумя двойными связями внутри кольца (например, циклогексенил, циклогексадиен).

[0062] “Амины” представляют собой производные аммиака, при этом один или более атомов водорода замещены заместителем, таким как алкильная или арильная группа. Их можно соответственно называть алкиламинами и ариламинами; амины, в которых

оба типа заместителей присоединены к одному атому азота, можно называть алкилариламинами.

[0063] Амины можно дополнительно распределить на четыре подкатегории. Первичные амины образуются, когда один из трех атомов водорода в аммиаке замещен алкильной группой или ароматической группой (N-алкиламино или N-ариламино соответственно). Примеры подходящих первичных алкиламинов включают метиламин или этаноламин, или анилин (фениламин) в качестве примера ароматического амина. Вторичные амины содержат два органических заместителя (независимо алкильные или арильные группы), связанных с атомом азота вместе с одним водородом (или без водорода, если связь с одним из трех заместителей является двойной). Примеры подходящих вторичных аминов включают диметиламин и метилэтанолламин, тогда как примером ароматического амина будет дифениламин. Такие соединения можно также называть группами “N,N-диалкиламино”, “N,N-диариламино” или “N,N-алкилариламино”, в зависимости от природы заместителей. Вторичный амин, замещенный алкоксигруппой, определенной в данном документе, будет обозначен термином, например, соединение “N-алкил-N-алкоксиамино”. В третичных аминах все три атома водорода заменены органическими заместителями, например, триметиламин. Последняя подкатегория представляет собой циклические амины, которые представляют собой либо вторичные, либо третичные амины. Примеры подходящих циклических аминов включают 3-членное кольцо – азиридин и шестичленное кольцо – пиперидин. N-метилпиперидин и N-фенилпиперидин представляют собой подходящие примеры циклических третичных аминов.

[0064] “Амиды” представляют собой соединения с атомом азота, присоединенным к карбонильной группе, таким образом содержащие структуру $R-CO-NR'R''$, где группы R' и R'' независимо выбраны из алкильных или ароматических групп, определенных в данном документе. Например, если R' представляет собой водород, и R'' представляет собой 3-пиридилную группу, полученный амид содержит заместитель 3-пиридиламино. В качестве альтернативы, если R' представляет собой водород, и R'' представляет собой циклопентильную группу, полученный амид содержит заместитель циклопентиламино.

[0065] “Галоген”, “галогенид” или “галогено” означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными галогенами являются фтор, хлор или бром, и наиболее предпочтительными являются фтор и хлор.

[0066] Термин “ацил” в случае применения отдельно или в рамках термина, такого как “ациламино”, означает радикал, образованный остатком после удаления гидроксила из органической кислоты. Термин “ациламино” означает амино-радикал, замещенный ацильной группой. Примером радикала “ациламино” является $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{-NH-}$, где амин может быть дополнительно замещен алкильными, арильными или аралкильными группами.

[0067] Термин “конденсированное кольцо” означает полициклическую кольцевую систему в молекуле, в которой два кольца имеют два или более общих атомов. Два кольца, которые имеют только два общих атома и одну общую связь, называют орто-конденсированными, например, нафталин. В полициклическом соединении кольцо, орто-конденсированное с разными сторонами двух других колец, которые являются орто-конденсированными друг с другом (*т. е.* у первого кольца и двух других есть три общих атома), называют орто- и пери-конденсированным с двумя другими кольцами. Считается, что фенален состоит из трех бензольных колец, каждое из которых орто- и пери-конденсировано с двумя другими. Номенклатура конденсированных соединений основана на двухмерном представлении полициклической кольцевой системы с максимальным количеством некумулятивных двойных связей. Кроме того, данная система может быть мостиковой или вовлеченной в упорядоченные структуры или спиро-системы (см. ниже). В случае кольцевых систем любое кольцо, конденсированное с другими кольцами по всем сторонам, само по себе должно иметь обозначение (*т. е.* не рассматривается как незаполненное пространство). Для целей номенклатуры два кольца, которые имеют два общих атома и одну общую связь, могут рассматриваться как полученные из двух колец как отдельных объектов. Процесс соединения колец в данном случае обозначается термином “конденсирование”. Любое конденсированное соединение, проиллюстрированное или описанное в данном документе, названо в соответствии с “Nomenclature of fused and bridged fused ring systems” (IUPAC Recommendations 1998), IUPAC, Pure Appl. Chem., (1999), Vol.70, с. 143-216 и со ссылкой на него.

[0068] Spiro-соединение содержит два (или три) кольца, которые имеют только один общий атом, и два (или три) кольца не соединены мостиковой связью. Кольца могут образовывать часть других кольцевых систем (конденсированное кольцо, конденсированное кольцо с мостиковой связью, систему, названную по номенклатуре фон Байера, и т. д.). Общий атом известен как спиро-атом, и спиро-конденсирование также обозначается термином спиро-соединение. Моноспироуглеводороды с двумя моноциклическими кольцами обозначаются префиксом спиро- перед дескриптором фон Байера (указывающим на номера атомов углерода, присоединенных к спиро-атому в каждом кольце, в порядке возрастания и разделенные точкой), помещенным в квадратные скобки, и затем названием исходного углеводорода, указывающим на общее количество атомов каркаса, например, спиро[4.4]нонан. Моноспироуглеводороды с двумя моноциклическими кольцами нумеруются последовательно, начиная с меньшего кольца с атома, соседнего со спиро-атомом, продолжая вокруг меньшего кольца обратно к спиро-атому и затем вокруг второго кольца. Гетероатомы указываются префиксами замещения, а ненасыщенность обозначается обычным образом с помощью окончаний -ен, -диен и т. д. Низкие локанты назначаются для положений с радикалами или, если кольцевая система является заместителем, для точки присоединения. Если есть выбор между числами, то выбирается имя, которое обеспечивает меньшие локанты для спиро-атомов. Любое спиро-соединение, проиллюстрированное или описанное в данном документе, названо в соответствии с "Extension and revision of the nomenclature for spiro compounds" (IUPAC Recommendations 1999)", IUPAC, Pure Appl. Chem., (1999), Vol.71, с. 531-538 и со ссылкой на него.

[0069] Звездочка может использоваться в подродовых формулах или группах для обозначения связи, которая связана с исходной или основной молекулой, определенной в данном документе.

[0070] Термин "лечение" и т. п., используемый в данном документе, охватывает устранение или облегчение симптомов заболеваний или нарушений и предотвращение их ухудшения (стабилизацию) и, в более общем смысле, достижение желаемого физиологического или фармакологического эффекта. Термин "предотвращение" и т. п., используемый в данном документе, охватывает ингибирование или замедление проявления симптомов таких заболеваний или нарушений, или снижение (или

усиление, в зависимости от случая), или устранение аномальных значений в их маркерах.

Стереохимия

[0071] Если конкретно не указано иное, в описании и формуле изобретения указанные химическая формула или название будут включать соответствующие таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, +/-, R/S-, E/Z- изомеры и т. п.), рацемические смеси и рацематы. Это включает смеси с разными соотношениями отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где существуют такие изомеры и энантиомеры, а также солей, в том числе фармацевтически приемлемых солей и их сольватов, таких как гидраты, сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Производные соединений по настоящему изобретению

[0072] Настоящее изобретение дополнительно охватывает соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, пролекарства и активные метаболиты соединений формулы I.

[0073] Выражение “фармацевтически приемлемый” используется в данном документе для обозначения таких соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые, по результатам тщательной медицинской оценки, являются подходящими для применения в контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск.

[0074] При использовании в данном документе “фармацевтически приемлемые соли” означают производные раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем образования его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают без ограничения соли неорганических или органических кислот с основными остатками, такими как амины; солей щелочных металлов или органических солей с кислотными остатками, такими как карбоновые кислоты; и т. п. Например, такие соли включают соли с такими соединениями как аммиак, L-аргинин, бетаин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, деанол, диэтаноламин (2,2'-имино-бис(этанол)), диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, 2-

аминоэтанол, этилендиамин, N-этилглюкамин, гидрабамин, 1H-имидазол, лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидин, гидроксид натрия, триэтаноламин (2,2',2''-нитрило-трис(этанол)), трометамин, гидроксид цинка, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, L-аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 2,5-дигидроксibenзойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, (+)-камфорная кислота, (+)-камфор-10-сульфоновая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламвая кислота, декановая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, D-глюкогептоновая кислота, D-глюконовая кислота, D-глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, глицин, гликолевая кислота, гексановая кислота, гиппуровая кислота, бромистоводородная кислота, хлористоводородная кислота, изомасляная кислота, DL-молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, лизин, малеиновая кислота, (-)-L-яблочная кислота, малоновая кислота, DL-миндальная кислота, метансульфоновая кислота, галактаровая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, азотная кислота, октановая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памоевая кислота (эмбоновая кислота), фосфорная кислота, пропионовая кислота, (-)-L-пироглутаминовая кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, серная кислота, таниновая кислота, (+)-L-винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и ундециленовая кислота. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли можно образовывать с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т. п. (см. *Pharmaceutical salts*, Berge, S. M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), Vol.66, с. 1-19).

[0075] Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, путем традиционных химических способов. Обычно такие соли можно получать путем осуществления реакции форм свободной кислоты или свободного

основания таких соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смеси.

[0076] Соли других кислот, помимо указанных выше, которые, например, являются пригодными для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть настоящего изобретения.

[0077] Как правило, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I можно легко получать с применением соответственно требуемых кислоты или основания. Соль может выпадать в осадок из раствора, и ее можно собирать посредством фильтрации или можно выделять путем выпаривания растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как хлористоводородная кислота, можно добавлять в водную суспензию соединения формулы I и полученную смесь выпаривать до сухого состояния (лиофилизировать) с получением соли присоединения кислоты в виде твердого вещества. В качестве альтернативы, соединение формулы I можно растворять в подходящем растворителе, например спирте, таком как изопропанол, и кислоту можно добавлять в тот же растворитель или другой подходящий растворитель. Затем полученную соль присоединения кислоты можно осаждать непосредственно, или путем добавления менее полярного растворителя, такого как диизопропиловый эфир или гексан, и выделять посредством фильтрации.

[0078] Соли присоединения кислоты соединений формулы I можно получать путем приведения в контакт формы свободного основания с достаточным количеством требуемой кислоты с получением соли традиционным способом. Форму свободного основания можно восстанавливать путем приведения в контакт солевой формы с основанием и выделения свободного основания традиционным способом. Формы свободного основания немного отличаются от их соответствующих солевых форм по определенным физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли являются эквивалентными их соответствующим свободным основаниям для целей настоящего изобретения.

[0079] Также включены полные и частичные соли, то есть соли с 1, 2 или 3, предпочтительно с 2 эквивалентами, основания на моль кислоты формулы I или соли с

1, 2 или 3 эквивалентами, предпочтительно с 1 эквивалентом, кислоты на моль основания формулы I.

[0080] Фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуют с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические амины. Примерами металлов, применяемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, кальций и т. п. Примерами подходящих аминов являются N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

[0081] Соли присоединения основания указанных кислотных соединений получают путем приведения в контакт формы свободной кислоты с достаточным количеством требуемого основания с получением соли традиционным способом. Форму свободной кислоты можно восстанавливать путем приведения в контакт солевой формы с кислотой и выделения свободной кислоты.

[0082] Соединения по настоящему изобретению могут иметь как кислотный, так и основной центр, и, следовательно, могут быть представлены в форме цвиттер-ионов или внутренних солей.

[0083] Как правило, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I можно легко получать с применением соответственно требуемых кислоты или основания. Соль может выпадать в осадок из раствора, и ее можно собирать посредством фильтрации или можно выделять путем выпаривания растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как хлористоводородная кислота, можно добавлять в водную суспензию соединения формулы I и полученную смесь выпаривать до сухого состояния (лиофилизировать) с получением соли присоединения кислоты в виде твердого вещества. В качестве альтернативы, соединение формулы I можно растворять в подходящем растворителе, например спирте, таком как изопропанол, и кислоту можно добавлять в тот же растворитель или другой подходящий растворитель. Затем полученную соль присоединения кислоты можно осаждать непосредственно, или путем добавления менее полярного растворителя, такого как диизопропиловый эфир или гексан, и выделять посредством фильтрации.

[0084] Специалисту в области органической химии будет понятно, что множество органических соединений могут образовывать комплексы с растворителями, в которых

их подвергают реакции или из которых их осаждают или кристаллизуют. Такие комплексы известны как “сольваты”. Например, комплекс с водой известен как “гидрат”. Сольваты соединения по настоящему изобретению находятся в пределах объема настоящего изобретения. Соли соединения формулы I могут образовывать сольваты (например, гидраты), и в настоящее изобретение также включены все такие сольваты. Значение слова “сольваты” является общеизвестным специалистам в данной области техники как соединение, образованное при взаимодействии растворителя и растворенного вещества (т. е. сольватации). Методики получения сольватов являются общепринятыми в данной области техники (см., например, Brittain. Polymorphism in Pharmaceutical solids. Marcel Decker, New York, 1999).

[0085] Настоящее изобретение также охватывает N-оксиды соединений формулы I. Термин “N-оксид” означает, что в гетероциклах, содержащих в другом случае незамещенный sp^2 -атом N, атом N может быть ковалентно связан с атомом O, т. е. $N \rightarrow O$. Примеры таких гетероциклов, замещенных N-оксидом, включают пиридил-N-оксиды, пиримидил-N-оксиды, пиазинил-N-оксиды и пиразолил-N-оксиды.

[0086] Настоящее изобретение также охватывает пролекарства на основе соединений формулы I, т. е. соединения, которые высвобождают активное исходное лекарственное средство в соответствии с формулой I *in vivo* при введении субъекту-млекопитающему. Пролекарство представляет собой фармакологически активное или чаще неактивное соединение, которое превращается в фармакологически активное средство в результате метаболического преобразования. Пролекарства на основе соединения формулы I получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении формулы I, таким образом, что модификации могут быть отщеплены *in vivo* для высвобождения исходного соединения. *In vivo* пролекарство легко подвергается химическим изменениям в физиологических условиях (например, подвергается действию встречающегося(-ихся) в природе фермента(-ов)) с высвобождением в результате фармакологически активного средства. Пролекарства включают соединения формулы I, где гидроксид-, амино- или карбоксигруппа соединения формулы I связана с любой группой, которая может быть отщеплена *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, амино- или карбоксигруппы соответственно. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, производные ацетата, формиата и бензоата) соединений формулы I или любое другое производное, которое при помещении в

условия физиологического pH или в результате действия ферментов превращается в активное исходное лекарственное средство. Традиционные процедуры выбора и получения подходящих производных-пролекарств описаны в уровне техники (см., например, Bundgaard. Design of Prodrugs. Elsevier, 1985).

[0087] Пролекарства можно вводить таким способом и в таких эффективных количествах, которые являются аналогичными активному ингредиенту, в который они превращаются, или они могут быть доставлены в форме резервуара, например, трансдермального пластыря или другого резервуара, который адаптирован для обеспечения (путем предоставления фермента или другого подходящего реагента) превращения пролекарства в активный ингредиент медленно в течение периода времени и доставки активного ингредиента пациенту.

[0088] Настоящее изобретение также охватывает метаболиты. “Метаболит” соединения, раскрытого в данном документе, представляет собой производное соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин “активный метаболит” означает биологически активное производное соединения, которое образуется, когда соединение подвергается метаболизму. Термин “подвергается метаболизму” означает совокупность процессов, в результате которых определенное вещество подвергается изменению в живом организме. Вкратце, все соединения, присутствующие в организме, обрабатываются ферментами внутри организма с целью получения энергии и/или их удаления из организма. Определенные ферменты вызывают определенные структурные изменения соединения. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, тогда как уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты на ароматические спирты, алифатические спирты, карбоновые кислоты, амины и свободные сульфгидрильные группы. Дополнительную информацию о метаболизме можно получить из The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), страницы 11-17.

[0089] Метаболиты раскрытых здесь соединений можно идентифицировать либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов ткани хозяина, либо путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений. Оба способа являются общеизвестными в данной области техники.

[0090] Термин “носитель” обозначает разбавитель, вспомогательное вещество и/или среду-носитель, совместно с которыми вводят активное соединение. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать комбинации из более чем одного носителя. Такими фармацевтическими носителями могут быть стерильные жидкости, такие как вода, солевые растворы, водные растворы декстрозы, водные растворы глицерина, и масла, включающие нефтепродукты, продукты животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и т. п. Вода или водный солевой раствор и водные растворы декстрозы и глицерина предпочтительно используются в качестве носителей, в частности, в растворах для инъекций. Подходящие фармацевтические носители описаны в “Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Edition.

[0091] “Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество” означает вспомогательное вещество, которое является пригодным при получении фармацевтической композиции, которое является в общем безопасным, не токсичным и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным, и включает вспомогательное вещество, приемлемое для ветеринарного применения, а также для фармацевтического применения в отношении человека. “Фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество” при использовании в данной заявке включает и одно, и более одного такого вспомогательного вещества.

[0092] Соединения по настоящему изобретению можно составлять для введения любым удобным способом для применения в медицине в отношении человека или в ветеринарии, и поэтому настоящее изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению, адаптированное для применения в медицине в отношении человека или ветеринарии. Такие композиции могут быть представлены для применения обычным способом с добавлением одного или более подходящих носителей. Приемлемые носители для терапевтического применения являются общеизвестными в области фармацевтики и описаны, например, в Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Фармацевтический носитель может быть выбран с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фармацевтические композиции могут содержать в дополнение к носителю любое(-ые) подходящее(-ие) связующее(-ие) средство(-а), смазывающее(-ие) средство(а),

суспендирующее(-ие) средство(а), средство(-а) для нанесения покрытия и/или солюбилизующее(-ие) средство(а).

Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I

[0093] Хотя возможно, что соединение I можно вводить в виде нерасфасованного вещества, предпочтительно обеспечивать активный ингредиент в фармацевтическом составе, например, в котором средство находится в смеси с фармацевтически приемлемым носителем, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

[0094] Соответственно, в настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его сольват, гидрат, изомер (например, энантиомер, диастереомер и т. п.), N-оксид или его фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Термин “носитель” обозначает разбавитель, вспомогательное вещество и/или среду-носитель, совместно с которыми вводят активное соединение.

[0095] Соединение формулы I можно применять в комбинации с другими видами терапии и/или активными средствами. Соответственно, в дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его сольват, гидрат, изомер (например, энантиомер, диастереомер и т. п.), N-оксид или его фармацевтически приемлемую соль, второе активное средство и фармацевтически приемлемый носитель.

[0096] Фармацевтические композиции могут содержать, в дополнение к носителю, любое подходящее связующее средство, смазывающее средство, суспендирующее средство, средство для нанесения покрытия и/или солюбилизующее средство.

[0097] В фармацевтической композиции также могут представлены консерванты, стабилизаторы, красители и ароматизаторы. Также можно применять антиоксиданты и суспендирующие средства.

[0098] Соединения по настоящему изобретению можно измельчать до мелкодисперсной формы (например, размалывать с применением известных процедур измельчения, таких как мокрый размол) для получения размера частиц, подходящего для таблетирования и для других типов составов. Тонкодисперсные (состоящие из

наночастиц) препараты соединений по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, известных в данной области техники, например, см. WO 02/00196.

Пути введения и единичные лекарственные формы

[0099] Пути введения включают пероральный (например, в виде таблетки, капсулы или раствора для приема внутрь), местный, через слизистые оболочки (например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции), назальный, парентеральный (например, в форме для инъекций), желудочно-кишечный, интраспинальный, интраперитонеальный, внутримышечный, внутривенный, внутриматочный, внутриглазной, интрадермальный, внутричерепной, интратекальный, интратрахеальный, интравагинальный, интрацеребровентрикулярный, внутричерепальный, подкожный, офтальмологический (в том числе интравитреальный или интракамеральный), трансдермальный, ректальный, трансбуккальный, эпидуральный и сублингвальный. Композиции по настоящему изобретению можно составлять отдельно для любого из данных путей введения. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции по настоящему изобретению составляют в форме, подходящей для доставки пероральным путем.

[0100] В зависимости от разных систем доставки могут быть разные требования к композиции/составу. Следует понимать, что не все соединения необходимо вводить одним и тем же путем. Аналогичным образом, если композиция содержит более одного активного компонента, то эти компоненты можно вводить разными путями. В качестве примера, фармацевтическую композицию по настоящему изобретению можно составлять для доставки с применением мини-насоса или через слизистую оболочку, например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции, или в виде раствора для приема внутрь, или парентерально, в котором композиция составлена в виде инъекционной формы для доставки, например, внутривенным, внутримышечным или подкожным путем. В качестве альтернативы, состав может быть разработан для доставки несколькими путями.

[0101] Если средство должно доставляться через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, оно должно оставаться стабильным во время транзита через желудочно-кишечный тракт; например, оно должно быть устойчивым к

протеолитическому расщеплению, стабильным при кислом pH и устойчивым к детергентному воздействию желчи. Например, соединение формулы I может быть покрыто слоем энтеросолюбильного покрытия. Материал слоя энтеросолюбильного покрытия может быть диспергирован или растворен либо в воде, либо в подходящем органическом растворителе. В качестве полимеров слоя энтеросолюбильного покрытия можно применять один или более, по отдельности или в комбинации, из следующих: например, растворы или дисперсии сополимеров на основе метакриловой кислоты, ацетат-фталата целлюлозы, ацетат-бутирата целлюлозы, фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцината ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат-фталата, ацетат-тримеллитата целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлозы, шеллака или другого(-их) подходящего(-их) полимера(-ов) слоя энтеросолюбильного покрытия. По экологическим причинам может быть предпочтительным способ нанесения покрытия на водной основе. В таких способах на водной основе наиболее предпочтительными являются сополимеры на основе метакриловой кислоты.

[0102] При необходимости фармацевтические композиции можно вводить путем ингаляции, в форме суппозитория или пессария, местно в форме лосьона, раствора, крема, мази или опудривающего порошка, с применением кожного пластыря, перорально в форме таблеток, содержащих вспомогательные вещества, такие как крахмал или лактоза, или в виде капсул или оболочек, отдельно или в смеси со вспомогательными веществами, или в форме настоек, растворов или суспензий, содержащих ароматизаторы или красители, или их можно вводить парентерально, например, внутривенно, внутримышечно или подкожно. Для трансбуккального или сублингвального введения композиции можно вводить в форме таблеток или пастилок для рассасывания, которые можно составлять обычным способом.

[0103] Если композиция по настоящему изобретению подлежит введению парентерально, такое введение включает одно или более из следующего: внутривенное, внутриартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, внутриуретральное, интрастернальное, внутричерепное, внутримышечное или подкожное введение средства; и/или с применением методик инфузии.

[0104] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно вводить парентерально, например, путем инфузии или инъекции. Фармацевтические

композиции, пригодные для инъекции или инфузии могут быть представлены в форме стерильного водного раствора, дисперсии или стерильного порошка, которые содержат активный ингредиент, адаптированный, если необходимо, для получения таких стерильных раствора или дисперсии, пригодных для инфузии или инъекции. Данный препарат необязательно может быть инкапсулирован в липосомы. Во всех случаях конечный препарат должен быть стерильным, жидким и стабильным в условиях изготовления и хранения. Для улучшения стабильности при хранении такие препараты могут также содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто путем добавления различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, ацетата натрия, лактата натрия, цитрата натрия или аскорбиновой кислоты. Во многих случаях рекомендуются изотонические вещества, например, сахара, буферы и хлорид натрия, для обеспечения осмотического давления, аналогичного таковому у жидкостей организма, особенно крови. Пролонгированное всасывание таких смесей для инъекций может быть достигнуто путем введения средств, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия или желатин.

[0105] Дисперсии могут быть получены в жидком носителе или промежуточном продукте, таком как глицерин, жидкие полиэтиленгликоли, триацетиновые масла и их смеси. Жидкий носитель или промежуточный продукт может представлять собой растворитель или жидкую диспергирующую среду, которая содержит, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и т. п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать путем образования липосом, введения частиц подходящего размера в случае дисперсий или путем добавления поверхностно-активных веществ.

[0106] Для парентерального введения соединение лучше всего применять в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоническим с кровью. При необходимости водные растворы должны быть подходящим образом забуферены (предпочтительно до рН от 3 до 9). Получение подходящих композиций для парентерального применения в стерильных условиях легко осуществляется с

помощью стандартных фармацевтических методик, общеизвестных специалистам в данной области техники.

[0107] Стерильные растворы для инъекций могут быть получены путем смешивания соединения формулы I с подходящим растворителем и с одним или более из вышеупомянутых носителей с последующей стерильной фильтрацией. В случае стерильных порошков, подходящих для применения при получении стерильных растворов для инъекций, предпочтительные способы получения включают высушивание в вакууме и лиофилизацию, которые обеспечивают порошкообразные смеси антагонистов рецепторов альдостерона и требуемых вспомогательных веществ для последующего получения стерильных растворов.

[0108] Соединения в соответствии с настоящим изобретением можно составлять для применения в медицине в отношении человека или в ветеринарии путем инъекции (например, путем внутривенной болюсной инъекции или инфузии, или внутримышечным, подкожным или интратекальным путями) и могут быть представлены в единичной лекарственной форме, в виде ампул или других однодозовых контейнеров, или многодозовых контейнеров, при необходимости с добавлением консерванта. Композиции для инъекций могут быть представлены в форме суспензий, растворов или эмульсий, в масляных или водных средах-носителях и могут содержать средства для составления, такие как суспендирующие, стабилизирующие, солюбилизующие и/или диспергирующие средства. В качестве альтернативы, активный ингредиент может быть представлен в форме стерильного порошка для ресуспендирования подходящей средой-носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед применением.

[0109] Соединения по настоящему изобретению можно вводить (например, перорально или местно) в форме таблеток, капсул, оболочек, в форме настоек, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизаторы или красители, для применений с немедленным, отсроченным, модифицированным, пролонгированным, импульсным или регулируемым высвобождением.

[0110] Соединения по настоящему изобретению также могут быть представлены для применения в отношении человека или в ветеринарии в форме, подходящей для перорального или трансбуккального введения, например, в форме растворов, гелей,

сиропов, ополаскивателей для рта или суспензий, или сухого порошка для суспендирования водой или другой подходящей средой-носителем перед применением, необязательно с ароматизаторами и красителями. Также можно применять твердые композиции, такие как таблетки, капсулы, пастилки для рассасывания, пастилки, пилюли, шарики, порошок, пасты, гранулы, пеллеты или предварительные смеси на основе препаратов. Твердые и жидкие композиции для перорального применения можно получать с помощью способов, общеизвестных в данной области техники. Такие композиции также могут содержать одно или более из фармацевтически приемлемых носителей и вспомогательных веществ, которые могут быть в твердой или жидкой форме.

[0111] Таблетки могут содержать вспомогательные вещества, такие как микрокристаллическая целлюлоза, лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, двухосновный фосфат кальция и глицин, разрыхлители, такие как крахмал (предпочтительно кукурузный, картофельный или маниоковый крахмал), крахмалгликолят натрия, кроскармеллоза натрия и некоторые сложные силикаты, и связующие средства для гранулирования, такие как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), сахароза, желатин и аравийская камедь.

[0112] Дополнительно можно включать смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк.

[0113] Композиции можно вводить перорально в форме таблеток с быстрым или контролируемым высвобождением, микрочастиц, мини-таблеток, капсул, саше и растворов или суспензий для перорального применения, или порошков для их получения. В дополнение к новым твердым формам пантопразола по настоящему изобретению в качестве активного вещества, препараты для перорального применения могут необязательно включать различные стандартные фармацевтические носители и вспомогательные вещества, такие как связующие вещества, наполнители, буферы, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, красители, разрыхлители, ароматизаторы, подсластители, поверхностно-активные вещества, разделительные средства, антиадгезивные вещества и покрытия. Некоторые вспомогательные вещества могут выполнять несколько ролей в композициях, например, действовать и как связующие вещества, и как разрыхлители.

[0114] Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей для композиций для перорального применения включают крахмал, прежелатинизированный крахмал, крахмалгликолят натрия, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кроскармеллозу натрия, микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, смолы, поверхностно-активные вещества, шипучие композиции, водные силикаты алюминия и сшитый поливинилпирролидон.

[0115] Примеры фармацевтически приемлемых связующих веществ для композиций для перорального применения включают аравийскую камедь; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза; желатин, глюкозу, декстрозу, ксилит, полиметакрилаты, поливинилпирролидон, сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, трагакант, ксантановую смолу, альгинаты, силикат магния-алюминия, полиэтиленгликоль или бентонит.

[0116] Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей для композиций для перорального применения включают лактозу, ангидролактозу, моногидрат лактозы, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал, целлюлозу (в частности, микрокристаллическую целлюлозу), дигидро- или ангидрофосфат кальция, карбонат кальция и сульфат кальция.

[0117] Примеры фармацевтически приемлемых смазывающих веществ, пригодных в композициях по настоящему изобретению, включают стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, полимеры этиленоксида, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния, олеат натрия, стеарилфумарат натрия и коллоидный диоксид кремния.

[0118] Примеры подходящих фармацевтически приемлемых ароматизаторов для композиций для перорального применения включают синтетические ароматизаторы и натуральные ароматические масла, такие как экстракты масел, цветов, фруктов (например, банана, яблока, вишни, персика) и их комбинации, а также аналогичные ароматы. Их применение зависит от многих факторов, наиболее важным из которых является органолептическая приемлемость для населения, которое будет принимать фармацевтические композиции.

[0119] Примеры подходящих фармацевтически приемлемых красителей для композиций для перорального применения включают синтетические и натуральные красители, такие как диоксид титана, бета-каротин и экстракты кожуры грейпфрута.

[0120] Примеры пригодных фармацевтически приемлемых покрытий для композиций для перорального применения, обычно применяемых для облегчения проглатывания, изменения свойств высвобождения, улучшения внешнего вида и/или маскировки вкуса композиций, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и сополимеры акрилата и метакрилата.

[0121] Примеры фармацевтически приемлемых подсластителей для композиций для перорального применения включают аспартам, сахарин, сахарин натрия, цикламат натрия, ксилит, маннит, сорбит, лактозу и сахарозу.

[0122] Примеры фармацевтически приемлемых буферов включают лимонную кислоту, цитрат натрия, бикарбонат натрия, двухосновный фосфат натрия, оксид магния, карбонат кальция и гидроксид магния.

[0123] Примеры фармацевтически приемлемых поверхностно-активных веществ включают лаурилсульфат натрия и полисорбаты.

[0124] Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. Предпочтительные вспомогательные вещества в этом отношении включают лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. В случае водных суспензий и/или настоек средство можно комбинировать с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими средствами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, а также с их комбинациями.

[0125] Соединения по настоящему изобретению также можно составлять в виде суппозиториев, например, содержащих стандартные основы суппозиториев для применения в медицине в отношении человека или в ветеринарии, или в виде пессариев, например, содержащие стандартные основы для пессариев.

[0126] Соединения по настоящему изобретению можно составлять для местного применения, для применения в медицине в отношении человека и в ветеринарии, в

форме мазей, кремов, гелей, гидрогелей, лосьонов, растворов, шампуней, порошков (в том числе распыляемых или опудривающих порошков), пессариев, тампонов, спреев, жидкостей для погружения, аэрозолей, капель (например, капель для глаз или носа) или жидкостей для обливания.

[0127] Для местного нанесения на кожу средство по настоящему изобретению можно составлять в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или более из следующего: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, соединение полиоксиэтилена с полиоксипропиленом, эмульгирующий воск, сорбитанмоноостеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода. Такие композиции могут также содержать другие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, такие как полимеры, масла, жидкие носители, поверхностно-активные вещества, буферы, консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, увлажнители, смягчающие вещества, красители и ароматизаторы.

[0128] Примеры фармацевтически приемлемых полимеров, подходящих для таких композиций для местного применения, включают акриловые полимеры; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза; природные полимеры, такие как альгинаты, трагакант, пектин, ксантан и цитозан.

[0129] Примеры подходящих фармацевтически приемлемых масел, которые являются пригодными, включают минеральные масла, силиконовые масла, жирные кислоты, спирты и гликоли.

[0130] Примеры подходящих фармацевтически приемлемых жидких носителей включают воду, спирты или гликоли, такие как этанол, изопропанол, пропиленгликоль, гексиленгликоль, глицерин и полиэтиленгликоль или их смеси, в которых псевдополиморф растворен или диспергирован, необязательно с добавлением нетоксичных анионных, катионных или неионогенных поверхностно-активных веществ и неорганических или органических буферов.

[0131] Примеры фармацевтически приемлемых консервантов включают бензоат натрия, аскорбиновую кислоту, сложные эфиры пара-гидроксибензойной кислоты и

различные антибактериальные и противогрибковые средства, такие как растворители, например, этанол, пропиленгликоль, бензиловый спирт, хлорбутанол, четвертичные соли аммония и парабены (такие как метилпарабен, этилпарабен и пропилпарабен).

[0132] Примеры фармацевтически приемлемых стабилизаторов и антиоксидантов включают этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), тиомочевину, токоферол и бутилгидроксианизол.

[0133] Примеры фармацевтически приемлемых увлажнителей включают глицерин, сорбит, мочевины и полиэтиленгликоль.

[0134] Примеры фармацевтически приемлемых смягчающих веществ включают минеральные масла, изопропилмиристат и изопропилпальмитат.

[0135] Соединения также можно вводить дермально или трансдермально, например, с применением кожного пластыря.

[0136] В случае офтальмологического применения соединения можно составлять в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном солевом растворе с отрегулированным рН, необязательно в комбинации с консервантом, таким как хлорид бензилалкония.

[0137] Как указано, соединения по настоящему изобретению можно вводить интраназально или путем ингаляции, и их удобно доставлять в форме ингалятора для сухого порошка или спрей-аэрозоля из находящегося под давлением контейнера, насоса, спрея или небулайзера с применением подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, гидрофторалкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134АТ) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227ЕА), диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением стандартная дозировка может быть определена с помощью клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под давлением, насос, спрей или небулайзер могут содержать раствор или суспензию активного соединения, например, с применением смеси этанола и пропеллента в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающее вещество, например, сорбитантриолеат.

[0138] Капсулы и картриджи (сделанные, например, из желатина) для применения в ингаляторе или инсуффляторе можно составлять так, чтобы они содержали порошкообразную смесь соединения и подходящую порошкообразную основу, такую как лактоза или крахмал.

[0139] В случае местного введения путем ингаляции соединения по настоящему изобретению можно доставлять для применения в медицине в отношении человека или в ветеринарии посредством распылителя.

[0140] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от 0,01 до 99% веса активного материала на единицу объема. Например, в случае местного применения композиция обычно будет содержать 0,01-10%, более предпочтительно 0,01-1% активного материала.

[0141] Активные средства также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из множества фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

[0142] Фармацевтическую композицию или единичную лекарственную форму по настоящему изобретению можно вводить в соответствии с режимом дозирования и введения, определенным с помощью обычного тестирования с учетом приведенных выше принципов, чтобы получить оптимальную активность при минимизации токсичности или побочных эффектов для конкретного пациента. Однако такая точная настройка терапевтического режима является стандартной с учетом приведенных в данном документе принципов.

[0143] Дозировка активных средств по настоящему изобретению может варьироваться в зависимости от множества факторов, таких как первопричина болезненных состояний, состояние, вес, пол и возраст индивидуума, а также режим введения. Эффективное количество для лечения нарушения может быть легко определено с помощью эмпирических способов, известных специалистам в данной области техники, например, путем установления матрицы дозировок и значений частоты введения и сравнения группы экспериментальных единиц или субъектов в каждой точке матрицы. Точное количество, которое следует вводить пациенту, будет варьироваться в зависимости от состояния и тяжести нарушения и физического состояния пациента.

Поддающееся измерению уменьшение интенсивности любого симптома или параметра может быть определено специалистом в данной области техники или сообщено пациентом врачу.

[0144] Количество вводимого средства может находиться в диапазоне от приблизительно 0,01 до приблизительно 25 мг/кг/день, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг/день и наиболее предпочтительно от 0,2 до приблизительно 5 мг/кг/день. Следует понимать, что фармацевтические композиции по настоящему изобретению не должны обязательно содержать все количество средства, эффективного при лечении нарушения, поскольку такие эффективные количества могут быть достигнуты путем введения множества доз таких фармацевтических составов. В общем, «эффективное количество» означает количество фармацевтической композиции, вводимой для облегчения, ингибирования или уменьшения интенсивности заболевания, или нарушения, или состояния субъекта, или симптома заболевания или нарушения клинически значимым образом. Любое клинически значимое улучшение состояния субъекта считается достаточным для обеспечения лечения. Предпочтительно количество, достаточное для лечения, представляет собой количество, которое обеспечивает предотвращение возникновения одного или более симптомов заражения, или количество, которое обеспечивает снижение тяжести одного или более симптомов заражения или продолжительности времени, в течение которого субъект страдает от них или испытывает их развитие, по сравнению с контрольным субъектом, который не получает лечение с помощью композиции по настоящему изобретению).

[0145] В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения соединения в соответствии с формулой I составляют в капсулы или таблетки, предпочтительно содержащие от 10 до 200 мг соединений по настоящему изобретению, и предпочтительно вводят пациенту при общей суточной дозе от 10 до 300 мг, предпочтительно от 20 до 150 мг и наиболее предпочтительно приблизительно 50 мг.

[0146] Фармацевтическая композиция для парентерального введения содержит от приблизительно 0,01% до приблизительно 100% по весу активных средств по настоящему изобретению в пересчете на 100% по весу от всей фармацевтической композиции.

[0147] Обычно трансдермальные лекарственные формы содержат от приблизительно 0,01% до приблизительно 100% по весу активных средств относительно 100% общего веса лекарственной формы.

[0148] Фармацевтическую композицию или единичную лекарственную форму можно вводить в виде однократной суточной дозы, или общую суточную дозу можно вводить в виде разделенных доз. Кроме того, может быть желательным совместное или последовательное введение другого соединения для лечения нарушения. С этой целью комбинированные активные компоненты составляют в простую лекарственную форму.

[0149] В случае комбинированного лечения, когда соединения находятся в отдельных лекарственных формах, соединения можно вводить одновременно, или каждое можно вводить через ступенчатые интервалы. Дополнительные соединения также можно вводить с конкретными интервалами. Порядок введения будет зависеть от множества факторов, включающих возраст, вес, пол и медицинское состояние пациента; тяжесть и этиологию нарушений, подлежащих лечению, путь введения, функционирование почек и печени пациента, историю лечения пациента и восприимчивость пациента. Определение порядка введения может быть подвергаться точной настройке, и такая точная настройка является стандартной с учетом приведенных в данном документе принципов.

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Синтез

[0150] Соединения формулы I, а именно формул 1a – 1g, и их энантиомеры, диастереомеры, N-оксиды, и их фармацевтически приемлемые соли, можно получать с помощью общих способов, указанных далее в данном документе, при этом указанные способы составляют дополнительный аспект настоящего изобретения.

[0151] Соединения по настоящему изобретению можно получать путем осуществления реакций, показанных на следующих схемах, в дополнение к другим стандартным манипуляциям, известным из литературы, проиллюстрированным в экспериментальном разделе или понятным специалисту в данной области техники. Исходные материалы, которые не описаны в данном документе, либо являются коммерчески доступными, либо их можно получать путем осуществления реакций,

описанных в литературе или понятных специалисту в данной области техники. Следующие примеры предоставлены для более полного понимания настоящего изобретения, и они являются исключительно иллюстративными и не должны интерпретироваться как ограничивающие.

[0152] Специалисту в данной области техники будет понятно, что может потребоваться применение защищенных производных промежуточных соединений, применяемых при получении соединений в соответствии с формулой I. Введение и удаление защитной группы для функциональных групп можно осуществлять с помощью способов, известных в данной области техники (см., например, Green and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, New York, 1999).

[0153] Аббревиатура PG описывает “защитную группу”, которую вводят на реакционно-способную группу перед проведением определенной манипуляции и которую позже удаляют. Примеры PG для защиты реакционно-способных групп включают: ацетильную, трифторацетильную, бензоильную, этоксикарбонильную, N-трет-бутоксикарбонильную (BOC), N-бензилоксикарбонильную (Cbz), бензильную, метоксибензильную, 2,4-диметоксибензильную и для аминогрупп дополнительно фталильную группу для амино-алкиламино- или иминогрупп; N-метоксиметильную (MOM), N-бензилоксиметильную (BOM), N-(триметилсилил)этоксиметильную (SEM), N-трет-бутилдиметилсилоксиметильную, N-трет-бутилдиметилсилильную (TBDMS), N-триизопропилсилильную (TIPS), N-бензильную, N-4-метоксибензильную (PMB), N-трифенилметильную (Tr), N-трет-бутоксикарбонильную (BOC), N-бензилоксикарбонильную (Cbz) или N-триметилсилилэтилсульфонильную (SES) для амидных групп; метокси-, бензилокси-, триметилсилильную (TMS), ацетильную, бензоильную, трет-бутильную, тритильную, бензильную или тетрагидропиранильную (THP) группы для гидроксигрупп; или триметилсилильную (TMS), метилэтильную, трет-бутильную, бензильную или тетрагидропиранильную (THP) группы для карбоксильных групп.

[0154] Соединения по настоящему изобретению обычно получают в соответствии со следующими различными схемами. В некоторых случаях конечный продукт можно дополнительно модифицировать, например, посредством манипуляций с заместителями. Такие манипуляции могут включать без ограничения реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые

обычно известны специалистам в данной области техники. В некоторых случаях порядок проведения вышеуказанных реакционных схем можно варьировать с целью способствования осуществлению реакции или избежания нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры предоставлены для более полного понимания настоящего изобретения. Такие примеры являются только иллюстративными и не должны интерпретироваться как ограничивающие объем настоящего изобретения каким-либо образом.

[0155] Как показано на схеме 1 ниже, коммерчески доступные соединения **1** можно выборочно превращать посредством нуклеофильного ароматического замещения или, в качестве альтернативы, посредством восстановительного аминирования до 3-(R₂-амино)-5-бромпиридин-2-карбонитрила (**2**) с применением совокупности методик, общеизвестных специалистам в данной области техники. В свою очередь, **2** конденсируют с требуемыми диаминами (**3**) с получением производных 2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ила) или 2-(1,4,5,6-тетрагидропиримидин-2-ила) и R₂-N-5-бромпиридин-3-амин-N-метилпиридин-3-амин (**4**). Затем на следующей стадии осуществляют циклизацию соединений **4** с помощью реагента с получением соответствующих соединений **5**, которые наконец подвергают реакции с получением R₁-замещенных промежуточных соединений для непосредственного получения соединений, соответствующих формуле 1a или 1e. Данную последнюю процедуру дериватизации можно проводить с применением стандартных способов, таких как, например, реакции Бухвальда, реакции ацилирования, реакции алкилирования или любой вид реакции N-дериватизации, пригодных в целях образования соединений в соответствии с формулой 1a и 1e и общеизвестных специалистам в данной области техники. Те же стадии реакции можно реорганизовывать, проводя каждую стадию раньше или позже в способе синтеза без ограничения, например, реакцию Бухвальда можно проводить как последнюю стадию или, в качестве альтернативы, как первую стадию во всей процедуре.

[0156] Что касается схемы 1 ниже, специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения **4-6** иллюстрируют возможность того, что кольцо, содержащее nR₆-заместитель может представлять собой пяти- или шестичленное гетероциклическое кольцо, содержащее два атома азота, в результате реакции с соединением **3**. Это происходит, если целое число m' принимает значение 1 или 2 и обеспечивает то, что

группа $-(C)_m-$ представляет собой один атом углерода, образующий мостиковую группу метилена, или пару атомов углерода, образующих мостиковую группу метилена, подряд, при этом гетероциклическое кольцо, образованное в результате, представляет собой производное имидазолина или пиримидина соответственно. Производные имидазолина проиллюстрированы формулой 1a и включают соединения 1-69, показанные в таблице 1, и производные пиримидина проиллюстрированы формулой 1e и включают соединения 141-155, показанные в таблице 4.

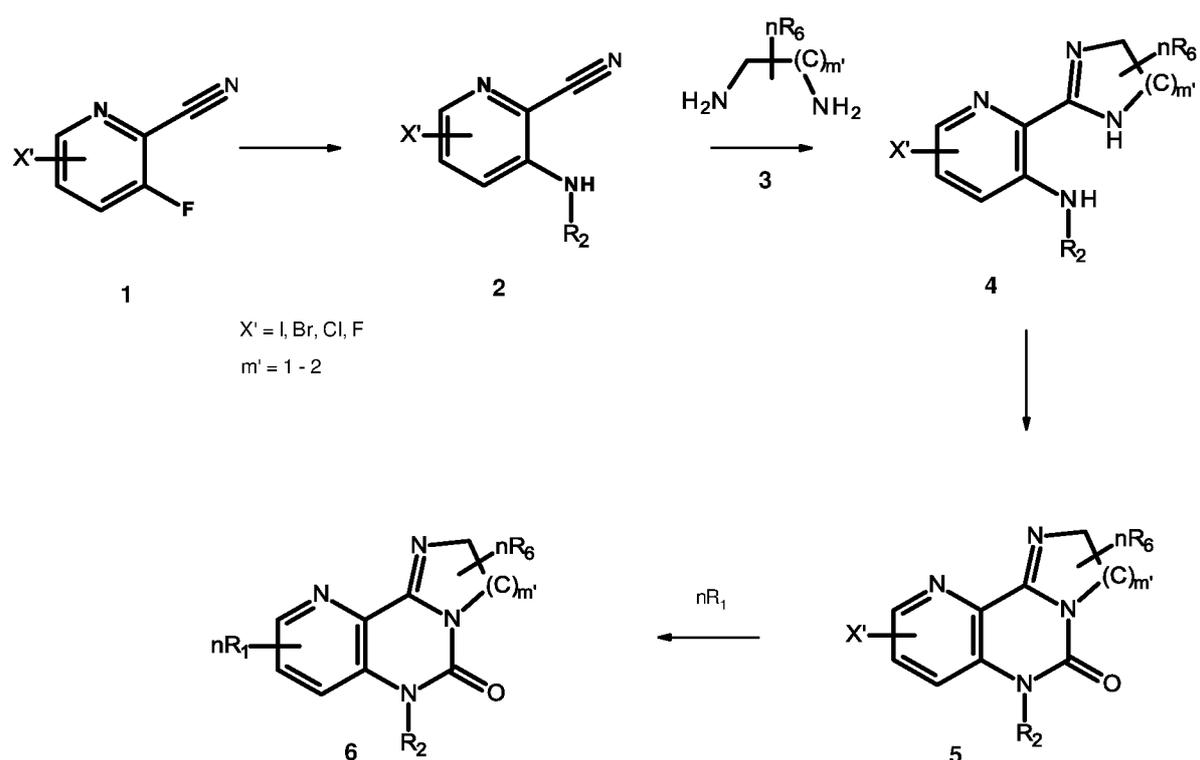


Схема 1. Получение соединений в соответствии с формулой 1a и 1e

[0157] Как показано на схеме 2 ниже, коммерчески доступные соединения **1** можно превращать посредством нуклеофильного ароматического замещения или, в качестве альтернативы, посредством реакции восстановительного аминирования с требуемыми производными амина или альдегида в метил-3-(R_2 -амино)-5-галогенпиридин-2-карбоксилат (**2**) с применением совокупности методик, общеизвестных специалистам в данной области техники. Затем на следующей стадии осуществляют циклизацию соединений **2** с помощью реагентов с получением соответствующих соединений **3**, которые подвергают реакции с POCl_3 с получением соединений формул **4** и **7**. В свою очередь, осуществляют циклизацию соединения **4** с требуемыми производными гидразида с получением замещенных производных 3,4,6,8,13-

пентаазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(9),2,4,10,12-пентаен-7-она (5). На последней стадии соединения с производным галогена (группа X') 5 наконец подвергают реакции с получением R₁-замещенных промежуточных соединений для непосредственного получения соединений, соответствующих формуле 1c. Данную последнюю процедуру дериватизации можно проводить с применением стандартных способов, таких как, например, реакции Бухвальда, ароматические нуклеофильные реакции, реакции ацилирования, реакции алкилирования или любой вид реакции N-дериватизации, пригодных в целях образования соединений 6 в соответствии с формулой 1c и общеизвестных специалистам в данной области техники. На схеме 2 также показано, что осуществляют циклизацию соединения 7 с требуемыми производными гидразида с получением замещенных производных 2,4,5,7,10-пентаазатрицикло[7.4.0.03,7]тридека-1(13),3,5,9,11-пентаен-8-она (8). На последней стадии соединения с производным галогена (группа X') 8 наконец вводят в реакцию с получением R₁-замещенных промежуточных соединений для непосредственного получения соединений 9, соответствующих формуле 1f. Данную последнюю процедуру дериватизации можно проводить с применением стандартных способов, таких как, например, реакции Бухвальда, ароматические нуклеофильные реакции, реакции ацилирования, реакции алкилирования или любой вид реакции N-дериватизации, пригодных в целях образования соединений в соответствии с формулой 1f и общеизвестных специалистам в данной области техники. Те же стадии реакции можно реорганизовывать, проводя каждую стадию раньше или позже в способе синтеза без ограничения, например, реакцию Бухвальда можно проводить как последнюю стадию или, в качестве альтернативы, как первую стадию во всей процедуре.

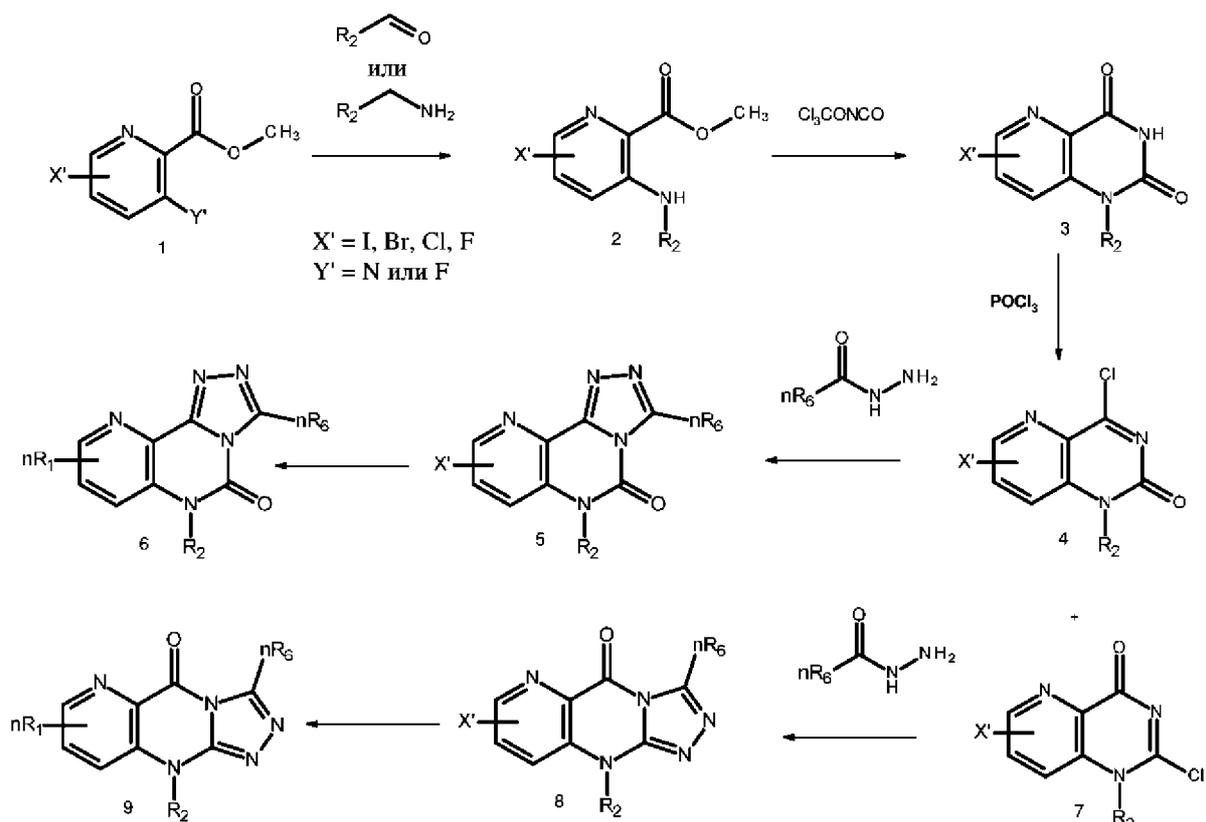


Схема 2. Получение соединений в соответствии с формулой 1с и 1f

[0158] Как показано на схеме 3 ниже, можно осуществлять циклизацию коммерчески доступных соединений **1** с реагентами до 4-амино-6-галоген-1H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-она (**2**). Затем на следующей стадии соединения **2** подвергают реакции с реагентом с получением соответствующих соединений **3**, которые подвергают циклизации с **4** с получением соединений **5**. В свою очередь, **5** наконец вводят в реакцию с получением R_1 -замещенных промежуточных соединений для непосредственного получения соединений, соответствующих формуле 1b. Данную последнюю процедуру дериватизации можно проводить с применением стандартных способов, таких как, например, реакции Бухвальда, ароматические нуклеофильные реакции, реакции ацилирования, реакции алкилирования или любой вид реакции N-дериватизации, пригодных в целях образования соединений в соответствии с формулой 1b и общеизвестных специалистам в данной области техники. Те же стадии реакции можно реорганизовывать, проводя каждую стадию раньше или позже в способе синтеза без ограничения, например, реакцию Бухвальда можно проводить как последнюю стадию или, в качестве альтернативы, как первую стадию во всей процедуре.

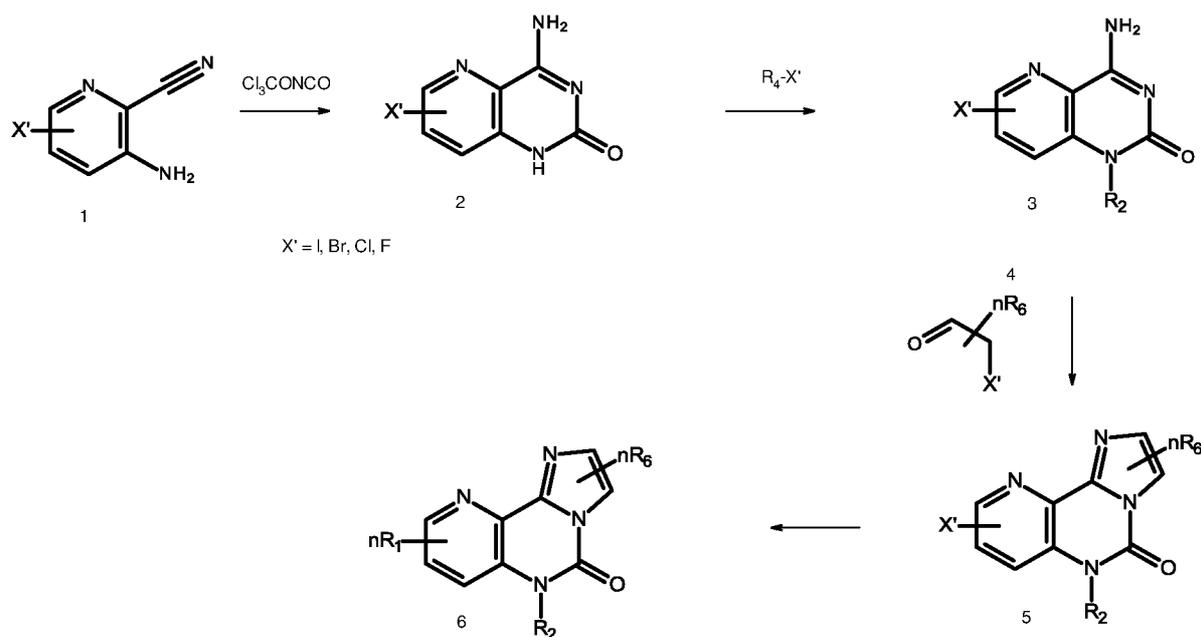


Схема 3. Получение соединений в соответствии с формулой 1b

[0159] Как показано на схеме 4 ниже, коммерчески доступное соединение **1** можно подвергать реакции с изопропанолом с получением 5-бром-2-изопропоксикарбонилпиридин-3-карбоновой кислоты (**2**). Затем на следующей стадии соединения **2** подвергают реакции с метил-2-арилацетатом с получением соответствующих соединений **3**, которые подвергают гидролизу с получением соединений **4**. В свою очередь, соединение **4** подвергают реакции с гидразином с получением соединений **5**. На следующей стадии соединение **5** вводят в реакцию с POCl_3 с получением соединений **6**, которые подвергают реакции с требуемыми производными гидразина с получением соединений **7**. Наконец соединения **7** подвергают реакции с получением R_1 -замещенных промежуточных соединений для непосредственного получения соединений, соответствующих формуле 1d. Данную последнюю процедуру дериватизации можно проводить с применением стандартных способов, таких как, например, реакции Бухвальда, ароматические нуклеофильные реакции, реакции ацилирования, реакции алкилирования или любой вид реакции N-дериватизации, пригодных в целях образования соединений в соответствии с формулой 1d и общеизвестных специалистам в данной области техники. Те же стадии реакции можно реорганизовывать, проводя каждую стадию раньше или позже в способе синтеза без ограничения, например, реакцию Бухвальда можно проводить как последнюю стадию или, в качестве альтернативы, как первую стадию во всей процедуре.

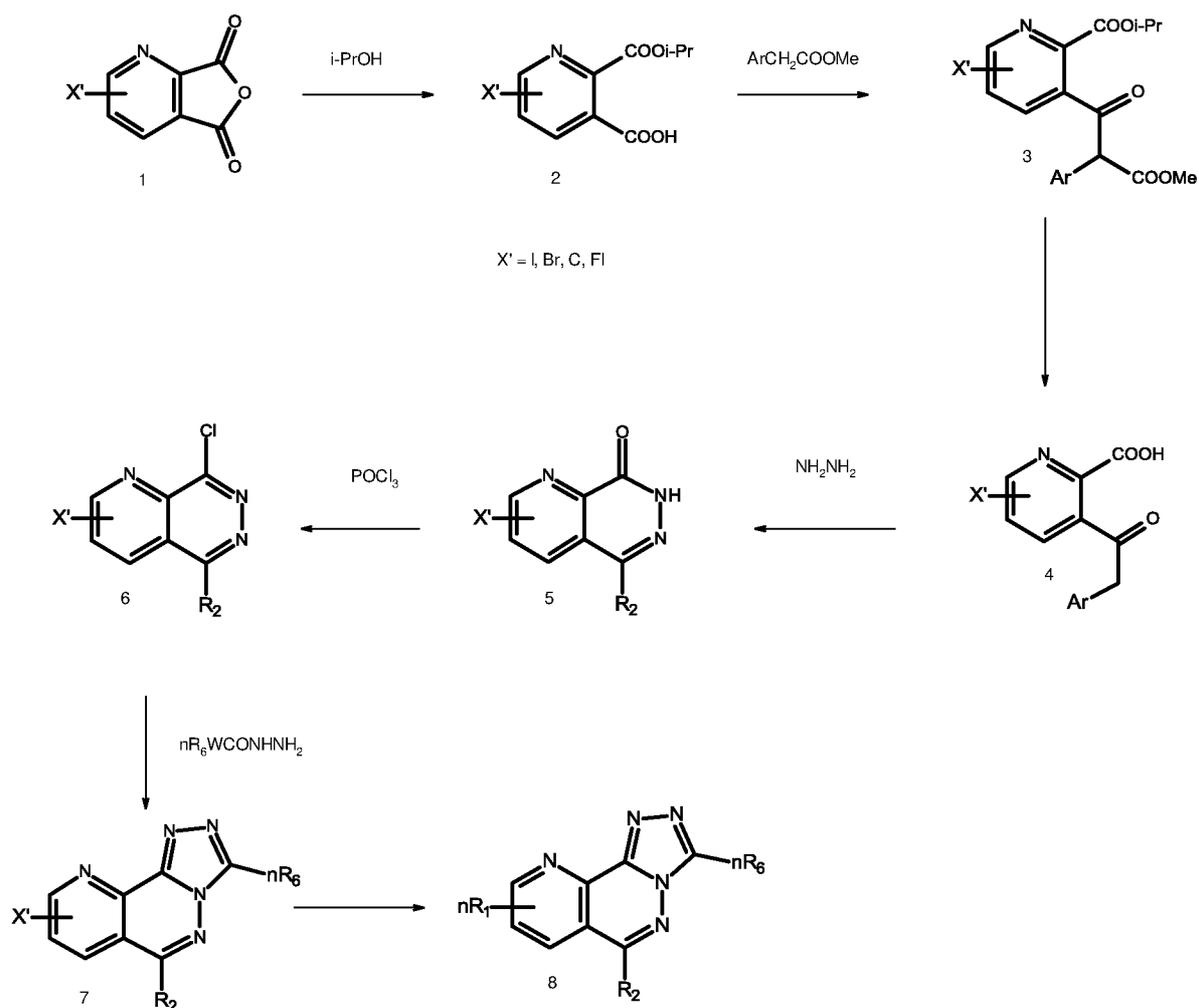


Схема 4. Получение соединений в соответствии с формулой 1d

[0160] Как показано на схеме 5 ниже, коммерчески доступные соединения **1** можно подвергать реакции с получением R_1 -замещенных промежуточных соединений **2** с помощью стандартных способов, таких как, например, реакции Бухвальда, ароматические нуклеофильные реакции, реакции алкилирования или любой вид реакций N-derivatизации, пригодных в целях образования соединений формулы **2** и общеизвестным специалистам в данной области техники. Полученное промежуточное соединение **2** можно подвергать реакции в соответствии с Y' с помощью стандартных способов, таких как, например, ароматические нуклеофильные реакции, восстановительное аминирование, реакции Бухвальда или любой вид реакции N-derivatизации, пригодных в целях образования соответствующих соединений **3**, которые можно подвергать циклизации с получением соединений **4** посредством реакции с трихлорацетил-изоцианатом. В свою очередь, осуществляют конденсирование соединений **4** с коммерчески доступными или при возможности

синтезированными промежуточными соединениями **5** с целью получения соответствующим образом замещенных производных 3,6,8,13-тетразатрицикло[7.4.0.0_{2,6}]тридека-1(9),2,10,12-тетраен-4,7-диона **6**, соответствующих формуле 1g. Те же стадии реакции можно реорганизовывать, проводя каждую стадию раньше или позже в способе синтеза без ограничения, например, реакцию Бухвальда можно проводить как последнюю стадию или, в качестве альтернативы, как первую стадию во всей процедуре.

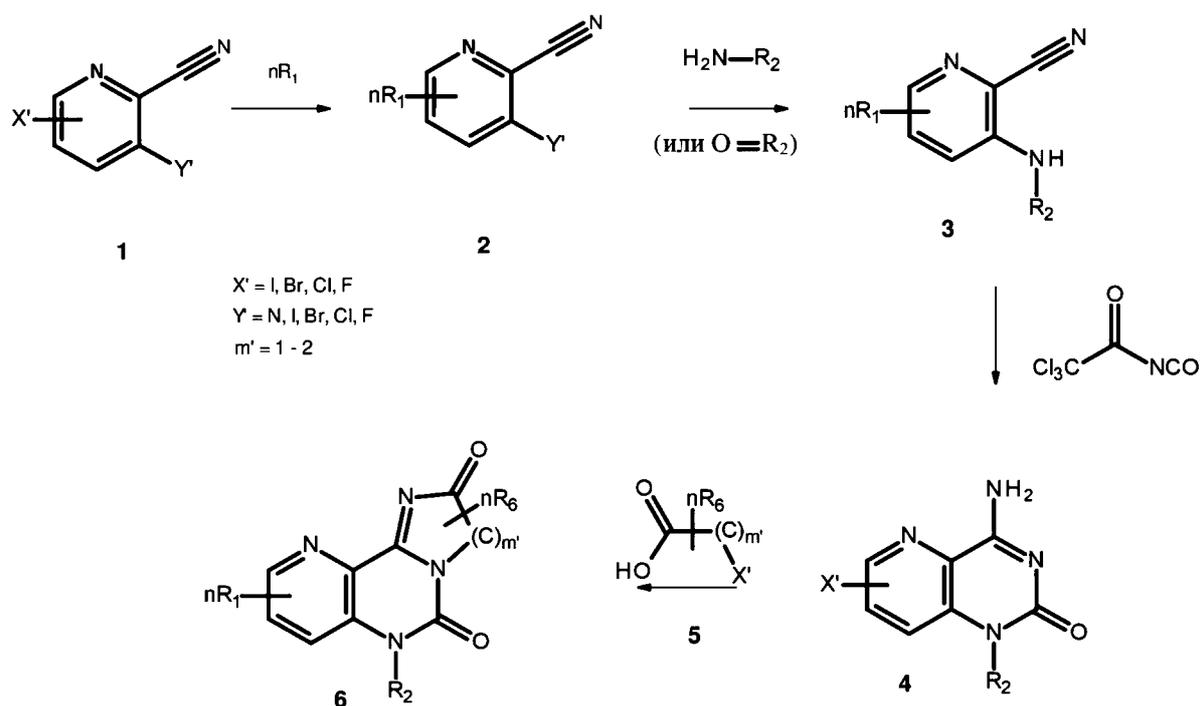


Схема 5. Получение соединений в соответствии с формулой 1g

[0161] Пути синтеза других соединений, в настоящее время не описанных в данном общем описании, в достаточной степени задокументированы в экспериментальной части настоящего изобретения, которая приводится ниже.

[0162] Свободные основания соединений в соответствии с формулой I, а именно формул 1a – 1g, их диастереомеры или энантиомеры можно преобразовывать в соответствующие фармацевтически приемлемые соли при стандартных условиях, общеизвестных в данной области техники. Например, свободное основание растворяют в подходящем органическом растворителе, таком как метанол, обрабатывают, например, с помощью одного эквивалента малеиновой или щавелевой кислоты, одного или двух эквивалентов хлористоводородной кислоты или метансульфоновой кислоты и

затем концентрируют в вакууме с получением соответствующей фармацевтически приемлемой соли. Затем остаток можно очищать посредством перекристаллизации из подходящего органического растворителя или смеси органических растворителей, такой как метанол/диэтиловый эфир.

[0163] N-оксиды соединений в соответствии с формулой I, а именно формул 1a-1g, можно синтезировать с помощью простых процедур окисления, общеизвестных специалистам в данной области техники.

Получение соединений общей формулы I

[0164] Если не указано иное, одну или более таутомерных форм соединений из примеров, описанных в данном документе, можно получать *in situ* и/или выделять. Все таутомерные формы соединений из примеров, описанных в данном документе ниже, следует рассматривать как раскрытые в данном документе.

[0165] Настоящее изобретение проиллюстрировано с помощью следующих примеров, в которых могут использоваться следующие сокращения.

AcOH	уксусная кислота
MeCN	ацетонитрил
Водн.	водный
BOC	трет-бутилоксикарбонил
конц.	концентрированный
DCM	дихлорметан
DCE	1,2-дихлорэтан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAc	N,N-диметилацетамид
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид

EI	электронная ионизация
ESI	ионизация электрораспылением
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HCl	хлороводородная кислота
HCOOH	муравьиная кислота
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
MW	молекулярная масса
NaOH	гидроксид натрия
NH ₄ OH	гидроксид аммония (30% раствор аммиака в воде)
PE	петролейный эфир
R _f	значение удерживания (в тонкослойной хроматографии)
к. т.	комнатная температура
R _t	время удерживания (в HPLC)
THF	тетрагидрофуран
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
UPLC	сверхэффективная жидкостная хроматография
UPLC-MS	UPLC, объединенная с масс-спектрометрией

[0166] Следующие примеры иллюстрируют способы получения некоторых соединений общей формулы I, описанных выше. Такие примеры являются только

иллюстративными и не должны предназначаться для ограничения объема настоящего изобретения. Реагенты и исходные материалы являются легкодоступными специалистам в данной области техники.

Пример 1

[0167] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 18

6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

3-Фтор-5-морфолинопиридин-2-карбонитрил (стадия 1)

В раствор 1,04 г 3,5-дифторпиридин-2-карбонитрила (7,46 ммоль) в DMAC (5 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли 0,65 мл морфолина (0,65 г, 7,46 ммоль) и 2,08 мл ТЕА (1,51 г, 14,92 ммоль). Смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения при 100°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли воду и получали белый осадок. Его промывали водой и высушивали с получением 1,3 г 3-фтор-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила в виде белого твердого вещества (выход 84%).

3-[(4-Метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбонитрил (стадия 2)

В раствор 0,5 г 3-фтор-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила (2,41 ммоль) в DMAC (10 мл) добавляли 1,89 мл (4-метоксифенил)метанамина (1,98 г, 14,48 ммоль) и 0,4 мл ТЕА (0,29 г 2,89 ммоль). Смесь перемешивали при 150°C в условиях микроволнового излучения в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли воду. Получали белое твердое вещество, которое промывали водой и высушивали в вакууме с получением 550 мг (выход 70%) 3-[(4-метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

2-(4-Изопропил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-5-морфолинопиридин-3-амин (стадия 3)

В раствор 300 мг 3-[(4-метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила (0,92 ммоль) в 5 мл DMAС в сосуде для микроволновой обработки добавляли 486 мг 3-метилбутан-1,2-диамин-НСl (2,77 ммоль) и 0,77 мл TEA (561 мг, 5,55 ммоль). Сосуд закрывали и смесь нагревали при 160°C в течение 8 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли с помощью EtOAc и органический слой промывали водой, солевым раствором и высушивали над безводным Na₂SO₄, и выпаривали до сухого состояния с получением 310 мг указанного в заголовке продукта в виде желтого масла (81%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он и 6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он (стадия 4)

В раствор 300 мг 2-(4-изопропил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-N-[(4-метоксифенил)метил]-5-морфолинопиридин-3-амина (0,73 ммоль) в 8 мл ацетонитрила в сосуде для микроволновой обработки добавляли 142 мг карбонилдиимидазола (CDI) (0,88 ммоль) и 18 мг DMAP (0,15 ммоль). Сосуд закрывали и нагревали в условиях микроволнового излучения при 150°C в течение 90 мин. Добавляли 1,2 эквивалента CDI и 0,2 эквивалента DMAP и смесь нагревали в тех же условиях дополнительно в течение 90 мин. Реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель выпаривали до сухого состояния и неочищенное вещество очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Biotage Isolera-Dalton, картридж SNAP25 Ultra), с элюированием смесью CHCl₃-MeOH 95/5 с получением 6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она (пример 18).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 436,3

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,15 (d, 1H) 7,18-7,32 (m, 2H) 6,85-6,92 (m, 2H) 6,74 (d, 1H) 5,08-5,26 (m, 2H) 4,11-4,20 (m, 1H) 4,00-4,09 (m, 1H) 3,75-3,82 (m, 5H) 3,74 (s, 3H) 3,16-3,26 (m, 4H) 1,85-2,02 (m, 1H) 1,05 (d, 3H) 0,98 (d, 3H).

Из дополнительной группы собранных фракций после дополнительной очистки с помощью Biotage Isolera- Dalton, картридж SNAP10 Ultra, с градиентом элюирования EtOAc-MeOH от 5% до 10% MeOH, получали 14 мг региоизомера 6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она (пример 1) (выход 4,4%) в виде бесцветного масла.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 436,29

¹H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d₄) δ ppm 8,23 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,25 (квартет АВ, 2H), 4,54-4,69 (m, 1H), 3,83-4,13 (m, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,25-3,30 (m, 4H), 2,59-2,74 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 0,87 (d, 3H).

[0168] Соединения из примеров 2-9, 22, 35, 43, 44, 46, 47, проиллюстрированные в таблице 1, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединений из примера 1, но с заменой 3,5-диметоксибензиламина на (4-метоксифенил)метанамин на стадии 2 и с заменой, если требуется, 3-метилбутан-1,2-диамина на подходящий 1,2-диамин (приобретенный у доступных продавцов или синтезированный с помощью способов, раскрытых в литературе) на стадии 3. Указанные значения выхода относятся к последней стадии.

Пример 2

[0169] 6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 3

6-(3,5-Диметоксибензил)-2-метил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 2 (11,3%) и примера 3 (22%) в виде желтых твердых веществ.

Пример 2: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,1$ с небольшой контаминацией соединением из примера 3

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,27-8,09 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,36 (s, 3H), 5,31 (d, 3H), 5,14 (q, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,31 (q, 1H), 3,80 (t, 5H), 3,75 (d, 7H), 3,22 (dd, 4H), 1,52 (dd, 3H).

Пример 3: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,1$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,22 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,46-6,30 (m, 3H), 5,28-5,03 (m, 2H), 4,63 (q, 1H), 4,38 (t, 1H), 3,80 (q, 5H), 3,75 (s, 6H), 3,26 (t, 4H), 1,52 (d, 3H).

Пример 4

[0170] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 9

6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью Isolera One (Biotage), тип картриджа SNAP50, с применением градиента от 100% EtOAc до EtOAc:MeOH 8:2, получали коричневый порошок, который затем очищали на колоночной хроматографии с обращенной фазой, тип картриджа SNAP60, с применением градиента от буфер $\text{NH}_4\text{HCO}_3:\text{MeCN}$ 9:1 до буфер $\text{NH}_4\text{HCO}_3:\text{MeCN}$ 3:7, с получением светло-желтого порошка. Затем образец кристаллизовали из ацетонитрила и фильтровали с получением соединения из примера 4 (белый порошок, 43,4%). Исходные растворы также восстанавливали в виде смеси региоизомеров 1:1. В результате дополнительной очистки с помощью Isolera One от Biotage, тип картриджа SNAP25, с применением градиента от 100% EtOAc до EtOAc:MeOH 8:2, получали соединение из примера 9 в виде бледно-желтого порошка.

Пример 4: HPLC-MS $[M+H]^+ = 466,23$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,17 (d, 1H) 6,58 (d, 1H) 6,41 (d, 2H) 6,34-6,39 (m, 1H) 4,95-5,29 (m, 2H) 4,16-4,34 (m, 1H) 4,03-4,15 (m, 1H) 3,80-3,86 (m, 5H) 3,77 (s, 6H) 3,14-3,23 (m, 4H) 1,92-2,10 (m, 1H) 0,95-1,20 (m, 6H).

Пример 9: HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 466,23$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,13 (d, 1H) 6,57 (d, 1H) 6,37-6,49 (m, 2H) 6,36 (dd, 1H) 4,83-5,36 (m, 2H) 4,55 (ddd, 1H) 3,90-4,18 (m, 2H) 3,77-3,87 (m, 4H) 3,76 (s, 6H) 3,15-3,30 (m, 4H) 2,52-2,82 (m, 1H) 0,74-1,09 (m, 6H).

Пример 5

[0171] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 6

6-(3,5-Диметоксибензил)-3-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 5 (19%) и примера 6 (5%).

Пример 5: HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,55$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,27 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,29-5,05 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,36 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,83 (t, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,29 (t, 4H), 2,10-1,92 (m, 1H), 1,79 (dt, 1H), 1,10 (t, 3H).

Пример 6: HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,1$

Пример 7

[0172] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Бледно-желтое твердое вещество (46%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 424,37$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,17 (d, 1H) 6,79 (d, 1H) 6,50 (d, 2H) 6,39 (t, 1H) 5,15 (s, 2H) 3,86-4,10 (m, 4H) 3,60-3,78 (m, 10H) 3,22-3,28 (m, 4H).

Пример 8

[0173] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Очищали с помощью препаративной TLC с применением MeOH в DCM в качестве элюента (от 0 до >5%). Выход: 29,6%.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,6$

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 8,13 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,65 (dt, 1H), 4,53-4,40 (m, 1H), 3,81 (t, 4H), 3,75 (s, 7H), 3,18 (t, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,36 (d, 3H).

Пример 22

[0174] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 35

6-(3,5-Диметоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 22 (16%) и примера 35 (11,7%).

Пример 22: HPLC-MS $[M+H]^+ = 480,24$

Пример 35: HPLC-MS $[M+H]^+ = 480,34$

Пример 43

[0175] 2-Циклогексил-6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 44

3-Циклогексил-6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 43 (56%) и примера 44 (8,7%).

Пример 43: HPLC-MS $[M+H]^+ = 506,41$

Пример 44: HPLC-MS $[M+H]^+ = 506,35$

Пример 46

[0176] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 47

6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 46 (26,6%) и примера 47 (2,8%).

Пример 46: HPLC-MS $[M+H]^+ = 500,38$

Пример 47: HPLC-MS $[M+H]^+ = 500,26$

[0177] Соединения из примеров 10-14, 25, 26, 30, 31, 36, 40, 41, 45, 50, 54, 55, 61-63, проиллюстрированные в таблице 1, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 1, но с заменой 4-хлорбензиламина на (4-метоксифенил)метанамин на стадии 2 и с заменой, если требуется, 3-метилбутан-1,2-диамина на подходящий 1,2-

диамин (приобретенный у доступных продавцов или синтезированный с помощью способов, раскрытых в литературе) на стадии 3. Указанные значения выхода относятся к последней стадии.

Пример 10

[0178] 6-(4-Хлорбензил)-2-циклопропил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 12

6-(4-Хлорбензил)-3-циклопропил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с применением MeOH в DCM (от 0 до 5%), затем с помощью препаративной HPLC, с получением 6,6% соединения из примера 10 и 2% соединения из примера 12.

Пример 10: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,06$

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,17 (d, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,26-7,16 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 5,31-5,06 (m, 2H), 4,31-4,16 (m, 1H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,19 (dd, 4H), 1,07 (dd, 1H), 0,74-0,52 (m, 3H), 0,45 (q, 1H).

Пример 12: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,11$

Пример 11

[0179] 6-(4-Хлорбензил)-2-(метоксиметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 13

6-(4-Хлорбензил)-3-(метоксиметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с применением MeOH в DCM (от 0 до 5%), затем с помощью препаративной HPLC, с получением 5% соединения из примера 11 и 5% соединения из примера 13.

Пример 11: HPLC-MS $[M+H]^+ = 442,05$

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,82 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,90-6,81 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 4H), 1,57 (d, 6H).

Пример 13: HPLC-MS $[M+H]^+ = 442,12$

Пример 14

[0180] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 162

6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Неочищенное вещество очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Biotage Isolera-Dalton), картридж SNAP25 Ultra, с элюированием изократической смесью CHCl_3 -MeOH 95/5. Выделяли две группы фракций с повышенным содержанием каждого из региоизомеров. Каждую группу повторно очищали с помощью картриджа SNAP10 Ultra, с градиентом элюирования EtOAc-MeOH, от 5% до 10%, с получением соединения из примера 14 в виде бледно-желтого твердого вещества (50%) и соединения из примера 162 в виде бледно-желтого твердого вещества (3,8%).

Пример 14: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 (d, 1H) 7,32-7,45 (m, 4H) 6,73 (d, 1H) 5,12-5,33 (m, 2H) 3,91-4,05 (m, 2H) 3,71 (t, 4H) 3,52-3,65 (m, 1H) 3,24 (dd, 4H) 1,65-1,86 (m, 1H) 0,99 (d, 3H) 0,92 (d, 3H).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 440,24$

Пример 162:

UPLC-MS [M+H]⁺ = 440,28

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (d, 1H) 7,38-7,45 (m, 2H) 7,30-7,35 (m, 2H) 6,76 (d, 1H) 5,17-5,33 (m, 2H) 4,35-4,46 (m, 1H) 3,87-3,96 (m, 1H) 3,77 (dd, 1H) 3,70 (t, 4H) 3,20-3,28 (m, 4H) 2,53 (br d, 1H) 0,89 (d, 3H) 0,74 (d, 3H)

Пример 25

[0181] 6-(4-Хлорбензил)-2-циклогексил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 26

6-(4-Хлорбензил)-3-циклогексил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 25 (83%) и примера 26 (12%) в виде воскообразных желтых твердых веществ.

Пример 25: HPLC-MS [M+H]⁺ = 480,4

Пример 26: HPLC-MS [M+H]⁺ = 480,4

Пример 30

[0182] 6-(4-Хлорбензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 31

6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 30 (59%) и примера 31 (15%) в виде воскообразных желтых твердых веществ.

Пример 30: HPLC-MS $[M+H]^+ = 454,46$

Пример 31: HPLC-MS $[M+H]^+ = 454,38$

Пример 36

[0183] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 45

6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 36 и примера 45 в виде желтых воскообразных твердых веществ.

Пример 36: HPLC-MS $[M+H]^+ = 474,3$

Пример 45: HPLC-MS $[M+H]^+ = 474,3$

Пример 40

[0184] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,4'-пиран]-5(6Н)-он

и

Пример 41

6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,2',3',5',6,6'-гексагидро-5Н-спиро[имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-3,4'-пиран]-5-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 40 (53%) и примера 41 (16,2%) в виде желтых воскообразных твердых веществ.

Пример 40: UPLC-MS $[M+H]^+ = 468,4$

Пример 41: UPLC-MS $[M+H]^+ = 468,4$

Пример 50

[0185] 6-(4-Хлорбензил)-2-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 50 (12,7%) в виде желтого воскообразного твердого вещества.

Пример 41: UPLC-MS $[M+H]^+ = 426,5$

Пример 54

[0186] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(морфолин-4-илкарбонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 55

6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(морфолин-4-илкарбонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примеров 54 (1,75%) и 55 (1%) в виде желтых воскообразных твердых веществ.

Пример 54: UPLC-MS $[M+H]^+ = 511,32$

Пример 55: UPLC-MS $[M+H]^+ = 511,25$

Пример 61

[0187] 6-(4-Хлорбензил)-2-(циклогексилметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 61 (12%) в виде желтого воскообразного твердого вещества.

Пример 61: UPLC-MS $[M+H]^+ = 494,38$

Пример 62

[0188] 6-(4-Хлорбензил)-2-(3-метилбутил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 63

6-(4-Хлорбензил)-3-(3-метилбутил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

Очищали с помощью флэш-хроматографии с применением MeOH в DCM (градиент от 0 до 10%) в качестве элюента с последующей препаративной HPLC, с получением соединений из примера 62 (25%) и примера 63 (8,8%).

Соединение 62: HPLC-MS $[M+H]^+ = 468,21$

Соединение 63: HPLC-MS $[M+H]^+ = 468,28$

[0189] Соединения из примеров 23, 24, 28, 29, 32-34, 37, 38, 52, 53, 56, 57, 65, 66, 67, проиллюстрированные в таблице 1, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 1, но с заменой 3-метилбутан-1,2-диамина на подходящий 1,2-диамин (приобретенный у доступных продавцов или синтезированный с помощью способа, раскрытого в литературе) на стадии 3. Указанные значения выхода относятся к последней стадии.

Пример 23

[0190] 2-Циклогексил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 24

3-Циклогексил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 23 (7,4%) и примера 24 (2,4%) в виде желтых воскообразных твердых веществ.

Соединение 23: HPLC-MS $[M+H]^+ = 476,48$

Соединение 24: HPLC-MS $[M+H]^+ = 476,39$

Пример 28

[0191] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 29

6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 28 (5,9%) и примера 29 (5,1%) в виде желтых воскообразных твердых веществ.

Соединение 28: HPLC-MS $[M+H]^+ = 470,46$

Соединение 29: HPLC-MS $[M+H]^+ = 470,39$

Пример 32

[0192] 2-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 32 (6,6%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 450,48$

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,16 (d, 1H), 7,23-7,14 (m, 2H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,28-5,01 (m, 2H), 4,23-3,97 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,85-3,74 (m, 7H), 3,24-3,10 (m, 4H), 1,03 (s, 9H).

Пример 33

[0193] 2-Циклобутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 33 (5,2%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 448,13$

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,14 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,24-5,04 (m, 2H), 4,49-4,35 (m, 1H), 4,20-4,07 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 7H), 3,71 (dd, 1H), 3,24-3,12 (m, 4H), 2,63-2,53 (m, 1H), 2,20-1,85 (m, 6H).

Пример 34

[0194] 2-(2,2-Диметилпропил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединение из примера 34 (10,4%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,14$

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,16 (d, 1H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,92-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 3,86-3,79 (m, 7H), 3,78-3,70 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 4H), 2,12 (dd, 1H), 1,54 (dd, 1H), 1,04 (s, 9H).

Пример 37

[0195] 6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 38

6-(4-Метоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 37 (66,6%) и примера 38 (15,9%) в виде желтых воскообразных твердых веществ.

Соединение 37: HPLC-MS $[M+H]^+ = 450,20$

Соединение 38: HPLC-MS $[M+H]^+ = 450,38$

Пример 52

[0196] 2-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 53

3-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью препаративной HPLC получали соединения из примера 52 (26,6%) и примера 53 (3%) в виде желтых воскообразных твердых веществ.

Соединение 52: HPLC-MS $[M+H]^+ = 422,28$

Соединение 53: HPLC-MS $[M+H]^+ = 422,36$

Пример 56

[0197] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью флэш-хроматографии с MeOH в DCM (градиент от 0 до >10%) в качестве элюента с последующей препаративной HPLC получали соединение из примера 56 (10,4%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 476,14

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,91-6,81 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,21-5,07 (m, 2H), 4,73-4,58 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 7H), 3,23-3,14 (m, 4H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,46-2,28 (m, 1H).

Пример 57

[0198] 2-(трет-Бутоксиметил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 67

3-(трет-Бутоксиметил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью флэш-хроматографии с MeOH в DCM (градиент от 0 до >10%) в качестве элюента с последующей препаративной HPLC получали соединения из примера 57 (14,8%) и примера 67 (3,5%).

Соединение 57: HPLC-MS [M+H]⁺ = 480,39

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,13 (d, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,25-5,07 (m, 2H), 4,60-4,47 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,07-3,97 (m, 1H), 3,86-3,76 (m, 7H), 3,40-3,32 (m, 1H), 3,21-3,14 (m, 4H), 1,20 (s, 9H).

Соединение 67: HPLC-MS [M+H]⁺ = 480,26

Пример 65

[0199] 6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

и

Пример 66

6-(4-Метоксибензил)-3-(2-метоксиэтил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

В результате очистки неочищенной реакционной смеси с помощью флэш-хроматографии с MeOH в DCM (градиент от 0 до >10%) в качестве элюента с последующей препаративной HPLC получали соединения из примера 65 (16,6%) и примера 66 (8,4%).

Соединение 65: HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,38$

Соединение 66: HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,27$

Пример 15

[0200] 6-(4-Хлорбензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он

5-Бром-2-(4-изопропил-4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)пиридин-3-амин (стадия 1)

В два закрытых сосуда объемом 20 мл загружали 3-амино-5-бромпиридин-2-карбонитрил (1,23 г, 6,18 ммоль), 3-метилбутан-1,2-диамин (1,262 г, 12,36 ммоль) и сероуглерод (0,093 мл, 1,545 ммоль), растворенный в DMA (0,50 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 1 ч., охлаждали до к. т., поглощали с помощью EtOAc. Органический растворитель дважды промывали водой, отделяли и высушивали над Na₂SO₄, выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с PE/EtOAc 9/1, с получением указанного в заголовке примера соединения (1,2 г, 68,58%, чистота 100%).

8-Бром-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он и 8-бром-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он (стадия 2)

В сосуде для микроволновой обработки объемом 20 мл нагревали 5-бром-2-(4-изопропил-4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил)пиридин-3-амин (1,2 г, 4,24 ммоль) и карбонилдиимидазол (2,061 г, 12,713 ммоль), растворенные в ацетонитриле (10 мл), в сосуде для микроволновой обработки при 100°C в течение 2 ч. Образовывался осадок, который фильтровали после охлаждения до к. т. с промыванием с помощью MeCN (4 мл) на фильтре. После двойного растирания с DCM (5 мл) исходные растворы объединяли, выпаривали до сухого состояния, экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой, высушивали над сульфатом натрия и выпаривали, остаток снова дважды растирали с DCM (3 мл). При сборе осадка получали 1,2 г 8-бром-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она в виде белого твердого вещества (выход 91,59%) и 0,16 г его изомера из жидкости под осадком.

8-Бром-6-(4-хлорбензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он (стадия 3)

Растворяли 8-бром-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он (700 мг, 2,26 ммоль) в 10 мл DMF при перемешивании. Добавляли 1-(бромметил)-4-хлорбензол (697,87 мг, 3,40 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин., затем добавляли гидрид натрия (135,85 мг, 3,396 ммоль) в 1 мл сухого ди-DMF. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили водой, два раза экстрагировали с помощью EtOAc. EtOAc высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием смесью PE/EtOAc 7/3, с получением 630 мг (выход 64,15%) указанного в заголовке соединения.

6-(4-Хлорбензил)-8-(2-окса-6-азастиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-он (стадия 4)

В сосуде для микроволновой обработки объемом 2 мл в 1,4-диоксане (0,50 мл) растворяли продукты со стадии 4 (50 мг, 0,115 ммоль), карбонат цезия (75,12 мг, 0,23 ммоль) и ксантфос (16,01 мг, 0,028 ммоль). Аргон барботировали внутрь

реакционного сосуда, затем добавляли 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаноксалат (24,93 мг, 0,087 ммоль) с последующим добавлением 0,75 мг Cs₂CO₃ и Pd(OAc)₂ (4,14 мг, 0,018 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, охлаждали и фильтровали на фильтре PTFE с промыванием с помощью MeOH. В результате разбавления фильтрата с помощью EtOAc, промывания солевым раствором, высушивания над Na₂SO₄ и выпаривания до сухого состояния получали неочищенное вещество, которое очищали с помощью препаративной HPLC в смеси H₂O (+ 0,1% NH₃)/ACN с получением указанного в заголовке продукта (23 мг, выход 44,15%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 452,12

[0201] Следующие соединения из примеров получали, как указано для соединения из примера 15, описанного ранее, с заменой подходящего амина на последней стадии.

Пример 16

[0202] 6-(4-Хлорбензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из 4-метоксипиперидина. Выход: 22,4%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 468,16

Пример 17

[0203] 6-(4-Хлорбензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из 3-(метоксиметил)азетидина. Выход: 33,52%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 454,32

[0204] Пример 51

6-(4-Хлорбензил)-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из 4-гидроксипиперидина. Выход: 10,1%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 454,12

[0205] Следующие соединения из примеров получали, как указано для соединения из примера 15, с заменой подходящего алкилирующего реагента на стадии 3 и подходящего амина на последней стадии.

Пример 19

[0206] 6-(4-Метоксибензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептаноксалата. Выход: 43,85%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 448,46

Пример 20

[0207] 8-[4-(Гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из 4-пиперидилметанола. Выход: 10,58%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 464,41

Пример 21

[0208] 8-[4-(Диметиламино)пиперидин-1-ил]-6-(4-метоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из N,N-диметилпиперидин-4-амина. Выход: 30,88%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 477,58

[0209] Следующие соединения из примеров получали, как указано для соединения из примера 15, с заменой диамина на стадии 1, подходящего алкилирующего реагента на стадии 3 и подходящего амина на последней стадии.

Пример 27

[0210] 2-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-[(3R)-3-метоксипирролидин-1-ил]-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из (3R)-3-метоксипирролидина. Выход: 95%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 436,39

Пример 39

[0211] 2-Этил-6-(4-метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из 3-(метоксиметил)азетидина. Выход: 36,8%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 436,38

[0212] Следующие примеры получали, как указано для примера 15, с заменой подходящего алкилирующего реагента на стадии 3 и подходящего амина на последней стадии.

Пример 42

[0213] 8-(4-Аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-диметоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из пиперидин-4-амина. Выход: 10,6%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 479,35

Пример 49

[0214] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-8-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали из тетрагидропиран-4-амина. Выход: 28,5%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 480,38

Пример 48

[0215] 6-(4-Хлорбензил)-8-гидрокси-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

В сосуде для микроволновой обработки нагревали на песчаной бане раствор 8-бром-6-(4-хлорбензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она (см. пример 15 – стадию 3) (50 мг, 0,116 ммоль), (Z)-4-гидроксипент-3-ен-2-он меди (0,152 мг, 0,0006 ммоль), N,N'-бис(4-гидрокси-2,6-диметилфенил)оксамид (0,1893 мг, 0,0006 ммоль) и гидрат гидроксида лития (10,158 мг, 0,242 ммоль) в смеси DMSO (0,09 мл) и воды (0,03 мл) при 80°C в течение 16 часов. Затем добавляли воду и этилацетат, две жидкие фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, с элюированием смесью NH₄HCO₃ в воде (0,5% HCOOH)/ацетонитрил, градиент от 70:30 до 30:70. Собирали 10 мг соединения из примера 48 в виде белого порошка. (Выход = 23%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 371,05

Пример 58

[0216] 6-(3,5-Диметоксибензил)-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоксамид

В сосуде для микроволновой обработки нагревали на песчаной бане раствор 8-бром-6-(3,5-диметоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она (полученного в соответствии с процедурой, описанной для примера 15 – стадии 3, с заменой 1-(бромметил)-4-хлорбензола на 1-(бромметил)-4-(3,5-диметоксибензол) (35 мг, 0,076 ммоль), гидрата гидроксида цезия (127,96 мг, 0,762 ммоль), ксантфоса (4,41 мг, 0,0076 ммоль), диацетата палладия(II) (0,428 мг, 0,002 ммоль) и тетрагидропиран-4-амина (0,008 мл, 0,076 ммоль) в смеси толуола (0,45 мл), DMSO (0,200 мл) и хлороформа (0,018 мл, 0,229 ммоль) при 80°C в течение 16 часов. Затем добавляли воду и этилацетат, две жидкие фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 5 мл). Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой, с элюированием смесью NH₄HCO₃ в воде (0,1% NH₃)/ацетонитрил, градиент от 70:30 до 30:70. Собирали 5,4 мг соединения из примера 58 в виде белого порошка. (Выход = 14%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 508,2

Пример 59

[0217] 6-(3,5-Диметоксибензил)-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоновая кислота

Во время очистки соединения из примера 58 на колоночной хроматографии с обращенной фазой выделяли 1,6 мг соединения из примера 59 в виде белого порошка (выход: 4,4%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 425,29

Пример 60

[0218] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-илкарбонил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Соединение из примера 60 получали, как описано для примера 58, с заменой тетрагидропиран-4-амина на морфолин. Выделяли 3,8 мг белого порошка. (Выход: 10%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 494,3

Пример 64

[0219] 6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3H,6H)-дион

3-[(4-Хлорбензил)амино]-5-(морфолин-4-ил)пиримидин-2-карбонитрил (стадия 1)

Получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 1 – стадии 2, с заменой 4-хлорбензиламина на 4-метоксибензиламин (выход: 80%, белое твердое вещество).

4-Амино-1-(4-хлорбензил)-7-(морфолин-4-ил)пиримидин-2(1H)-он (стадия 2)

В раствор [(4-хлорбензил)амино]-5-(морфолин-4-ил)пиримидин-2-карбонитрила (0,912 ммоль, 300 мг) в безводном THF (10 мл) при перемешивании при 0°C в атмосфере N₂ добавляли по каплям трихлорацетил-изоцианат (0,9124 ммоль, 171,9 мг, 0,109 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т., пока с помощью UPLC-MS не определяли завершение образования карбонильного промежуточного соединения (M=517). Реакционную смесь гасили при 0°C с помощью избытка MeOH и

растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток прополаскивали 7 М раствором аммиака в MeOH (28 ммоль, 4 мл) и перемешивали в течение ночи. Белый осадок фильтровали и промывали холодным метанолом с получением указанного в заголовке примера соединения (0,538 ммоль, 200 мг), выделенного в виде белого твердого вещества (выход: 59%).

6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион (стадия 3)

В раствор 2-бром-3,3-диметилбутановой кислоты (1,076 ммоль, 209,8 мг) в толуоле (3 мл) добавляли оксалилхлорид (1,345 ммоль, 170,7 мг, 0,11 мл) и две капли DMF и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель выпаривали до сухого состояния и остаток растворяли в DMA (1 мл) и добавляли в раствор 4-амино-1-[(4-хлорфенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2-она (со стадии 2) (0,269 ммоль, 100 мг) и DIPEA (3,23 ммоль, 371,9 мг, 0,493 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали при 120°C в течение 3 часов. Затем реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью DCM, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали до сухого состояния. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной HPLC с получением соединения из примера 64 (выход: 5,3%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 468,1

Пример 68

[0220] 3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион

Реакцию проводили с применением 2-бром-4-метилпентановой кислоты вместо 2-бром-3,3-диметилбутановой кислоты на стадии 3 примера 64. Затем реакционную смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали до сухого состояния. Неочищенное вещество очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Biotage Isolera-Dalton), картридж SNAP10, с элюированием изократической смесью CHCl₃/MeOH 95/5. Указанное в заголовке примера соединение выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества. (Выход: 17%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 468,32

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 (m, 1H) 7,40 (m, 4H) 6,82 (m, 1H) 5,37 (m, 2H) 4,24 (m, 1H) 3,67-3,78 (m, 4H) 3,41-3,51 (m, 4H) 1,02 (m, 9H).

Пример 69

[0221] 3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3H,6H)-дион

Указанное в заголовке примера соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 64, начиная с соединения из примера 1 – стадии 2 (3-[(4-метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила) вместо 3-[(4-хлорбензил)амино]-5-(морфолин-4-ил)пиридин-2-карбонитрила (пример 64 – стадия 1), и с применением 2-бром-4-метилпентановой кислоты вместо 2-бром-3,3-диметилбутановой кислоты на последней стадии.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 464,87

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (m, 1H) 7,32 (m, 2H) 6,85-6,93 (m, 3H) 5,30 (m, 2H) 4,26 (m, 1H) 3,68-3,77 (m, 7H) 3,41-3,49 (m, 4H) 1,03 (m, 9H).

[M+1]⁺ = 464,38

Пример 70

[0222] 6-[(3,5-Диметоксифенил)метил]-2,3-диметил-8-{{(оксетан-3-ил)метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

4-Амино-7-бром-1H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-он (стадия 1)

При 0°C в раствор 1 г 3-амино-5-бромпиридин-2-карбонитрила (5,05 ммоль) в 15 мл безводного THF добавляли по каплям 0,60 мл 2,2,2-трихлорацетил-изоцианата (0,95 г, 5,05 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к. т. и отслеживали завершение с помощью TLC. Реакционную смесь гасили при 0°C с помощью MeOH и растворители выпаривали при пониженном давлении. Остаток прополаскивали с помощью 8 мл 7 М раствора аммиака в MeOH (56 ммоль) и перемешивали в течение ночи. Белый осадок фильтровали, промывали с помощью

MeOH и высушивали в печи при 60°C в вакууме с получением 1,13 г требуемого продукта (выход 93%) в виде белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 10,75 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (s, 1H).

4-Амино-7-бром-1-[(3,5-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2-он (стадия 2)

В раствор 1 г 4-амино-7-бром-1H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-она (4,15 ммоль) в 40 мл безводного DMF в атмосфере N₂ добавляли 182,52 мг 60% дисперсии NaN в масле (4,56 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Затем добавляли 1,15 г 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензола (4,98 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество, образовавшееся во время реакции, фильтровали и промывали с помощью небольшой порции DMF и водой. Неочищенное вещество растирали с DCM и суспензию фильтровали с получением 1,2 г требуемого продукта (выход 74%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

8-Бром-6-(3,5-диметоксибензил)-2,3-диметилимидазо[1,2-c]пиридо[2,3-e]пиримидин-5(6H)-он (стадия 3)

Перемешивали раствор 700 мг 4-амино-7-бром-1-[(3,5-диметоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2-она (1,79 ммоль) и 0,38 мл 3-бромбутан-2-она (540 мг, 3,58 ммоль, 2 экв.) в 4 мл DMAc в микроволновой печи при 160°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до к. т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄, растворитель выпаривали до сухого состояния. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Biotage Isolera-Dalton, картридж SNAP 25), с градиентом элюирования от 30% PE/EtOAc до 100% EtOAc, с получением 260 мг требуемого продукта (выход 33%) в виде бледно-желтого твердого вещества.

6-[(3,5-диметоксифенил)метил]-2,3-диметил-8-[[оксетан-3-ил)метил]амино}имидазо[1,2-c]пиридо[2,3-e]пиримидин-5(6H)-он (стадия 4)

В сосуде для микроволновой обработки растворяли 120 мг 8-бром-6-(3,5-диметоксибензил)-2,3-диметилимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-она (0,27 ммоль) и 35,4 мг оксетан-3-илметанамина (0,41 ммоль) в 4 мл 1,4-диоксана. Раствор продували с помощью N₂ и через 5 минут добавляли 12,15 мг ацетата палладия(II) (0,054 ммоль), 62,65 мг ксантфоса (0,108 ммоль) и 176,4 мг карбоната цезия (0,54 ммоль) и смесь перемешивали в микроволновой печи при 150°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью прибора Isolera One от Biotage, тип картриджа SNAP10, с применением градиента от 100% EtOAc до EtOAc:MeOH 95:5, с получением 100 мг требуемого продукта (выход 82%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 450,30

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,01 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,26-6,46 (m, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,82 (dd, 2H), 4,35 (br s, 1H), 4,39 (dd, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,28-3,46 (m, 2H), 3,03-3,22 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Пример 71

[0223] 2-(2-Метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

4-Амино-1H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-он (стадия 1)

Синтезировали 4-амино-1H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-он в соответствии с процедурой, описанной в литературе, начиная с 3-аминопиридин-2-карбонитрила.

2-(2-Метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он (стадия 2)

Указанное в заголовке примера соединение получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 3 примера 70, с заменой 3-бромбутан-2-она на 1-бром-4-метилпентан-2-он.

Бледно-желтое твердое вещество (47%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 243,05

Пример 72**[0224] 6-[(4-Метилфенил)метил]-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он**

Указанное в заголовке примера соединение получали в соответствии с процедурой, описанной на стадии 2 примера 70, с заменой 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензола на 1-(бромметил)-4-метилбензол.

Бледно-желтое твердое вещество (41%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 347,16

Пример 73**[0225] 6-[(4-Хлорфенил)метил]-2-(2-метилпропил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он****4-Амино-7-бром-1-[(4-хлорфенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2-он (стадия 1)**

В сухую колбу Шленка помещали NaN (60 мг, 1,2 экв.) и 4-амино-7-бром-1H-пиридо[3,2-d]пиримидин-2-он (пример 70 – стадия 1, 300 мг, 1,0 экв.) и разбавляли с помощью DMF (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. (при этом желтоватая взвесь становилась прозрачно-красной). Затем добавляли по каплям раствор 1-(бромметил)-4-хлорбензола (333 мг, 1,3 экв.) в DMF (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. при к. т., затем в течение 3 ч. при 80°C. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и через 30 мин ее фильтровали. Затем добавляли воду (50 мл) к фильтрату, который перемешивали при к. т. в течение ночи. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и промывали с помощью DCM (2 × 5 мл).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,37 (m, 4H).

8-Бром-6-(4-хлорбензил)-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он (стадия 2)

В раствор 4-амино-7-бром-1-[(4-хлорфенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2-она (250 мг, 1 экв.) в DMA (4,5 мл) добавляли 1-хлор-4-метилпентан-2-он (134,60 мкл, 2 экв.). Смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения в течение 75 мин. при 150°C. Добавляли воду и полученную эмульсию экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты очищали с помощью флэш-хроматографии.

6-[4-Хлорфенил)метил]-2-(2-метилпропил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он (стадия 3)

Дегазировали раствор 8-бром-6-(4-хлорбензил)-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-она (60 мг, 1 экв.), ксантфоса (9,3 мг, 0,12 экв.), карбоната цезия (88 мг, 2 экв.) и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана (13,3 мг, 1 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) на ультразвуковой бане и продували аргоном в реакторе, оснащенный перегородкой. Затем добавляли ацетат палладия и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии. Объединенные фракции высушивали при пониженном давлении и полученный осадок очищали посредством кристаллизации (диэтиловый эфир/дихлорметан) с получением требуемого продукта (48 мг, выход 76,9%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 463,9

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,86 (s, 4H), 4,11 (s, 4H), 2,64 (dd, 2H), 2,23 (dq, 1H), 1,01 (d, 6H).

Пример 70 – альтернативная процедура

[0226] 6-[(3,5-Диметоксифенил)метил]-2,3-диметил-8-{{(оксетан-3-ил)метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 70, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-(бромметил)-4-хлорбензола на 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензол на стадии 1, 1-хлор-4-метилпентан-2-она на 3-бромбутан-2-он на стадии 2 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на оксетан-3-илметанамин на стадии 3 (выход 60%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 450,39

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (d, 1H) 6,61-6,71 (m, 2H) 6,48 (d, 2H) 6,40-6,45 (m, 1H) 5,34 (s, 2H) 4,60 (dd, 2H) 4,24 (t, 2H) 3,70 (s, 6H) 3,35 (dd, 2H) 2,96-3,12 (m, 1H) 2,58 (s, 3H) 2,21 (s, 3H).

Пример 74

[0227] 6-[(3,5-Диметоксифенил)метил]-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 74, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-(бромметил)-4-хлорбензола на 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензол на стадии 1 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на морфолин на стадии 3 (выход 49%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 478,30

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,35 (d, 1H) 7,57 (s, 1H) 6,89 (d, 1H) 6,41-6,48 (m, 2H) 6,33-6,41 (m, 1H) 5,43 (s, 2H) 3,81-3,93 (m, 4H) 3,76 (s, 6H) 3,14-3,27 (m, 4H) 2,67 (d, 2H) 2,24 (dq, 1H) 1,02 (d, 6H).

Пример 75

[0228] 6-[(4-Хлор-2,6-дифторфенил)метил]-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 75, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-(бромметил)-4-хлорбензола на 2-(бромметил)-5-хлор-1,3-дифторбензол на стадии 1 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на морфолин на стадии 3 (выход 28%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 487,9

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,32 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,89 (dd, 4H), 3,26 (dd, 4H), 2,62 (d, 2H), 2,27-2,12 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).

Примеры 76 и 77

[0229] 6-[(3,5-Диметоксифенил)метил]-2-этил-3-метил-8-{{(оксетан-3-ил)метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он

и

6-[(3,5-диметоксифенил)метил]-3-этил-2-метил-8-{{(оксетан-3-ил)метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он

Соединения из примеров 76 и 77, проиллюстрированные в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой на стадии 3 3-бромбутан-2-она на 2-бромпентан-3-он (выход 33%).

В результате очистки с помощью препаративной HPLC получали 7,2 мг соединения из примера 76 и 5,2 мг соединения из примера 77.

Пример 76

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,7$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,02 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,91-4,74 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,41 (d, 2H), 3,17-3,08 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 5H), 1,33 (t, 3H).

Пример 77

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,7$

ЯМР: ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,04 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,91-4,77 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,43 (d, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Пример 78

[0230] 6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-он

Соединение из примера 78, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-(бромметил)-4-

хлорбензола на 1-(бромметил)-4-метоксибензол на стадии 2 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на морфолин на стадии 3 (выход 67%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 448,40

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,36 (d, 1H) 7,58 (s, 1H) 7,23 (d, 2H) 6,85-6,97 (m, 3H) 5,45 (s, 2H) 3,84-3,92 (m, 4H) 3,81 (s, 3H) 3,16-3,27 (m, 4H) 2,69 (d, 2H) 2,24 (dquin, 1H) 1,02 (d, 6H).

Пример 79

[0231] 6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 79, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой 3-бромбутан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 3 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на морфолин на стадии 4 (выход 56%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 477,9

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,30 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,41-6,34 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 3,86-3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 5H), 3,15 (dd, 4H), 3,13-3,03 (m, 1H), 2,70 (d, 3H), 1,37 (d, 6H).

Пример 80

[0232] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-[4-(гидроксиацетил)пиперазин-1-ил]-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 80, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-(бромметил)-4-хлор-бензола на 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензол на стадии 1 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на 2-гидрокси-1-пиперазин-1-илэтанон на стадии 3 (выход 16%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 535,2

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,35 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,40 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,54 (s, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,28 (dt, 4H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,23 (dt, 1H), 1,01 (d, 6H).

Пример 81

[0233] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 81, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на оксетан-3-илметиламин на стадии 4 (выход 27,5%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462,1$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 2,1$ Гц, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,83 (s, 4H), 4,08 (s, 4H), 3,75 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Пример 82

[0234] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 82, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой морфолина на оксетан-3-илметиламин на стадии 4. (Выход 16,6%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 450,1$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,30 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (q, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), 3,24-3,16 (m, 4H), 2,70 (d, 3H), 2,37 (d, 3H).

Пример 83

[0235] 6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-[(оксетан-3-илметил)амино]-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 83, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой 3-бромбутан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 3 (выход 19,7%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 478,6$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,82 (dd, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,39 (d, 2H), 3,21-3,08 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (d, 6H).

Пример 84

[0236] 8-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-6-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 84, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой 3-бромбутан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 3 и 1-пиперазин-1-илэтанона на оксетан-3-илметиламин на стадии 4 (выход 49%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 519,2$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,34 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (m, 8H), 3,64 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,41 (d, 6H).

Пример 85

[0237] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2,3-диметилимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 85, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой 4-метоксипиперидина на оксетан-3-илметиламин на стадии 4.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 478,2$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43-6,36 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,57-3,40 (m, 5H), 3,39 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,93 (m, 2H).

Пример 86

[0238] 5-(3,5-Диметоксибензил)-8,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]птеридин-6(5H)-он

3-Хлор-5-морфолинопирозин-2-карбонитрил (стадия 1)

В смесь морфолина (12,5 мг, 0,144 ммоль) и DIPEA (27,9 мг, 0,216 ммоль) в 1 мл сухого THF добавляли две порции 3,5-дихлорпирозин-2-карбонитрила (24,9 мг, 0,144 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при к. т. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в этилацетате. Органический слой промывали 1 М раствором HCl, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

3-[(3,5-Диметоксифенил)метиламино]-5-морфолинопирозин-2-карбонитрил (стадия 2)

Перемешивали раствор 3-хлор-5-морфолинопирозин-2-карбонитрила (31 мг, 0,138 ммоль), DIPEA (21,4 мг, 0,166 ммоль) и (3,5-диметоксифенил)метанамина (1,2 экв) в 1,4-диоксане (1 мл) в течение ночи при 100°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток суспендировали в этилацетате. Органический слой промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

4-Амино-1-[(3,5-диметоксифенил)метил]-7-морфолиноптеридин-2-он (стадия 3)

В охлажденный ледяной раствор 3-[(3,5-диметоксифенил)метиламино]-5-морфолинопирозин-2-карбонитрила (22 мг, 0,142 ммоль) в сухом THF (1 мл) добавляли по каплям трихлорацетил-изоцианат (1,5 экв.). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и продолжали перемешивание до тех пор, пока не наблюдали полное превращение субстрата (TLC, 40% этилацетата в гексане). Смесь охлаждали,

осторожно добавляли метанол (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 30 минут. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный осадок разбавляли 7,7 М раствором NH₃ в метаноле (2 мл) и перемешивали в течение ночи при к. т. Полученный твердый осадок грязно-белого цвета фильтровали, промывали ледяным метанолом и высушивали при пониженном давлении. (Выход 12%).

5-(3,5-Диметоксибензил)-8,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]птеридин-6(5H)-он (стадия 4)

В раствор 4-амино-1-[(3,5-диметоксифенил)метил]-7-морфолиноптеридин-2-она (50 мг, 1 экв.) в DMA (0,5 мл) добавляли 3-бромбутан-2-он (26,7 мкл 2 экв.). Смесь перемешивали в условиях микроволнового излучения в течение 75 мин. при 150°C. Добавляли воду и полученную эмульсию экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты высушивали при пониженном давлении и требуемый продукт выделяли с помощью препаративной TLC (выход 20%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 451,1

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,07 (s, 1H), 6,51 (d, 2H), 6,35 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,84-3,79 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,71-3,66 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Пример 87

[0239] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 87, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой 3-бромбутан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 3 и оксетан-3-илметиламина на 4-метоксипиперидин на стадии 4 (выход 31%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 506,2

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,33 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,45-6,34 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,53-3,41 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,18-3,04 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,94 (t, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,39 (d, 6H).

Пример 88

[0240] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 88, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 70, но с заменой 3-бромбутан-2-она на 2-бром-4-метил-пентан-3-он на стадии 3 и оксетан-3-илметиламина на 3-(метоксиметил)азетидин на стадии 4 (выход 16%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 492,2

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,84 (d, 1H), 6,38 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,85-3,66 (m, 8H), 3,60 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,13-2,97 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

Пример 89

[0241] 6-(4-Метоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 89, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-(бромметил)-4-хлорбензола на 1-(бромметил)-4-метоксибензол на стадии 1, 1-хлор-4-метилпентан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 2 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на морфолин на стадии 4 (выход 21%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 448,32

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,35 (br d, 1H) 7,17-7,25 (m, 2H) 6,87-6,98 (m, 2H) 6,82 (d, 1H) 5,39 (s, 2H) 3,83-3,94 (m, 4H) 3,81 (s, 3H) 3,20 (dd, 4H) 3,10-3,17 (m, 1H) 2,74 (s, 3H) 1,42 (d, 6H).

Пример 90

[0242] 6-(4-Хлорбензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 90, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-хлор-4-

метилпентан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 2 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на морфолин на стадии 4 (выход 49,6%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 452,5

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,32 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,22-3,13 (m, 4H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

Пример 91

[0243] 6-(4-Хлорбензил)-3-метил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 91, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-хлор-4-метилпентан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 2 (выход 24%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 464,5

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,86 (s, 4H), 4,09 (s, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

Пример 92

[0244] 6-(4-Метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 92, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-хлор-4-метилпентан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 2 и 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептана на 3-(метоксиметил)азетидин на стадии 4 (выход 5%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 462,27

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) □ 7,85 (d, 1H) 7,21 (d, 2H) 6,79-7,00 (m, 2H) 6,26-6,42 (m, 1H) 5,34 (s, 2H) 4,00 (t, 2H) 3,80 (s, 3H) 3,69-3,78 (m, 2H) 3,61 (d, 2H) 3,41 (s, 3H) 2,95-3,20 (m, 2H) 2,72 (s, 3H) 1,40 (d, 6H).

Пример 93**[0245] 6-(4-Метоксибензил)-3-метил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он**

Соединение из примера 93, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73, но с заменой 1-(бромметил)-4-хлорбензола на 1-(бромметил)-4-метоксибензол на стадии 1 и 1-хлор-4-метилпентан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он на стадии 2 (выход 45%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 460,38

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) □ 7,76 (d, 1H) 7,25-7,38 (m, 2H) 6,86-6,94 (m, 2H) 6,62 (d, 1H) 5,36 (s, 2H) 4,72 (s, 4H) 4,11 (s, 4H) 3,72 (s, 3H) 3,05 (spt, 1H) 2,78 (s, 1H) 2,61 (s, 3H) 1,24 (d, 5H).

Пример 94**[0246] 6-(4-Хлорбензил)-8-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он**

Соединение из примера 94, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 73 до стадии 2, но с заменой 1-хлор-4-метилпентан-2-она на 2-бром-4-метилпентан-3-он. Стадию 4 проводили, как описано ниже.

6-(4-Хлорбензил)-8-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он (стадия 4)

Реакцию проводили в двухкамерной колбе. В камеру А вводили 8-бром-6-(4-хлорбензил)-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6H)-он (50 мг, 0,112 ммоль), пиперидин-4-ол (13,6 мг, 0,135 ммоль), ксантофос (3,2 мг, 0,006 ммоль) и карбонат цезия (109,6 мг, 0,337 ммоль) и разбавляли толуолом (1 мл) в атмосфере аргона. В камеру В помещали метансульфонилхлорид (77 мг, 0,673 ммоль) и муравьиную кислоту (31 мг, 0,673 ммоль) и разбавляли толуолом (0,6 мл) в атмосфере аргона. Колбу вакуумировали и обратно заполняли аргоном за 3 цикла. В камеру А добавляли ацетат палладия (1,3 мг, 0,006 ммоль) и колбу закрывали. Вводили раствор

TEA (136 мг, 1,346 ммоль) в толуоле в камеру В. Происходила бурная реакция. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 минут и затем нагревали при 100°C в течение ночи. Выделяли требуемый продукт с помощью рTLC (5% метанол/дихлорметан). (Выход 39,7%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 494,8

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35-7,29 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,20-3,89 (m, 3H), 3,55-3,38 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,80-1,55 (m, 4H), 1,38 (d, 6H).

Пример 95

[0247] 6-(4-Хлорбензил)-N-(2-гидроксиэтил)-3-метил-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоксамид

Соединение из примера 95, проиллюстрированное в таблице 2, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 94, но с заменой пиперидин-4-ола на 2-аминоэтанол на стадии 4. (Выход 13%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 454,7

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,20-3,04 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,35 (d, 6H).

Пример 96

[0248] 3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Метил-5-бром-3-[(4-метоксифенил)метиламино]тиридин-2-карбоксилат (стадия 1)

В раствор метил-3-фтор-5-бромпиридин-2-карбоксилата (3,0 г, 12,82 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (2,286 г, 2,17 мл, 16,66 ммоль) в 60 мл ацетонитрила добавляли этилдиизопропиламин (3,313 г, 4,39 мл, 25,64 ммоль) и смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения до комнатной температуры ацетонитрил удаляли в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в этилацетате. Органический раствор промывали водой и солевым

раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Собирали 4,33 г метил-5-бром-3-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридин-2-карбоксилата в виде белого порошка и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

7-Бром-1-[(4-метоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-дион (стадия 2)

В перемешиваемый раствор метил-5-бром-3-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридин-2-карбоксилата в 35 мл DCM добавляли 2,2,2-трихлорацетил-изоцианат (7,12 ммоль, 0,85 мл, 1,34 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем растворитель выпаривали и добавляли метоксид натрия (11,8 г, 12,4 мл, 54,4 ммоль). Суспензию нагревали при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли воду и ледяную уксусную кислоту до полного растворения ($\text{pH} = 4-5$). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 раза) и органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Собирали 1,96 г 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диона и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

7-Бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2-он (стадия 3)

В атмосфере азота перемешивали раствор 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диона (0,475 г, 1,311 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,508 г, 0,673 мл, 3,93 ммоль) в POCl_3 (16,090 г, 9,63 мл, 104,9 ммоль) при 50°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли и остаток разбавляли 1,4-диоксаном и смесь выпаривали (3 раза). Собирали 500 мг 7-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2-она в виде неочищенного темного масла и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

8-Бром-3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он (стадия 4)

Перемешивали раствор 7-бром-4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2-она (2,89 г, 7,593 ммоль) и 2,2-диметилпропангидразида (1,764 г, 15,19 ммоль) в 40 мл 1,4-диоксана при 90°C в течение 2 часов. Затем добавляли воду и

этилацетат. Две фазы разделяли, органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенное вещество очищали с помощью Isolera One от Biotage, тип картриджа SNAP50, с применением градиента от петролейный эфир:этилацетат = 1:1 до петролейный эфир:этилацетат = 1:9. Собирали 1,1 г требуемого продукта в виде светло-желтого порошка.

3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-
e][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он (стадия 5)

В сосуде для микроволновой обработки продували азотом раствор 8-бром-3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она (155 мг, 0,35 ммоль) и морфолина (45,80 мг, 45,8 мкл, 0,5257 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл); через 5 минут добавляли ацетат палладия(II) (15,73 мг, 0,07 ммоль), ксантфос (81,11 мг, 0,140 ммоль,) и карбонат цезия (228,4 мг, 0,70 ммоль) и смесь нагревали в песчаной бане при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и этилацетат, две жидкие фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2×). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток очищали с помощью Isolera One от Biotage, тип картриджа SNAP25, с применением градиента от 100% этилацетата до этилацетат:метанол 9:1. Собранные фракции дополнительно очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой с градиентом элюирования водный буфер бикарбоната аммония:ацетонитрил от 8:2 до 1:1. Собирали 15 мг 3- трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она в виде белого порошка.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,26$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,38 (d, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,73-3,79 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,31-3,34 (m, 4H), 1,58 (s, 9H).

Пример 96 – альтернативная процедура

[0249] 3-[(4-Метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбоксамид
(стадия 1)

В раствор 3-[(4-метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила (пример 1, стадия 2, 46,24 ммоль, 15 г) в DMSO (400 мл), охлажденный на ледяной бане, добавляли 1 М раствор гидроксида натрия (27,74 мл) с последующим добавлением пероксида водорода (30-35%) (55,49 ммоль, 5,67 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли воду и EtOAc, две фазы разделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный продукт кристаллизовали из ацетонитрила с получением 3-[(4-метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбоксамид (12 г), который выделяли в виде коричневого твердого вещества. Выход: 75%.

1-[(4-Метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-дион (стадия 2)

В раствор 3-[(4-метоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбоксамид (7,6 ммоль, 2,6 г) в безводном THF (30 мл) в атмосфере азота добавляли гидрид натрия (7,6 ммоль, 0,30 г) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. Затем смесь охлаждали при 0-4°C и добавляли по каплям этилхлорформиат (38 ммоль, 3,6 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 9 часов. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли 60% раствор гидроксида натрия (1,5 г), реакционную смесь нагревали с обратным холодильником дополнительно в течение 6 часов. Затем смесь охлаждали до 0-4°C, медленно добавляли воду и pH регулировали до примерно 8-9. Осадок фильтровали с получением 1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диона (4,89 ммоль, 1,8 г), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 64%.

Альтернативное получение: 1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-дион (стадия 2)

Данное промежуточное соединение получали, в качестве альтернативы, из 7-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]пиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диона (стадия 3 основной процедуры примера 96) посредством реакции Бухвальда с морфолином, как описано на стадии 5 основной процедуры.

4-Хлор-1-[(4-4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2-он (стадия 3)

В суспензию 1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диона (2,24 ммоль, 834 мг) в этилдиизопропиламин (1,15 мл) добавляли POCl₃ (10 мл) и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 мин. и охлаждали до к. т. Жидкость выпаривали, прополаскивали диоксаном и выпаривали с получением 4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2-она, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он (стадия 4)

В раствор 4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2-она (0,87 г, 2,224 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли 2-метилпропангидразид (0,4543 г, 4,448 ммоль) и реакционную смесь перемешивали 4 часа при 80°C, охлаждали до к. т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии с градиентом элюирования EtOAc-MeOH от 10:0 до 8:2, с получением соединения из примера 97, 335 мг. Выход 34%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 449,05

[0250] Соединения из примеров 97-100, 102-105, 108 получали в соответствии с процедурами, описанными выше для примера 96 – альтернативной процедуры, начиная либо с 1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диона, либо с 1-[(4-хлорфенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2,4-диона (полученного подобным образом), и с применением подходящего гидразида (приобретенного у доступных продавцов или синтезированного с помощью способа, раскрытого в литературе) на стадии 4 вместо пивалоилгидразида.

Пример 97

[0251] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 2-метилпропангидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 507,10

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,37 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,10-4,00 (m, 1H), 3,88 (dd, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 4H), 1,56-1,52 (m, 6H).

Пример 98

[0252] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)метил]пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 2-(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)ацетгидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 507,36

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,38 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,98 (dt, 2H), 3,96-3,82 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,56-3,41 (m, 2H), 3,26 (dd, 4H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,79-1,64 (m, 2H).

Пример 99

[0253] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 2-метилпропангидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 439,05

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,36 (d, 1H), 7,40-7,31 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 4H), 3,26-3,14 (m, 4H), 1,53 (d, 6H).

Пример 100

[0254] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пиридин-3-илметил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 3-пиридилацетгидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 488,02

Пример 102

[0255] 6-(4-Хлорбензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 1-метилциклопропанкарбогидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 451,07

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,35 (d, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,91-3,81 (m, 4H), 3,25-3,16 (m, 4H), 1,38-1,25 (m, 5H), 0,98-0,91 (m, 2H).

Пример 103

[0256] 2-[6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-5-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-3-ил]-н-(пропан-2-ил)ацетамид

Получали из 3-гидразинил-3-оксо-N-(пропан-2-ил)пропанамида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 496,1

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,39-8,35 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,30 (brs, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,86 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 1,17 (d, 6H).

Пример 104

[0257] 6-(4-Метоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 3-метилбутангидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 449,26

Пример 105

[0258] 6-(4-Хлорбензил)-3-[(2-гидроксипиримидин-3-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 3-(2-гидроксипиридил)ацетгидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 504,00

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 12,00 (br, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,46 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,88-3,82 (m, 4H), 3,28-3,21 (m, 4H).

Пример 108

[0259] 6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 3-метилбутангидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 453,87

Пример 101

[0260] 6-(3,5-Диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Получали, как описано в стандартной процедуре примера 96, с применением 3,5-диметоксифенилметанамина вместо (4-метоксифенил)метанамина на стадии 1 и ацетогидразида вместо 2,2-диметилпропангидразида на стадии 4.

HPLC-MS [M+H]⁺ = [M+H]⁺ = 437,28

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,37 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,41 (d, 2H), 6,37 (t, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,31-3,21 (m, 4H), 2,65 (s, 3H).

Пример 106

[0261] 6-(4-Хлорбензил)-3-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

В раствор 4-хлор-1-[(4-хлорфенил)метил]-7-морфолинопиридо[3,2-d]пиримидин-2-она, полученного, как описано выше для аналогов, (0,608 ммоль, 237 мг) в диоксане (5 мл) добавляли 2-(2-метил-3-пиридил)ацетогидразид (0,67 ммоль, 88 мг) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа, выливали в воду и экстрагировали с

помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали до сухого состояния. Остаток растворяли в THF (5 мл) и добавляли реагент Берджесса (0,217 г, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи, выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, высушивали над Na₂SO₄ и растворитель выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Biotage-Isolera Dalton) с градиентом элюирования EtOAc-MeOH от 10:0 до 8:2, и с помощью картриджа SNAP30-C18 с градиентом элюирования H₂O-ACN от 8:2 до 2:8, с получением 6-(4-хлорбензил)-3-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она, 41 мг. Выход 14%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 502,10

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,40 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,85 (dd, 4H), 3,21 (dd, 4H), 2,71 (s, 3H).

[0262] С помощью такой же процедуры, как описанная в примере 106, получали следующие соединения из примеров 107, 109, 110, с заменой подходящего гидразида на 2-(2-метил-3-пиридил)ацетогидразид.

Пример 107

[0263] 6-(4-хлорбензил)-3-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Получали из 2-этилпиразол-3-карбогидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 491,10

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,38 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,32 (q, 2H), 3,91-3,80 (m, 4H), 3,25-3,19 (m, 4H), 1,57 (t, 3H).

Пример 109

[0264] 6-(4-Хлорбензил)-3-(1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Получали из 1-этилпиразол-3-карбогидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 491,12

Пример 110

[0265] 6-(4-Хлорбензил)-3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Получали из 3,5-диметил-изоксазол-4-карбогидразида.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 492,05

Пример 111

[0266] 3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин

5-Бром-2-изопропоксикарбонилпиридин-3-карбоновая кислота (стадия 1)

Перемешивали суспензию 3-бромфуоро[3,4-в]пиридин-5,7-диона (15,2 г, 66,67 ммоль) в 150 мл изопропанола при к. т. в течение ночи. Получали прозрачный коричневый раствор. Растворитель удаляли до сухого состояния и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с элюированием смесью дихлорметан:метанол = 10:1. Получали 13,7 г требуемого соединения из примера (выход: 71%).

Изопропил-5-бром-3-[2-(4-хлорфенил)-3-метокси-3-оксопропаноил]пиридин-2-карбоксилат (стадия 2)

В раствор 5-бром-2-изопропоксикарбонилпиридин-3-карбоновой кислоты (1 г, 3,5 ммоль) в безводном DMF (10 мл) добавляли карбодиимидазол (732 мг, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. После охлаждения до к. т. добавляли метил-2-(4-хлорфенил)ацетат (628 мг, 3,8 ммоль), смесь охлаждали до -40°C и добавляли четырьмя порциями NaH (487 мг, 4,5 ммоль, 60% масляная суспензия). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при -25°C, в течение 1 часа при 0°C и в течение 2 часов при к. т. до завершения реакции. Смесь гасили с помощью

75 мл воды и нейтрализовали с помощью 2 М HCl. Водные слои экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Получали 2 г требуемого продукта (выход 66%).

5-Бром-3-[2-(4-хлорфенил)ацетил]пиридин-2-карбоновая кислота (стадия 3)

В раствор изопропил-5-бром-3-[2-(4-хлорфенил)-3-метокси-3-оксопропаноил]пиридин-2-карбоксилата (1,5 г, 3,45 ммоль) в диоксане (75 мл) добавляли 6 М HCl (8 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней. Смесь концентрировали в вакууме и нейтрализовали с помощью ацетата натрия. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл), органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния в вакууме. Получали 906 мг требуемого продукта из примера (выход 74%).

3-Бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-7Н-пиридо[2,3-*d*]пиридазин-8-он (стадия 4)

В раствор 5-бром-3-[2-(4-хлорфенил)ацетил]пиридин-2-карбоновой кислоты (906 мг, 2,7 ммоль) в 20 мл этанола добавляли гидразина моногидрат (203 мг, 4,1 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 24 часов. Этанол выпаривали и неочищенное вещество разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Органические слои промывали солевым раствором и высушивали над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования этилацетат/гексан от 0:100 до 100:0. Получали 350 мг требуемого продукта (выход 37%).

3-Бром-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]-7Н-пиридо[2,3-*d*]пиридазин (стадия 5)

Помещали 3-бром-5-[(4-хлорфенил)метил]-7Н-пиридо[2,3-*d*]пиридазин-8-он (760 мг, 2,17 ммоль) и этилдиизопропиламин (840,5 мг, 1,11 мл, 6,50 ммоль) в сухую колбу с POCl₃ (26,590 г, 15,9 мл, 173,4 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли и остаток разбавляли 1,4-диоксаном и смесь выпаривали (повторяли три раза). Получали 2,5 г требуемого продукта в виде темного масла и применяли его на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

8-Бром-3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 6) (пример 112)

Перемешивали раствор 3-бром-8-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]пиридо[2,3-d]пиридазина (760 мг, 2,06 ммоль) и 2,2-диметилпропангидразида (717,7 мг, 6,18 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) при 60°C в течение 2 часов, затем при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду и этилацетат. Органический слой разделяли, высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью Isolera One от Biotage, тип картриджа SNAP50, с градиентом элюирования от петролейный эфир:этилацетат 1:1 до 100% этилацетата. Собирали 560 мг соединения из примера 136 в виде оранжевого порошка (выход: 63%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 430,16-432,23

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 9,29 (d, 1H) 8,98 (d, 1H) 7,42 (s, 4H) 4,65 (s, 2H) 1,43 (s, 9H).

3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин (стадия 7)

В сосуде для микроволновой обработки продували раствор 8-бром-3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина (50 мг, 0,116 ммоль) и морфолина (15,17 мг, 0,17 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) с помощью N₂; через 5 минут добавляли ацетат палладия(II) (5,212 мг, 0,023 ммоль), ксантофос (26,87 мг, 0,0464 ммоль) и карбонат цезия (75,65 мг, 0,232 ммоль) и смесь нагревали на песчаной бане при 80°C в течение 2 часов. Затем добавляли воду и этилацетат, две жидкие фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Органическую фазу высушивали над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали до сухого состояния. Неочищенный остаток очищали с помощью Isolera One от Biotage, тип картриджа SNAP10, с применением градиента от этилацетат-метанол 100:0 до этилацетат-метанол 80:20. Из собранных фракций получали 24 мг требуемого продукта в виде желтого порошка, который снова очищали на колоночной хроматографии с обращенной фазой с применением градиента от буфер NH₄HCO₃-MeCN 7:3 до буфер NH₄HCO₃-MeCN 3:7. Собирали 11 мг соединения из примера 137 в виде желтого порошка. (Выход: 21%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 437,28

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,88 (d, 1H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,23 (d, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,89-3,98 (m, 4H), 3,27-3,36 (m, 4H), 1,62 (s, 9H).

[0267] Соединения из примеров 113-115, 117, 137 (таблица 3) получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 111, но с заменой метил-2-(4-хлорфенил)ацетата на метил-2-(4-метилфенил)ацетат на стадии 2 и с заменой 2,2-диметилпропангидразида на 2-циклогексилацетогидразид, или ацетогидразид, или 2-метилпропангидразид (синтезированные с помощью способа, раскрытого в литературе, или приобретенные у доступных продавцов) на стадии 6. Морфолин заменяли на подходящий амин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 7.

Пример 113

[0268] N-(2-Метоксиэтил)-3-метил-6-(4-метилбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-амин

Желтое твердое вещество. Выход: 8%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 440,28

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,73-8,57 (m, 1H), 7,21-7,03 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,38 (d, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Пример 114

[0269] 3-Метил-6-(4-метилбензил)-N-(оксетан-3-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-амин

Выход: 10%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 375,25

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ ppm 8,52 (d, 1H), 7,46-6,85 (m, 5H), 4,79 (dd, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Пример 115

[0270] 6-(4-Метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 4%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 403,46

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,83 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (q, J = 8,2 Гц, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,03-3,80 (m, 4H), 3,71 (dt, 1H), 3,35-3,14 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (d, 6H).

Пример 117

[0271] 6-(4-Метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 6%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 459,1

[0272] Соединения из примеров 116 и 118-121, проиллюстрированные в таблице 3, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 111, но с заменой метил-2-(4-хлорфенил)ацетата на метил-2-(3,5-диметоксифенил)ацетат на стадии 2 и с заменой 2,2-диметилпропанидразида на подходящий гидразид (приобретенный у доступных продавцов или синтезированный с помощью способа, раскрытого в литературе) на стадии 6. Морфолин в данном случае заменяли на подходящий амин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 7. Указанные значения выхода относятся к последней стадии.

Пример 116

[0273] 6-(3,5-Диметоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

[0274] Выход: 5%.

[0275] UPLC-MS [M+H]⁺ = 463,2

Пример 118

[0276] 6-(3,5-Диметоксибензил)-N-(2-метоксиэтил)-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-амин

Выход: 5%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 451,3

Пример 119

[0277] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(пропан-2-илокси)метил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 18%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 479,2

Пример 120

[0278] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(проп-1-ен-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 17%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 447,2

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,88 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (d, 2H), 6,38 (t, 1H), 5,71-5,63 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,01-3,86 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), 3,39-3,22 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).

Пример 121

[0279] 6-(3,5-Диметоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 9%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 477,2

[0280] Соединения из примеров 122-125, 130, проиллюстрированные в таблице 3, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 111, но с заменой

метил-2-(4-хлорфенил)ацетата на метил-2-(4-метоксифенил)ацетат на стадии 2 и с заменой 2,2-диметилпропангидразида на подходящий гидразид (синтезированный с помощью способа, раскрытого в литературе, или приобретенный у доступных продавцов) на стадии 6. Морфолин в данном случае заменяли на подходящий амин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 7. Указанные значения выхода относятся к последней стадии.

Пример 122

[0281] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 10%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 419,15

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,82 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,90-6,81 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,95-3,84 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,63 (m, 1H), 3,31-3,16 (m, 4H), 1,57 (d, 6H).

Пример 123

[0282] 3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 31%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 433,08

[0283] Пример 124

[0284] 6-(4-Метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 30%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 447,17

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,82 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96-3,83 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,33-3,19 (m, 4H), 1,63 (s, 9H).

Пример 125

[0285] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 7%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 475,14

Пример 130

[0286] 6-(4-Метоксибензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 6%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 487,11

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,33 (d, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,17 (s, 4H), 3,94 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,16 (d, 2H), 2,34-2,23 (m, 1H), 1,75-1,43 (m, 4H).

Пример 137

[0287] 3-(Циклогексилметил)-6-(4-метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 26%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 457,10

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,83 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (q, 4H), 4,44 (s, 2H), 3,97-3,84 (m, 4H), 3,32-3,22 (m, 4H), 3,14 (d, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (ddd, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,23-1,07 (m, 4H).

[0288] Соединение из примера 134 получали в виде побочного продукта после очистки с помощью флэш-хроматографии соединения из примера 125.

Пример 134

[0289] (4-Метоксифенил)-[8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]метанон

Выход: 4%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 489,23

[0290] Соединения из примеров 126-129, 132 и 133, 138, 140, проиллюстрированные в таблице 3, получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 111, но с заменой 2,2-диметилпропанидразида на подходящий гидразид (приобретенный у доступных продавцов или синтезированный с помощью способа, раскрытого в литературе) на стадии 6. Морфолин в данном случае заменяли на подходящий амин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 7. Указанное значение выхода относится к последней стадии.

Пример 126

[0291] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 17%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 479,08

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,85 (d, 1H), 7,36-7,28 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,02-3,83 (m, 6H), 3,45-3,32 (m, 2H), 3,32-3,23 (m, 4H), 3,15 (d, 2H), 2,36-2,21 (m, 1H), 1,75-1,61 (m, 2H), 1,57-1,39 (m, 2H).

Пример 127

[0292] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Белый порошок. Выход: 18%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 423,08

Пример 128

[0293] 6-(4-Хлорбензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 16%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 451,12

Пример 129

[0294] 6-(4-Хлорбензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Белый порошок. Выход: 2%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 491,1

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,45-8,32 (m, 1H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,87 (s, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,57-1,43 (m, 2H).

Пример 132

[0295] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 6%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 493,13

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,85 (d, 1H), 7,37-7,29 (m, 3H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 5H), 3,44-3,21 (m, 7H), 2,21-2,11 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,41 (dt, 3H).

Пример 133

[0296] 6-(4-Хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Выход: 7%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 437,15

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,85 (d, 1H), 7,34-7,28 (m, 3H), 7,23-7,17 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,29-3,22 (m, 4H), 3,09 (d, 2H), 2,45-2,27 (m, 1H), 1,03 (d, 6H).

Пример 138

[0297] трет-Бутил-{1-[3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-ил]пиперидин-4-ил}карбамат

Желтый порошок. Выход: 49%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 550,27

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,96 (d, 1H) 7,75 (d, 1H) 7,42 (d, 3H) 6,88 (br d, 1H) 4,60 (s, 2H) 3,93-4,13 (m, 3H) 3,53 (s, 1H) 2,96-3,15 (m, 2H) 1,81-1,95 (m, 2H) 1,43 (d, 20H).

Пример 140

[0298] 1-[3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-ил]пиперидин-4-ол

Белый порошок. Выход: 3%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 451,24

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) 8,88 (m, 1H) 7,32-7,39 (m, 2H) 7,19-7,27 (m, 2H) 4,45 (m, 2H) 4,08-4,20 (m, 1H) 4,03 (m, 1H) 3,60-3,74 (m, 2H) 3,20 (m, 2H) 2,07 (m, 1H) 1,65-1,79 (m, 5H) 1,61 (m, 8H).

Пример 131

[0299] (4-Хлорфенил)-{8-(морфолин-4-ил)-3-[2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}метанон

и

Пример 135

(4-Хлорфенил)-{8-(морфолин-4-ил)-3-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил}метанол

Указанные выше соединения (таблица 3) выделяли в виде побочных продуктов при попытке синтеза 6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина, в соответствии с процедурой, описанной для примера 111, но с заменой 2,2-диметилпропангидразида на 3-тетрагидропиран-4-илпропангидразид (синтезированный с помощью способа, раскрытого в литературе) на стадии 6.

Пример 131

Выход: 7%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 507,11

¹H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm δ 8,95 (d, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 3,98-3,84 (m, 6H), 3,45-3,24 (m, 6H), 3,20-3,09 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,69-1,29 (m, 5H).

Пример 135

Выход: 3%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 509,09

Пример 136

[0300] 3-(Циклогексилметил)-6-[(4-метилфенил)метил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин

Данное соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для примера 112, но с заменой 3-бромфуоро[3,4-b]пиридин-5,7-диона на фуоро[3,4-b]пиридин-5,7-дион на стадии 1, метил-2-(4-хлорфенил)ацетата на метил-2-(4-метилфенил)ацетат на стадии 2 и с заменой 2,2-диметилпропангидразида на подходящий гидразид (синтезированный с помощью способа, раскрытого в литературе) на стадии 6. Выход: 27%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 372,4

Пример 139**[0301] 1-[3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-8-ил]пиперидин-4-амин**

В раствор соединения из примера 138 (60 мг, 0,109 ммоль) в CHCl₃ (1 мл), охлажденный на ледяной бане, добавляли трифторуксусную кислоту (2,181 ммоль, 248,7 мг, 0,168 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Затем удаляли хлороформ и избыток TFA при пониженном давлении. Добавляли 2 н. раствор NaOH и DCM, две фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Собирали 39 мг соединения из примера 139 в виде желтого порошка (выход: 79%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 450,25

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,96 (d, 1H) 7,73 (d, 1H) 7,33-7,49 (m, 4H) 4,60 (s, 2H) 3,90-4,05 (m, 2H) 2,96-3,11 (m, 2H) 2,77-2,91 (m, 1H) 1,69-1,88 (m, 4H) 1,44 (s, 9H) 1,19-1,36 (m, 2H).

Пример 147**[0302] 5-(3,5-Диметоксибензил)-9,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он****5-Бром-2-(5,5-диметил-4,6-дигидро-1H-пиримидин-2-ил)тиридин-3-амин (стадия 1)**

В сосуд для микроволновой обработки помещали 3-амино-5-бромпиридин-2-карбонитрил (500 мг, 2,52 ммоль), 2,2-диметилпропан-1,3-диамин (774 мг, 7,57 ммоль) и DMAc (5 мл). Сосуд герметизировали и реакционную смесь нагревали при 160°C на песчаной бане и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т., добавляли воду и получали твердое вещество, которое осаждалось. Твердое вещество бледно-желтого цвета фильтровали, промывали водой и высушивали в печи при 60°C в вакууме с получением 700 мг требуемого продукта (выход 98%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

3-Бром-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он (стадия 2, пример 142)

Растворяли 5-бром-2-(5,5-диметил-4,6-дигидро-1Н-пиримидин-2-ил)пиридин-3-амин (700 мг, 2,47 ммоль) в 15 мл ацетонитрила. После добавления карбонилдиимидазола (481 мг, 2,96 ммоль) полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали при к. т. Получали твердый осадок, его фильтровали и промывали ацетонитрилом. Неочищенный продукт (700 мг, выход 91%), выделенный в виде желтоватого твердого вещества, применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 310,08

3-Бром-5-(3,5-диметоксибензил)-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он (стадия 3, пример 146)

В раствор 3-бром-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она (150 мг, 0,485 ммоль) в 5 мл безводного DMF в атмосфере азота добавляли 60% NaH (23,287 мг, 0,5822 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. После этого добавляли 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензол (123,33 мг, 0,534 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Полученный осадок фильтровали и промывали с помощью небольшого количества DMF. К фильтрату добавляли воду и получали полученное твердое вещество. Неочищенный продукт растирали с DCM и суспензию фильтровали с получением 120 мг требуемого продукта (выход 54%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без очистки.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 460,58

5-(3,5-Диметоксибензил)-9,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он (стадия 4)

В сосуде для микроволновой обработки в раствор 3-бром-5-(3,5-диметоксибензил)-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она (120 мг, 0,2613 ммоль) и морфолина (34,14 мг, 0,3919 ммоль) в 3 мл 1,4-диоксана, продуваемый с помощью N₂, через 5 минут добавляли ацетат палладия(II) (11,73 мг, 0,052 ммоль), ксантофос (60,47 мг, 0,10 ммоль) и карбонат цезия (170 мг, 0,52 ммоль).

Смесь перемешивали в микроволновой печи при 150°C в течение 2 часов, охлаждали до к. т., выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали с помощью автоматизированной флэш-хроматографии (Isolera, SNAP10) с градиентом элюирования EtOAc/MeOH-NH₃ от 5 до 20%. Требуемый продукт (70 мг) выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества. (Выход 57%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 466,32

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (d, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,49 (d, 2H), 6,40 (dd, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,70-3,76 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,30-3,34 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 1,01 (s, 6H).

[0303] Следующие соединения из примеров 141, 144-146 и 148-155, проиллюстрированные в таблице 4, получали подобным образом, как описано ниже.

Пример 141

[0304] **9,9-Диметил-5-[(4-метилфенил)метил]-3-[[оксетан-3-ил)метил]амино]-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он**

3-Бром-9,9-диметил-5-(4-метилбензил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он (стадия 1)

Указанное в заголовке примера соединение синтезировали, как соединение из примера 146 (пример 147 – стадия 3), с применением 1-(бромметил)-4-метилбензола вместо 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензола, с получением указанного в заголовке примера соединения.

9,9-Диметил-5-[(4-метилфенил)метил]-3-[[оксетан-3-ил)метил]амино]-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он (стадия 2)

Указанное в заголовке примера соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 147, с заменой морфолина на подходящий амин (приобретенный у доступных продавцов). Выход 11%.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,97 (d, 1H), 7,13 (s, 4H), 6,28 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,76 (dd, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,33 (dd, 2H), 3,08 (q, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,06 (s, 6H).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491,9$

Пример 144

[0305] 5-(3,5-Диметоксибензил)-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он

Указанное в заголовке примера соединение синтезировали, как описано для соединения из примера 147, с применением этаноламина вместо морфолина на стадии 4. Выход 4%.

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 439,9$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 7,88 (s, 1H), 6,41-6,32 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 3,75 (s, 9H), 3,65 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,20 (q, 2H), 1,06 (s, 6H).

Пример 148

[0306] 3-Бром-5-(4-хлорбензил)-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он

Указанное в заголовке примера соединение синтезировали, как описано для соединения из примера 146 (пример 147 – стадия 3), с применением 1-хлор-4-(хлорметил)бензола вместо 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензола. Выход 4%.

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,91$

[0307] Соединения из примеров 143 и 149, проиллюстрированные в таблице 4, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 147 – стадии 4, начиная с соединения из примера 148 и с заменой морфолина на подходящий амин (приобретенный у доступных продавцов).

Пример 143

[0308] 5-(4-Хлорбензил)-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он

Выход 11%.

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,17 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,31 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,15 (m, 3H), 1,16 (s, 6H).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 413,9$

Пример 149

[0309] 5-(4-Хлорбензил)-3-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он

Выход 32%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 (d, 1H) 7,38-7,47 (m, 2H) 7,28-7,36 (m, 2H) 6,26 (d, 1H) 5,24 (s, 2H) 3,94 (t, 2H) 3,64 (dd, 2H) 3,56 (s, 2H) 3,50 (d, 2H) 3,27 (s, 3H) 3,22-3,26 (m, 2H) 2,89-3,01 (m, 1H) 0,98 (s, 6H).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,56$

Пример 145

[0310] 5-(3,5-Диметоксибензил)-9-метил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он

3-Бром-9-метил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он (стадия 1)

Указанное в заголовке примера соединение получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 142, с заменой 2,2-диметилпропан-1,3-диамина на подходящий диамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 1 примера 147.

3-Бром-5-(3,5-диметоксибензил)-9-метил-5,8,9,10-тетрагидро-6H-пиридо[2,3-e]пиримидо[1,2-c]пиримидин-6-он (стадия 2)

Указанное в заголовке примера соединение синтезировали, как соединение из примера 146 (пример 147 – стадия 3), с применением 1-(бромметил)толуола вместо 1-(бромметил)-3,5-диметоксибензола.

5-(3,5-Диметоксибензил)-9-метил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

Указанное в заголовке примера соединение синтезировали как в примере 147 – стадии 4.

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,15 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,36 (dd, 3H), 5,33-4,97 (m, 2H), 4,48-4,22 (m, 1H), 4,00-3,85 (m, 1H), 3,80 (t, 4H), 3,75 (s, 6H), 3,30-3,21 (m, 2H), 3,15 (t, 4H), 2,06 (d, 1H), 1,10 (d, 3H).

Выход 15%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 452,5

[0311] Соединения из примеров 150 и 151 получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 1, начиная с 3-[(3,5-диметоксифенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила, полученного, как описано в примере 1 – стадии 2, с заменой 4-метоксибензилхлорида на 3,5-диметоксибензилхлорид и с заменой на стадии 3 3-метилбутан-1,2-диамина на подходящий 1,3-диамин. В результате очистки с помощью препаративной HPLC получали следующее.

Пример 150

[0312] 5-(3,5-Диметоксибензил)-10-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

Выход 4%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 512,5

Пример 151

[0313] 5-(3,5-Диметоксибензил)-8-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

Выход 27%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 512,2

[0314] Соединения из примеров 152 и 153 получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения примера 1, с заменой на стадии 3 3-метилбутан-1,2-диамина на подходящий 1,3-диамин. В результате очистки с помощью препаративной HPLC получали следующее.

Пример 152

[0315] 10-Этил-5-(4-метоксибензил)-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-с]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

Выход 17%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 482,4

Пример 153

[0316] 8-Этил-5-(4-метоксибензил)-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-с]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

Выход 4%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 482,7

[0317] Соединения из примеров 154 и 155 получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 1, начиная с 3-[(4-хлорфенил)метиламино]-5-морфолинопиридин-2-карбонитрила, полученного, как описано в примере 1 – стадии 2, с заменой 4-хлорбензилхлорида на 3,5-диметоксибензилхлорид и с заменой на стадии 3 3-метилбутан-1,2-диамина на подходящий 1,3-диамин. В результате очистки с помощью препаративной HPLC получали следующее.

Пример 154

[0318] 5-(4-Хлорбензил)-10-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-с]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

Выход 6%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 487,4

Пример 155

[0319] 5-(4-Хлорбензил)-8-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-он

Выход 4%.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 487,4

Пример 156

[0320] 6-(4-Метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-он

Во время очистки с помощью колоночной хроматографии соединения со стадии 6 примера 104 также выделяли указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

Выход: 2%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 449,34

Пример 157

[0321] 2-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-он

Во время очистки с помощью колоночной хроматографии соединения со стадии 6 примера 96, также выделяли указанное в заголовке соединение в виде белого порошка (выход 7%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 449,26

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,44 (d, 1H) 7,34 (d, 2H) 7,12 (d, 1H) 6,89 (d, 2H) 5,51 (s, 2H) 3,73-3,80 (m, 4H) 3,72 (s, 3H) 3,32-3,40 (m, 4H) 1,44 (s, 9H).

Пример 158

[0322] 6-(4-Хлорбензил)-9-метокси-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Метил-5-амино-2-метилсульфанилпиримидин-4-карбоксилат (стадия 1)

В раствор 5-амино-2-метилсульфанилпиримидин-4-карбоновой кислоты (10,80 ммоль, 2 г) в смеси дихлорметана (100 мл) и метанола (20 мл) при 0°C добавляли 4-диметиламинопиридин (8,6393 ммоль, 1,056 г) с последующим добавлением (3-диметиламинопропил)этилкарбодиимид-HCl (19,44 ммоль, 3,73 г) и смесь перемешивали при 0°C в течение 90 мин., затем при комнатной температуре в течение ночи. Органический слой дважды промывали водой, дважды – насыщ. раствором NaHCO₃ и один раз – соевым раствором и затем высушивали над Na₂SO₄. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования этилацетат/петролейный эфир от 20:80 до 70:30. Получали 1,5 г требуемого продукта в виде желтого порошка (выход: 70%).

Метил-5-[(4-хлорфенил)метиламино]-2-метилсульфанилпиримидин-4-карбоксилат (стадия 2)

В смесь метил-5-амино-2-метилсульфанилпиримидин-4-карбоксилата (3,76 ммоль, 750 мг), 4-хлорбензальдегида (7,5290 ммоль, 1058,3 мг) и уксусной кислоты (7,53 ммоль, 0,431 мл, 452,1 мг) в дихлорметане (50 мл) добавляли частями триацетоксиборогидрид натрия (11,293 ммоль, 2393,5 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, с добавлением одного эквивалента восстановителя каждый день. Затем реакционную смесь гасили водой, две фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования этилацетат/петролейный эфир от 0:100 до 40:60. Получали 1,19 г требуемого продукта в виде желтого масла (выход: 97%).

5-[(4-Хлорфенил)метил]-2-метоксипиримидо[5,4-d]пиримидин-6,8-дион (стадия 3)

В перемешиваемый раствор метил-5-[(4-хлорфенил)метиламино]-2-метилсульфанилпиримидин-4-карбоксилата (3,68 ммоль, 1,19 г) в DCM добавляли 2,2,2-трихлорацетил-изоцианат (4,01 ммоль, 0,477 мл, 0,755 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем растворитель выпаривали и добавляли метоксид натрия (36,8 ммоль, 8,40 мл, 7,94 г, 25 масс. %) и суспензию нагревали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной

температуры добавляли уксусную кислоту до получения pH=4-5, затем добавляли воду и DCM, две фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Собирали порошок желтого цвета, его суспендировали в диэтиловом эфире и фильтровали с получением 670 мг требуемого продукта в виде светло-желтого порошка (57%).

4-Хлор-1-[(4-хлорфенил)метил]-6-метоксипиримидо[5,4-d]пиримидин-2-он (стадия 4)

В атмосфере азота перемешивали раствор 5-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксипиримидо[5,4-d]пиримидин-6,8-диона (4,67 ммоль, 1490 мг) и этилдиизопропиламина (14,03 ммоль, 2,40 мл, 1813 мг) в POCl₃ (374,0 ммоль, 34,3 мл, 57350 мг) при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли и остаток разбавляли 1,4-диоксаном и смесь выпаривали (повторяли три раза). Собирали 1550 мг неочищенного требуемого продукта в виде темного масла и применяли его на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. (98%).

6-(4-Хлорбензил)-9-метокси-3-(тетрагидро-2H-тиран-4-илметил)пиримидо[4,5-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он (стадия 5)

Перемешивали раствор 4-хлор-1-[(4-хлорфенил)метил]-6-метоксипиримидо[5,4-d]пиримидин-2-она (0,468 ммоль, 158 мг) и 2-тетрагидропиран-4-илацетогидразида (0,47 ммоль, 74 мг) (синтезированного с помощью способа, раскрытого в литературе) в 1,4-диоксане (5 мл, 100 масс. %) при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения при комнатной температуре добавляли воду и EtOAc и две фазы разделяли. Затем воду экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования метанол/этилацетат от 0:100 до 10:90. Получали 40 мг требуемого продукта в виде желтого порошка. Выход: 19%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 441,16

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,76 (s, 1H) 7,45-7,54 (m, 2H) 7,37-7,43 (m, 2H) 5,49 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 3,85 (br dd, 2H) 3,30 (br dd, 2H) 3,21-3,27 (m, 2H) 2,18 (ttd, 1H) 1,65 (br dd, 2H) 1,29-1,44 (m, 2H).

[0323] Соединения из примеров 159-160, проиллюстрированные в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 1, с заменой (4-метоксифенил)метанамина на (4-хлорфенил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 2 и с заменой 3-метилбутан-1,2-диамин-HCl на 4,4,4-трифторбутан-1,2-диамин (от доступных продавцов) на стадии 3. Указанные значения выхода относятся к конечной стадии.

Пример 159

[0324] 6-(4-Хлорбензил)-8-морфолино-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 160

6-(4-Хлорбензил)-8-морфолино-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Первым элюировали: соединение из примера 159. Желтое клейкое твердое вещество (выход 35%).

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,14$

^1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3 + TFA) δ ppm 8,36 (br d, 1H), 7,32-7,45 (m, 4H), 6,62 (d, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,63 (t, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,73-3,83 (m, 4H), 3,46-3,55 (m, 4H), 2,78-2,97 (m, 2H).

Вторым элюировали: соединение из примера 160: желтое клейкое твердое вещество (выход 25%).

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,14$

^1H ЯМР (400 МГц, АЦЕТОНИТРИЛ- d_3) δ ppm 8,35 (d, 1H), 7,34-7,45 (m, 4H), 6,61 (d, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,25-5,39 (m, 1H), 5,11-5,19 (m, 1H), 4,39 (t, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,73-3,81 (m, 4H), 3,43-3,54 (m, 4H), 3,15-3,29 (m, 1H), 2,81-3,01 (m, 1H).

Пример 161

[0325] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2,2-диметил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 1, но с заменой 3,5-диметоксибензиламина на (4-метоксифенил)метанамин на стадии 2 и с заменой 3-метилбутан-1,2-диамина на подходящий 2-метилпропен-1,2-диамин (приобретенный у доступных продавцов или синтезированный с помощью способов, раскрытых в литературе) на стадии 3.

Желтое твердое вещество (51,8%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,70$

^1H NMR (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ ppm 8,12 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (dd, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,85-3,76 (m, 6H), 3,75 (s, 6H), 3,19-3,12 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,26 (d, 9H), 0,92-0,80 (m, 4H).

[0326] Соединения из примеров 163-165 синтезировали, как указано для предыдущего примера 64, с применением подходящего бензилгалогенида, альфа-бромкарбоновой кислоты и амина (каждый из которых приобретен у доступных продавцов или синтезирован с помощью способов, раскрытых в литературе).

Пример 163

[0327] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3H,6H)-дион

Желтое твердое вещество. Выход: 36,78%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (d, 1H) 7,40 (s, 4H) 6,83 (d, 1H) 5,42-5,52 (m, 1H) 5,25-5,38 (m, 1H) 4,41 (d, 1H) 3,72 (t, 4H) 3,39-3,56 (m, 4H) 2,76 (m, 1H) 1,16 (d, 3H) 0,78 (d, 3H).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 451,21

Пример 164

[0328] 6-(4-Метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион

Желтоватое твердое вещество.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, 1H) 7,23-7,36 (m, 2H) 6,85-6,94 (m, 3H) 5,23-5,43 (m, 2H) 4,43 (d, 1H) 3,68-3,76 (m, 7H) 3,39-3,53 (m, 4H) 2,78 (m, 1H) 1,17 (d, 3H) 0,78 (d, 3H).

Пример 165

[0329] 3-трет-Бутил-8-(диэтиламино)-6-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-дион

Желтоватое твердое вещество.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,18 (d, 1H) 7,31 (d, 2H) 6,86-6,98 (m, 2H) 6,47 (d, 1H) 5,18-5,41 (m, 2H) 4,24 (s, 1H) 3,71 (s, 3H) 3,38-3,58 (m, 4H) 1,04 (s, 9H) 1,01 (t, 6H).

[0330] Соединения из примеров 166 и 168, проиллюстрированные в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения 158, но с заменой 2-тетрагидропиран-4-илацетогидразида на подходящий гидразид (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 5. Указанные значения выхода относятся к последней стадии.

Пример 166

[0331] 6-(4-Хлорбензил)-9-метокси-3-(1-метилциклопропил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Светло-коричневый порошок. Выход: 4%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 397,17

¹Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,60 (s, 1H) 7,34-7,45 (m, 2H) 7,21-7,31 (m, 2H) 5,47 (s, 2H) 4,17 (s, 3H) 1,62 (s, 3H) 1,32-1,40 (m, 2H) 0,98-1,07 (m, 2H).

Пример 168

[0332] 3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-9-метоксипиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Желтый порошок. Выход: 29%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 399,15

[0333] ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,76 (s, 1H) 7,45-7,51 (m, 2H) 7,37-7,43 (m, 2H) 5,51 (s, 2H) 4,01 (s, 3H) 1,59 (s, 9H).

[0334] Соединения из примеров 167 и 169, проиллюстрированные в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения 158, но с заменой 4-хлорбензальдегида на 4-метоксибензальдегид на стадии 2 и с заменой 2-тетрагидропиран-4-илацетогидразида на подходящий гидразид (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 5. Указанные значения выхода относятся к последней стадии.

Пример 167

[0335] 3-трет-Бутил-9-метокси-6-(4-метоксибензил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Желтый порошок. Выход: 17%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 395,18

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,81 (s, 1H) 7,37 (d, 2H) 6,83-6,96 (m, 2H) 5,45 (s, 2H) 4,00 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 1,60 (s, 9H).

Пример 169

[0336] 9-Метокси-6-(4-метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Желтый порошок. Выход: 42%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 393,21

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,79 (s, 1H) 7,39 (d, 2H) 6,86-6,98 (m, 2H) 5,45 (s, 2H) 3,99 (s, 3H) 3,73 (s, 3H) 1,52 (s, 3H) 1,18-1,28 (m, 2H) 0,80-0,95 (m, 2H).

[0337] Соединение из примера 170, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения 158, но с заменой 4-хлорбензальдегида на 4-метоксибензальдегид на стадии 2. Указанное значение выхода относится к последней стадии.

Пример 170

[0338] 9-Метокси-6-(4-метоксибензил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Желтый порошок. Выход: 27%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 437,19

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,80 (s, 1H) 7,38 (d, 2H) 6,82-6,98 (m, 2H) 5,43 (s, 2H) 4,00 (s, 3H) 3,85 (br dd, 2H) 3,73 (s, 3H) 3,29 (br d, 2H) 3,25 (d, 2H) 2,12-2,26 (m, 1H) 1,65 (br dd, 2H) 1,28-1,43 (m, 2H).

Пример 172

[0339] 6-(4-Хлорбензил)-2-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6H)-он

Во время очистки с помощью колоночной хроматографии соединения со стадии 6 примера 102 также выделяли соединение из примера 172.

Оранжевый порошок. Выход 11%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 451,25

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,69 (d, 1H) 7,39 (s, 4H) 7,09 (d, 1H) 5,29 (s, 2H) 3,74-3,86 (m, 4H) 3,34-3,44 (m, 4H) 1,40 (s, 3H) 1,08-1,17 (m, 2H) 1,04 (s, 2H).

Пример 173

[0340] 3-трет-Бутил-6-[(5-хлорпиримидин-2-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 173, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 96, с заменой (4-метоксифенил)метанамина на (5-хлор-2-пиридил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 2. Указанное значение выхода относится к конечной стадии.

Желтое твердое вещество. Выход: 7%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 454,21

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,54 (d, 1H) 8,38 (d, 1H) 7,72 (dd, 1H) 7,44 (d, 1H) 7,33 (d, 1H) 5,51 (s, 2H) 3,88-3,96 (m, 4H) 3,30-3,41 (m, 4H) 1,69 (s, 9H).

Пример 174

[0341] 6-(4-Метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 174, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения примера 96, с заменой 2,2-диметилпропангидразида на 1-метилциклопропанкарбогидразид (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 6. Указанное значение выхода относится к конечной стадии.

Желтое твердое вещество. Выход: 5%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 447,22

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,35 (d, 1H) 7,23 (d, 2H) 6,88-6,96 (m, 2H) 6,83 (d, 1H) 5,41 (s, 2H) 3,84-3,92 (m, 4H) 3,82 (s, 3H) 3,20-3,28 (m, 4H) 1,62 (s, 3H) 1,30-1,39 (m, 2H) 0,95-1,03 (m, 2H).

Пример 177

[0342] 3-трет-Бутил-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Соединение из примера 177, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения из примера 96, (альтернативный

путь синтеза), с заменой морфолина на пиперидин-4-ол (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 5. Указанное значение выхода относится к конечной стадии.

Желтый порошок. Выход: 2%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 463,26$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,40 (d, 1H) 7,28 (s, 1H) 6,90-6,93 (m, 1H) 6,85-6,90 (m, 2H) 5,49 (s, 2H) 4,00 (tt, 1H) 3,77-3,84 (m, 4H) 3,57-3,72 (m, 3H) 3,11-3,26 (m, 2H) 1,90-2,04 (m, 3H) 1,66 (ddd, 5H) 1,57 (s, 10H).

[0343] Во время очистки с помощью колоночной хроматографии соединения со стадии 5 примера 177 также выделяли соединения из примера 175 и примера 176.

Пример 175

[0344] 2-трет-Бутил-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Желтый порошок. Выход: 7%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 463,32$

^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,41 (d, 1H) 7,27 (d, 2H) 6,93 (d, 1H) 6,85-6,91 (m, 2H) 5,49 (s, 2H) 4,00 (tt, 1H) 3,75-3,83 (m, 3H) 3,58-3,70 (m, 2H) 3,10-3,24 (m, 2H) 1,91-2,06 (m, 2H) 1,60-1,73 (m, 3H) 1,51-1,60 (m, 10H).

Пример 176

[0345] 8-Амино-3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Желтый порошок. Выход: 7%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 379,26$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 (d, 1H) 7,28 (d, 2H) 6,86-6,98 (m, 3H) 6,78 (d, 1H) 6,20 (s, 2H) 5,27 (s, 2H) 3,73 (s, 4H) 1,49-1,64 (m, 11H).

[0346] Соединение из примера 171, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной в альтернативном пути синтеза для примера 96 (посредством реакции Бухвальда на конечной стадии), с заменой (4-метоксифенил)метанамина на (4-хлорфенил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 1, 2,2-диметилпропангидразида на 2-метилпропангидразид (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 4 и с заменой морфолина на пиперидин-4-ол (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 5. Указанное значение выхода относится к конечной стадии.

Пример 171

[0347] 6-(4-Хлорбензил)-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Желтый порошок. Выход: 2%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 453,31

¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ ppm 8,42 (d, 1H) 7,32-7,39 (m, 2H) 7,24-7,28 (m, 2H) 6,77 (d, 1H) 5,53 (s, 2H) 4,01 (m, 1H) 3,57-3,69 (m, 2H) 3,37 (spt, 1H) 3,18 (ddd, 2H) 1,90-2,04 (m, 2H) 1,61-1,71 (m, 2H) 1,51 (d, 6H).

Пример 178

[0348] 9-трет-Бутил-5-(4-хлорбензил)-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5Н)-он

Метил-6-хлор-4-((4-хлорбензил)амино)пиридазин-3-карбоксилат (стадия 1)

Добавляли (4-хлорфенил)метанамин (1,95 мл, 15,94 ммоль) и DIPEA (2,78 мл, 15,94 ммоль) в перемешиваемый раствор метил-4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилата (3,0 г, 14,49 ммоль) в MeCN (48,3 мл, 0,925 моль) при к. т. После перемешивания в течение 1 ч. осадок, который образовывался, выделяли посредством фильтрации. Порошок растирали с Et₂O, содержащим небольшое количество DMF, с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого порошка (3,8 г, выход: 84%).

6-Хлор-4-((4-хлорбензил)амино)пиридазин-3-карбоксамид (стадия 2)

Обрабатывали метил-6-хлор-4-[(4-хлорфенил)метиламино]пиридазин-3-карбоксилат (3,8 г, 12,17 ммоль) 7 н. раствором аммиака в MeOH (71,3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2,9 г, выход: 80%).

3-Хлор-5-(4-хлорбензил)пиримидо[5,4-с]пиридазин-6,8(5Н,7Н)-дион (стадия 3)

Обрабатывали перемешиваемый раствор 6-хлор-4-((4-хлорбензил)амино)пиридазин-3-карбоксамида (2,0 г, 6,73 ммоль) в DMF (67,0 мл) с помощью 60% дисперсии гидроксида натрия в минеральном масле (0,807 г, 20,19 ммоль) и CDI (3,3 г, 20,19 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при к. т. Растворитель удаляли, при попытке растворить неочищенный материал в малом количестве DMSO для осуществления очистки с обращенной фазой образовывался осадок, и его выделяли посредством фильтрации с получением, после растирания с MeCN, первого количества требуемого продукта (630 мг). Фильтрат очищали с помощью картриджа C18 (30 г) и элюировали смесью H₂O/MeCN 1/1 с получением второго количества требуемого продукта (580 мг). Из объединенной фракции получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,2 г, выход: 55%).

3-(трет-Бутил)-8-хлор-6-(4-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6Н)-он (стадия 4)

Добавляли по каплям DIPEA (1,1 мл, 6,7 ммоль) в перемешиваемую суспензию 3-хлор-5-[(4-хлорфенил)метил]пиримидо[5,4-с]пиридазин-6,8-диона (545 мг, 1,69 ммоль) в фосфорилхлориде (30,0 мл) при к. т. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч., отслеживали с помощью UPLC (гашение с помощью MeOH образования промежуточного соединения с C1 наблюдали в виде метокси-аналога ES⁺=337). После охлаждения летучие вещества выпаривали и полученный осадок растворяли в 1,4-диоксане (30,7 мл) и добавляли 2,2-диметилпропангидразид (293,88 мг, 2,53 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 30 мин. при 50°C, при этом отслеживали с помощью UPLC образование открытого промежуточного соединения (ES⁺=421), и затем – с обратным холодильником с обеспечением замыкания кольца в триазол. После охлаждения смесь обрабатывали с помощью насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором

и высушивали над Na_2SO_4 с получением после фильтрации остатка, который очищали с помощью RP-хроматографии с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход: 23%).

9-трет-Бутил-5-(4-хлорбензил)-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5H)-он (стадия 5)

Растворяли 3-(трет-бутил)-8-хлор-6-(4-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6H)-он (80 мг, 0,20 ммоль), ксантофос (27,45 мг, 0,050 ммоль), карбонат дицезия (131 мг, 0,40 ммоль) в дегазированном 1,4-диоксане (2 мл). Затем добавляли морфолин (27 мкл, 0,30 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч., после охлаждения реакционную смесь фильтровали через SolkaFloc и растворитель удаляли. Неочищенное вещество очищали с помощью RP-колоночной хроматографии, с градиентом элюирования вода + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA от 8:2 до 1:1. Указанное в заголовке соединение получали в виде бледно-желтого твердого вещества (4 мг, выход: 5%).

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,31$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 7,35-7,47 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,49-3,76 (m, 8H), 1,44 (s, 9H).

[0349] Общая процедура фотоиндуцированного аминирования, катализируемого никелем

В сосуд, оснащенный магнитной и PTFE/силиконовой перегородкой, загружали подходящее промежуточное соединение хлора или брома (см. ниже, 1,0 экв.), амин (1,5 экв.), DABCO (1,8 экв.) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил-kN)фенил-kC]иридия(III) гексафторфосфат (0,020 экв.), затем DMA и раствор хлорида никеля(2+) и 1,2-диметоксиэтана (1:2:1) (0,050 экв.) в DMA (0,25 M в целом). Смесь тщательно дегазировали (сосуд, сначала заполняли азотом, охлаждали при -78°C и дегазировали в вакууме, снова заполняли азотом и нагревали до к. т., 3 цикла) и затем сосуд закрывали полоской Parafilm. Сосуд подвергали LED-облучению при 365 нм (дистанция 2 см от синей LED-лампы мощностью 34 W). Внутренняя температура во время облучения составляла примерно

55°C (без охлаждения вентилятором). Через 2-4 ч. реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и последовательно промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ с получением, после фильтрации и удаления растворителя, остатка, который очищали с помощью хроматографии или RP-HPLC.

Пример 179

[0350] 8-(4-Аминопиперидин-1-ил)-3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6H)-он

Соединение из примера 179, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения 178, но в соответствии с общей процедурой для фотоиндуцированного аминирования, катализируемого никелем, на стадии 5 с применением 3-(трет-бутил)-8-хлор-6-(4-хлорбензил)-[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6H)-она (70 мг, 0,17 ммоль) и N-(4-пиперидил)карбамата (52 мг, 0,26 ммоль). После обработки с помощью DCM/TFA (9/1) в течение 2 ч. и удаления растворителей полученный осадок очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения.

Бледно-желтое твердое вещество. Выход: 12%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 467,49

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,78-7,91 (m, 3H), 7,37-7,48 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,45-4,56 (m, 2H), 3,06 (br t, 2H), 1,98 (br d, 2H), 1,55 (s, 9H), 1,37-1,52 (m, 3H).

Пример 180

[0351] 3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6H)-он

Соединение из примера 181, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 178, с заменой (4-хлорфенил)метанамина на (4-метоксифенил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 1 и с осуществлением фотоиндуцированного аминирования,

катализируемого никелем, на конечной стадии, как описано в примере 180, с заменой морфолина на 4-аминопиперидин. Указанное значение выхода относится к конечной стадии.

Бледно-коричневое твердое вещество. Выход: 21%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 450,41

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 7,36 (br d, 2H), 6,91-7,01 (m, 1H), 6,87 (br d, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,71-3,85 (m, 4H), 3,70 (s, 7H), 1,55 (s, 9H).

[0352] Соединения из примеров 181-185, проиллюстрированные в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной в альтернативном пути синтеза для примера 96 (посредством реакции Бухвальда на конечной стадии), с заменой (4-метоксифенил)метанамина на подходящий амин (синтезированный в соответствии с раскрытой в литературе процедурой или приобретенный у доступных продавцов) на стадии 1 и с заменой морфолина, если необходимо, на подходящий амин (приобретенный у доступных продавцов) во время фотоиндуцированного аминирования, катализируемого никелем, на конечной стадии. Указанное значение выхода относится к конечной стадии.

Пример 181

[0353] трет-Бутил-4-[3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-5-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-8-ил]пиперазин-1-карбоксилат (стадия 1)

Соединение получали в соответствии с общей процедурой для фотоиндуцированного аминирования, катализируемого никелем, с применением 8-бром-3-(трет-бутил)-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она (80,0 мг, 0,180 ммоль) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (50,03 мг, 0,270 ммоль). Неочищенное вещество очищали с помощью RP-колоночной хроматографии с элюированием вода + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA, с градиентом от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, выход 35%).

3-(трет-Бутил)-6-(4-хлорбензил)-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он (стадия 2)

Добавляли TFA (0,1 мл) в перемешиваемый раствор трет-бутил-4-(3-(трет-бутил)-6-(4-хлорбензил)-5-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-8-ил)пиперазин-1-карбоксилата (35 мг, 0,060 ммоль) в DCM (0,900 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси при к. т. и ее перемешивали в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и неочищенное вещество очищали с помощью RP-колоночной хроматографии, с градиентом элюирования вода + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-коричневого порошка (19 мг, выход: 66%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 452,46

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + TFA) δ ppm 8,91 (br s, 2H), 8,49 (br s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,08 (br s, 1H), 5,55 (br s, 2H), 3,50-3,58 (m, 4H), 3,24 (br s, 4H), 1,55 (br s, 9H).

Пример 182

[0354] 2-(трет-Бутил)-6-(4-хлорбензил)-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6H)-он

Во время конечной стадии очистки с помощью колоночной хроматографии соединения из примера 181 также выделяли соединение из примера 182 в виде белого порошка (16 мг, выход: 31%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 452,31

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (br s, 2H), 8,49 (d, 1H), 7,36-7,45 (m, 4H), 7,10 (d, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,55-3,70 (m, 4H), 3,15-3,34 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Пример 183

[0355] 3-(трет-Бутил)-6-(4-хлорбензил)-8-(3-метоксипирролидин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он

Соединение получали в соответствии с общей процедурой для фотоиндуцированного аминирования, катализируемого никелем, с применением 8-бром-3-(трет-бутил)-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она (70 мг, 0,160 ммоль) и 3-метоксипирролидина (23,77 мг, 0,240 ммоль). Неочищенное вещество

очищали с помощью RP-колоночной хроматографии с градиентом элюирования вода + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (13,8 мг, выход 19%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 467,42

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, 1H), 7,37-7,53 (m, 4H), 5,57 (s, 2H), 4,12 (br s, 1H), 3,50 (br s, 3H), 3,32-3,44 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 1,98-2,22 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).

Пример 184

[0356] 3-(трет-Бутил)-6-(4-хлорбензил)-8-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

[0357] Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой для фотоиндуцированного аминирования, катализируемого никелем, с применением 8-бром-3-(трет-бутил)-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-она (20 мг, 0,04 ммоль) и тетрагидропиран-4-амина (7 мкл, 0,07 ммоль). Неочищенное вещество очищали с помощью RP-колоночной хроматографии с градиентом элюирования вода + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA от 8:2 до 1:1, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (4 мг, выход: 15%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 467,20

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,09-8,26 (m, 1H), 7,35-7,55 (m, 4H), 6,59 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,83 (br d, 2H), 3,53-3,69 (m, 1H), 3,24-3,45 (m, 2H), 1,52-1,66 (m, 11H), 1,12-1,42 (m, 2H).

Пример 185

[0358] 3-трет-Бутил-6-[(5-метилтиофен-2-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей процедурой в течение фотоиндуцированного аминирования, катализируемого никелем, с применением 8-бром-3-(трет-бутил)-6-((5-метилтиофен-2-ил)метил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-она 478-100 (60 мг, 0,132 ммоль) в качестве

исходного материала. Неочищенное вещество очищали с помощью RP-колоночной хроматографии с градиентом элюирования вода + 0,1% TFA/ACN + 0,1% TFA от 8:2 до 4:6, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (19 мг, выход: 32%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 439,19

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,70-3,88 (m, 4H), 3,37-3,48 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 1,57 (s, 9H).

[0359] Соединения из примеров 186-188, проиллюстрированные в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной в альтернативном пути синтеза для примера 96 (через реакцию Бухвальда на конечной стадии), с заменой (4-метоксифенил)метанамина на (4-хлорфенил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 1, 2,2-диметилпропанидразида на подходящий гидразид (синтезированный в соответствии с раскрытой в литературе процедурой или приобретенный у доступных продавцов) на стадии 4 и морфолина на подходящий амин на стадии 5. Указанное значение выхода относится к конечной стадии.

Пример 186

[0360] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Бледно-желтое твердое вещество. Выход: 15%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 495,20

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,47 (d, 1H) 7,51-7,59 (m, 2H) 7,41-7,50 (m, 2H) 7,07 (d, 1H) 5,56 (s, 2H) 3,93 (dd, 2H) 3,77-3,86 (m, 4H) 3,33-3,48 (m, 6H) 3,26 (d, 2H) 2,19-2,34 (m, 1H) 1,69-1,80 (m, 2H) 1,34-1,50 (m, 2H).

Пример 187

[0361] 8-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-6-(4-хлорбензил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Бледно-желтое твердое вещество. Выход: 9%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 480,24

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,45 (d, 1H) 7,35-7,50 (m, 4H) 7,03 (d, 1H) 5,57 (s, 2H) 3,52-3,65 (m, 4H) 3,34-3,48 (m, 4H) 3,18 (spt, 1H) 2,05 (s, 3H) 1,38 (d, 6H).

Пример 188

[0362] 6-(4-Хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)метил]пиридо[2,3-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

Бледно-желтое твердое вещество. Выход 19%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 511,21

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (d, 1H) 7,31-7,50 (m, 4H) 7,01 (d, 1H) 5,50 (s, 2H) 5,08 (s, 2H) 3,76-3,90 (m, 3H) 3,69-3,75 (m, 4H) 3,25-3,42 (m, 6H) 1,82-1,98 (m, 2H) 1,39-1,57 (m, 2H).

Пример 189

[0363] 3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-e][1,2,4]триазоло[4,3-c]пиримидин-5(6H)-он

6-Хлор-4-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридин-3-карбонитрил (стадия 1)

В раствор 4,6-дихлорпиридин-3-карбонитрила (5,78 ммоль, 1000 мг) в MeCN (20 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (8,68 ммоль, 1189,4 мг, 1,13 мл) и смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч., при этом образовывался белый осадок. После охлаждения при комнатной температуре добавляли воду и EtAcO, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования этилацетат/петролейный эфир от 0:100 до 30:70. Получали 513 мг требуемого продукта в виде белого порошка (выход 32%).

4-[(4-метоксифенил)метиламино]-6-морфолинопиридин-3-карбонитрил (стадия 2)

В раствор 6-хлор-4-[(4-метоксифенил)метиламино]пиридин-3-карбонитрила (1,87 ммоль, 513 мг) в NMP (10 мл) в сосуде для микроволновой обработки добавляли

морфолин (2,81 ммоль, 244,9 мг, 0,245 мл) и смесь перемешивали при 130°C в условиях микроволнового излучения в течение 2 ч. (с добавлением 1 эквивалента морфолина через 1 ч.). После охлаждения при комнатной температуре добавляли воду и EtOAc и две фазы разделяли. Затем воду экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования этилацетат/петролейный эфир от 20:80 до 50:50. Получали 500 мг требуемого продукта в виде белого порошка (выход 82%).

4-[(4-Метоксифенил)метиламино]-6-морфолинопиридин-3-карбоксамид (стадия 3)

В охлажденный на ледяной бане раствор 4-[(4-метоксифенил)метиламино]-6-морфолинопиридин-3-карбонитрила (0,669 ммоль, 217 мг) в DMSO (5 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (0,401 ммоль, 0,4014 мл, 1 моль/л) с последующим добавлением 30% раствора пероксида водорода (0,803 ммоль, 0,082 мл, 91,01 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляли воду и EtOAc, две фазы разделяли, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали. Собирали 190 мг требуемого продукта в виде грязно-белого порошка и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (выход 82%).

1-[(4-Метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-дион (стадия 4)

В раствор 4-[(4-метоксифенил)метиламино]-6-морфолинопиридин-3-карбоксамид (0,730 ммоль, 250 мг) в DMF (10 мл, 100 масс. %) добавляли гидрид натрия (4,381 ммоль, 175,2 мг, 60 масс. %) с последующим добавлением ди(имидазол-1-ил)метанона (4,381 ммоль, 710,4 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли уксусную кислоту до достижения pH=3-4, затем добавляли воду, и образовывался белый осадок. После фильтрации собирали 220 мг требуемого продукта в виде белого порошка (выход = 81%).

4-Хлор-1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[4,3-d]пиримидин-2-он (стадия 5)

Суспендировали 1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[4,3-d]пиримидин-2,4-дион (0,271 ммоль, 100 мг) в этилдиизопропиламин (0,814 ммоль, 0,139 мл, 105,2 мг) в

атмосфере азота и добавляли по каплям POCl_3 (38 ммоль, 3,49 мл, 5827 мг) и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, POCl_3 выпаривали при пониженном давлении и остаток промывали 1,4-диоксаном (3 раза). Собирали 104 мг требуемого продукта в виде неочищенного вещества (темного масла) и применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки (выход 99%).

3-трет-Бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-
e][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-он (стадия 6)

Перемешивали раствор 4-хлор-1-[(4-метоксифенил)метил]-7-морфолинопиридо[4,3-d]пиримидин-2-она (0,269 ммоль, 104 мг) и 2,2-диметилпропангидразида (0,403 ммоль, 47 мг) в 1,4-диоксане (3 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения при комнатной температуре добавляли воду и EtOAc и две фазы разделяли. Воду экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенный остаток растворяли в сухом тетрагидрофуране (5 мл, 100 масс. %) и добавляли реагент Берджесса (0,864 ммоль, 0,206 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, воду экстрагировали с помощью EtOAc, и объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с градиентом элюирования этилацетат/петролейный эфир от 50:50 до 100:0. Получали 20 мг соединения из примера 189.

Белый порошок. Выход: 16%.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,15$

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ ppm 8,94 (s, 1H) 7,34 (d, 2H) 6,86-6,96 (m, 2H) 6,54 (s, 1H) 5,41 (s, 2H) 3,72 (s, 3H) 3,64-3,71 (m, 4H) 3,50-3,58 (m, 4H) 1,55 (s, 9H).

[0364] Соединение из примера 190, проиллюстрированной в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения 189, но с заменой 2,2-диметилпропангидразида на 1-метилциклопропанкарбогидрид (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 6.

Пример 190

[0365] 6-(4-Метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Порошок светло-желтого цвета. Выход: 25%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 447,29

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 8,90 (s, 1H) 7,37 (d, 2H) 6,85-6,94 (m, 2H) 6,52 (s, 1H) 5,40 (s, 2H) 3,72 (s, 3H) 3,63-3,70 (m, 4H) 3,49-3,56 (m, 4H) 1,48 (s, 3H) 1,14-1,19 (m, 2H) 0,79-0,87 (m, 2H).

[0366] Соединение из примера 191, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения 180, но с заменой (4-метоксифенил)метанамина на (4-хлорфенил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 1.

Пример 191

[0367] 3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6Н)-он

Соединение из примера 192, проиллюстрированное в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной для соединения в примере 189, с заменой (4-метоксифенил)метанамина на (4-хлорфенил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 1.

Пример 192

[0368] 3-трет-Бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-он

Порошок светло-желтого цвета. Выход: 23%.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 452,95

[0369] Соединения из примеров 193-194, проиллюстрированные в таблице 5, получали в соответствии с процедурой, описанной в примере 1, с заменой (4-

метоксифенил)метанамина на (3,5-диметоксифенил)метанамин (приобретенный у доступных продавцов) на стадии 2 и с заменой 3-метилбутан-1,2-диамин-HCl на 4,4-диметилпентан-1,2-диамин (от доступных продавцов) на стадии 3. Указанные значения выхода относятся к конечной стадии.

Пример 193

[0370] 6-(3,5-Диметоксибензил)-2-(2,2-диметилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

и

Пример 194

6-(3,5-Диметоксибензил)-3-(2,2-диметилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-он

Первым элюировали: соединение из примера 194. Грязно-белое твердое вещество (выход: 25%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 494,28

¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃) δ ppm 8,11 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,40 (br s, 1H), 5,13 (br s, 2H), 4,25-4,36 (m, 1H), 4,08-4,23 (m, 1H), 3,75 (s, 10H), 3,53 (br t, 1H), 3,13-3,25 (m, 4H), 1,83 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,05 (s, 9H).

Вторым элюировали: соединение из примера 195. Бледно-желтое твердое вещество (выход: 13%).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 494,28

¹H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил-d₃ + TFA) δ ppm 9,63 (br s, 22H), 8,33 (d, 1H), 6,59-6,68 (m, 1H), 6,43-6,50 (m, 3H), 5,15-5,39 (m, 2H), 4,83-5,01 (m, 1H), 4,24-4,40 (m, 1H), 3,84-3,99 (m, 1H), 3,74-3,80 (m, 10H), 3,43-3,52 (m, 4H), 2,13-2,38 (m, 1H), 1,97 (m, 5H), 1,62-1,85 (m, 1H), 1,05 (s, 9H).

Биологический Анализ. Измерение уровней флуоресценции кальция

[0371] Анализ для пуринаргического P2X₃-рецептора человека адаптировали для инструментов внутреннего скрининга с использованием FLEXSTATION в качестве считывающего устройства и фотобелка в качестве люминесцентного считываемого индикатора. Анализ включает клетки CHO-K1, в результате рекомбинации совместно экспрессирующие рецептор P2rx3 человека и Ca²⁺-чувствительный фотобелок. Клетки поддерживают в смеси DMEM F-12 (1:1) (номер по каталогу LONZA BE04-687F/U1), дополненной 9 мл 100 мМ пирувата натрия (номер по каталогу LONZA BE13-115E), 29 мл 7,5% бикарбоната натрия (номер по каталогу LONZA: BE17-613E), 5,5 мл 1 М Нерес (номер по каталогу LONZA BE17-737E), 5 мл 100X пенициллина/стрептомицина (номер по каталогу LONZA DE17-602E) и 50 мл фетальной бычьей сыворотки (номер по каталогу Sigma F7524), 1 мг/мл G418 (номер по каталогу Sigma G8168) и 5 мкг/мл пурамицина (номер по каталогу Sigma P9620). Стандартные условия культивирования включают высевание в колбу P75 дважды в неделю, с восстановлением приблизительно 20×10⁶ клеток, что соответствует приблизительно 80% конфлюэнтности. Клетки высевали в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном при плотности в 40000 клеток/лунка в буфере Тироде (стандартный буфер Тироде: приготовленный самостоятельно, 130 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 5 мМ NaHCO₃, 1 мМ MgCl₂, 20 мМ HEPES, pH 7,4). Через 24 ч. культуральную среду заменяли на 200 мкл/лунка целентеразина в буфере Тироде (целентеразин: от BIOSYNTH (номер по каталогу C-7001). Получали 10 мМ исходный раствор в DMSO и глутатионе и хранили при -20°C). Планшеты инкубировали в течение 4 часов при 37°C и вносили по 10 мкл/лунка тестируемых соединений в концентрации 25X в буфере Тироде. Через 4 минуты проводили второе введение 50 мкл/лунка 5X α,β-Met-ATP в буфере Тироде (α,β-Met-ATP: от Tocris (номер по каталогу 3209), при концентрации 100 мМ растворяли в воде и хранили в аликвотах при -20°C) и сигнал испускаемой люминесценции записывали с помощью FLEXSTATION III (Molecular Devices). Тестируемые соединения демонстрировали антагонизм в отношении рецептора P2X₃ человека при концентрации от 1 нМ до 10 мкМ. Соединения из примера 96 и примера 102 продемонстрировали ингибирование при 20,7 и 25,5 нМ соответственно.

[0372] Выбранные антагонисты рецепторов P2X₃ человека, описанные с помощью IC₅₀ (нМ) для некоторых соединений, представляющих интерес, полученных в соответствии с настоящим изобретением, показаны ниже в таблицах 6-9.

Таблица 6. Активность выбранных соединений по настоящему изобретению в качестве антагониста рецептора P2X₃ человека

Соединение	<i>h</i>-P2X₃ IC₅₀, нМ
1	5216,0
2	1191,0
3	1155,0
4	178,0
5	278,4
6	503,7
7	1643,0
8	636,4
9	74,3
10	241,0
11	357,6
12	427,9
13	1258,0
14	171,9
15	1425,5
16	2233,5
17	690,0
18	300,9

19	5509,5
20	1138,0
21	7193,0
22	142,8
23	506,2
24	515,2
25	388,9
26	468,8
28	375,0
29	367,9
30	350,2
31	228,5
32	123,8
33	219,2
34	408,1
35	793,3
36	245,3
37	677,7
38	2037,5
39	5141,0
40	1047,9
41	3318,5
42	188,6
43	111,8
44	491,0
45	200,5
46	126,8
47	199,0
49	871,7
50	280,1
51	731,0
52	1252,0
53	2068,0
54	1696,0
55	2439,5
56	345,1
57	3285,0
58	9201,0
60	1095,5
61	1076,8
62	720,3
63	298,7
64	108,6
65	1788,5
66	2281,0
67	217,7
68	108,9
69	98,3

Таблица 7. Активность выбранных соединений по настоящему изобретению в качестве антагониста рецептора P2X₃ человека

Пример	<i>h</i> -P2X ₃ IC₅₀, нМ
70	138,9
72	1386,0
73	917,3
74	416,4
75	3506,0
76	381,1
77	238,9
78	631,0
79	53,7
80	1534,0
81	268,6
82	332,4
83	292,5
84	259,1
85	1304,0
87	443,9
88	53,6
89	574,9
90	332,0
91	507,4
92	801,5
93	1009,0
94	8262,0
95	2985,0
96	20,7
97	393,7
98	897,0
99	121,5
100	153,1
101	2442,0
102	25,5
103	810,5
104	734,1
105	655,4
106	40,6
107	1316,7
108	175,4
109	203,4
110	256,6

Таблица 8. Активность выбранных соединений по настоящему изобретению в качестве антагониста рецептора P2X₃ человека

Пример	<i>h</i> -P2X ₃ IC₅₀, нМ
111	101,7
112	1438,5
115	436,6
116	468,6
117	197,4
118	1055,0
119	1214,0
120	543,6
121	1151,0
122	1813,5
123	246,2
124	2817,5
125	538,0
126	20,6
127	147,1
128	575,5
132	19,1
133	216,8
136	1788,0
137	234,4
138	3344
139	379,0
140	309,1

Таблица 9. Активность выбранных соединений по настоящему изобретению в качестве антагониста рецептора P2X₃ человека

Пример	<i>h</i> -P2X ₃ IC₅₀, нМ
143	2255
144	2483
145	1783
147	2441
151	937,7
154	1046,4
155	2170,5
156	607,8
157	495,2
161	4294,0
163	277,5
164	188,0

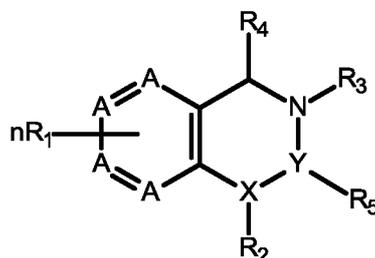
165	701,9
168	1394,8
171	699,7
173	2,59
174	78,5
176	2569,2
186	289,0
188	527,7

Статистический анализ

Кривые ингибирования для тестируемых соединений в отношении клонированного рецептора P2X₃ определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа с применением программного обеспечения Prism 4.0 (Graphpad, Сан-Диего, Калифорния). Значения IC₅₀ и значения углового коэффициента псевдо-уравнения Хилла оценивались с помощью программы.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



формула I,

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид, или фармацевтически приемлемая соль, или их комбинации, где:

каждый A независимо представляет собой атом, выбранный из C, N, S или O;

X и Y выбраны из атомов C и N, где звено X-Y представляет собой либо группу N-C, либо группу C=N соответственно;

каждый R₁ независимо представляет собой водород, атом галогена или необязательно замещенную гидроксильную, карбонильную, карбоксильную, амино-, амидо-, C₁-C₆алкильную или C₁-C₆алкоксигруппу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C₆-C₁₄арильную группу или необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C₁-C₁₃гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

R₂ отсутствует или представляет собой водород или необязательно замещенную C₁-C₆алкильную группу, C₁-C₆алкоксигруппу, C₄-C₁₄арилалкильную группу, C₄-C₁₄гетероарилалкильную группу, C₃-C₇циклоалкильную группу, моно-, би- или трициклическую C₆-C₁₄арильную группу или моно-, би- или трициклическую C₁-C₁₃гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S;

группы R₃ и R₄ или, в качестве альтернативы, группы R₃ и R₅ соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, где атомы выбраны из N, O и S, необязательно замещенного одной

или более группами nR_6 , при условии, что остальная часть R_4 или R_5 , не соединенная с группой R_3 с образованием гетероциклического кольца, отсутствует или представляет собой атом, независимо выбранный из N, O или S, присоединенный посредством двойной связи непосредственно к кольцу, содержащему X-Y;

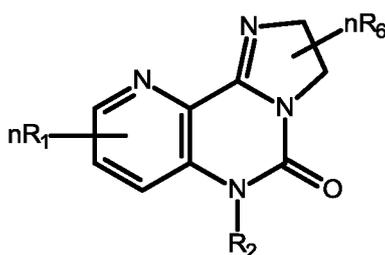
каждый R_6 независимо представляет собой водород, атом галогена, выбранный из F, Cl, Br или I; или необязательно замещенную карбонильную, оксо-, C_1 - C_6 алкильную, C_1 - C_6 алкокси- или C_3 - C_7 циклоалкильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C_6 - C_{14} арильную группу или необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C_1 - C_{13} гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S, или, в качестве альтернативы, две группы R_6 соединены друг с другом с образованием группы формулы $-(Z)_p$ -, где p представляет собой целое число от 3 до 5, и каждый Z независимо представляет собой атом кислорода или необязательно замещенную метиленовую группу, при условии, что ни один из двух смежных фрагментов Y не представляет собой атомы кислорода; и

n представляет собой целое число, независимо выбранное из 0-3.

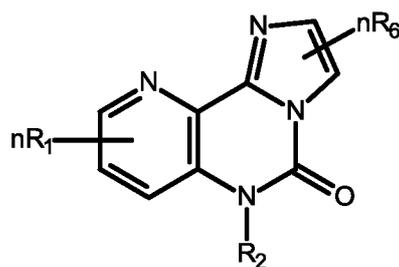
2. Соединение по п. 1, где необязательные заместители независимо выбраны из группы, состоящей из атомов галогена, C_1 - C_6 алкильных, C_1 - C_6 алкокси-, гидрокси-, меркапто-, нитро-, циано-, оксо-, галоген- (C_1-C_6) алкильных, галоген- (C_1-C_6) алкокси-, C_1 - C_6 алкилтио-, C_1 - C_6 алкилсульфонильных, C_1 - C_6 алкилкарбонильных, сульфоамидных, C_1 - C_6 алкилсульфоамидных, ди (C_1-C_6) алкилсульфоамидных, (C_1-C_6) алкоксикарбонильных и (C_1-C_6) алкилкарбонил- (C_1-C_6) алкильных групп и из групп формул $-NR^*R^*$, $-C(=O)-NR^*R^*$, $-D$, $-O-D$, $-C(=O)-D$, $-(CH_2)_q-D$, $-NR^{**}-D$, $-C(=O)-NR^{**}-D$, $-NR^{**}C(=O)-D$ и $-O-C(=O)-D$, где каждый R^* независимо представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную, C_1 - C_6 алкокси-, C_1 - C_6 алкилкарбонильную, фенильную или бензильную группу, R^{**} представляет собой атом водорода или C_1 - C_6 алкильную группу, q представляет собой целое число от 1 до 6, и D представляет собой фенильную группу или C_1 - C_8 гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; C_1 - C_6 циклоалкильную группу; при этом каждая группа D дополнительно необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, гидроксидной, циано-, нитро- и C_1 - C_6 алкильной, предпочтительно где необязательные заместители выбраны из групп, состоящих из атомов галогена и C_1 - C_6 алкильных групп.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где группа X-Y представляет собой группу N-C, группы R₃ и R₄ соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота, необязательно замещенного одной или более группами nR₆, и R₅ представляет собой карбонильную группу.
4. Соединение по п. 1 или п. 2, где группа X-Y представляет собой группу N-C, группы R₃ и R₅ соединены друг с другом с образованием пятичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота, необязательно замещенного одной или более группами nR₆, и R₄ представляет собой карбонильную группу.
5. Соединение по п. 1 или п. 2, где группа X-Y представляет собой группу C=N, группы R₃ и R₄ соединены друг с другом с образованием пяти- или шестичленного гетероциклического кольца, содержащего от 2 до 3 гетероатомов, представляющих собой атомы азота, необязательно замещенного одной или более группами nR₆, и R₅ отсутствует.
6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R₁ выбран из группы, включающей H, Br, гидроксильную, карбоксильную, метоксильную, метоксиэтиламино-, 2-гидроксиэтиламино-, третичный бутоксикарбонильную, 2-гидроксиэтиламинокарбонильную, необязательно замещенный фрагмент азетидинила, морфолинила, оксетанила, пиперазинила, пиперидинила, пиранила или пирролидинила или его производное или необязательно замещенную спиро-конденсированную би- или трициклическую C₁-C₁₃гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O или S.
7. Соединение по п. 6, где R₁ выбран из группы, включающей 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил, 3-метоксиметилазетидин-1-ил, 3-метоксипирролидин-1-ил, 4-ацетилпиперазин-1-ил, 4-аминопиперидин-1-ил, 4-гидроксипиперидин-1-ил, 4-гидроксипиперидин-1-илкарбонильный, 4-метоксипиперидин-1-ил, 4-морфолинил-, диметиламинопиперидин-1-ил-, гидроксиметилпиперидин-1-ил-, морфолин-4-илкарбонильный, тетрагидро-2H-пиран-4-иламино или тетрагидро-2H-пиран-4-иламинокарбонильный.

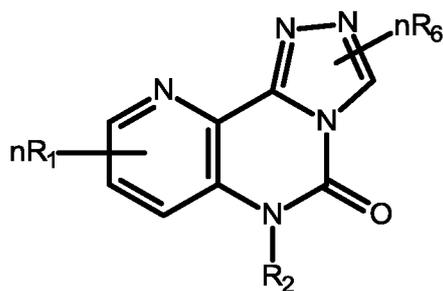
8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_2 представляет собой атом водорода или необязательно замещенную бензильную группу или ее производное.
9. Соединение по п. 8, где R_2 представляет собой атом водорода или выбран из группы, включающей 3,5-диметоксибензил, 4-метоксибензил, 4-метилбензил, 4-хлорбензил или 4-хлор-2,6-дифторбензил.
10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R_6 выбран из группы, включающей фенил, (1-фенил)этил, 1-этил-1H-пиразол-3-ил, 1-этил-1H-пиразол-5-ил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил, (тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)метил, (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил, 3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил, 2-гидроксипиридин-3-ил, 2-метилпиридин-3-ил, морфолин-4-илкарбонил, пиридин-3-илметил, оксо, метил, этил, изопропил, третичный бутил, метилпропил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил, 2,2,2-трифторэтил, метоксиметил, метоксиэтил, (пропан-2-илокси)метил, третичный бутоксиметил, проп-1-ен-2-ил, пропан-2-илацетамид, циклопропил, циклобутил, циклогексил, 1-метилциклопропил.
11. Соединение по п. 1, где $-(Z_p)-$ представляет собой группу, выбранную из $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-CH_2-$ или $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$.
12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где соединение имеет структуру в соответствии с одной следующих формул 1a – 1g:



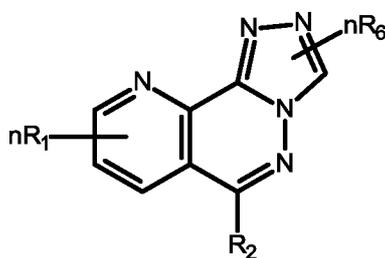
формула 1a;



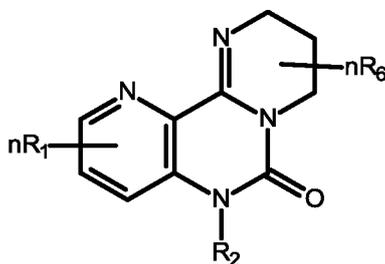
формула 1b;



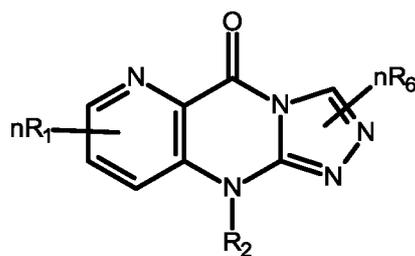
формула 1c;



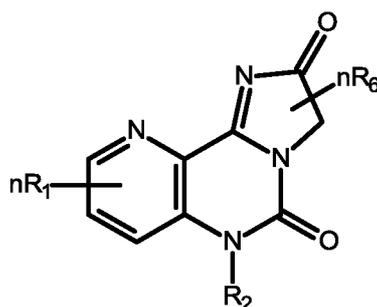
формула 1d;



формула 1e;



формула 1f или



формула 1g,

где группы R_1 , R_2 , R_6 и n определены в п. 1.

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

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2-метил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-циклопропил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-(метоксиметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-циклопропил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(метоксиметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

8-[4-(гидроксиметил)пиперидин-1-ил]-6-(4-метоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

8-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-6-(4-метоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-циклогексил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

3-циклогексил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-циклогексил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-циклогексил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-этил-6-(4-метоксибензил)-8-[(3г)-3-метоксипирролидин-1-ил]-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-циклобутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-(2,2-диметилпропил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-этил-6-(4-метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,4'-пиран]-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,2',3',5',6,6'-гексагидро-5h-спиро[имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-3,4'-пиран]-5-она;

8-(4-аминопиперидин-1-ил)-6-(3,5-диметоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-циклогексил-6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

3-циклогексил-6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-фенил-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-гидрокси-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2-(пропан-2-ил)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-этил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-этил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

3-этил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(морфолин-4-илкарбонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(морфолин-4-илкарбонил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

2-(трет-бутоксиметил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-н-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоксамид;

6-(3,5-диметоксибензил)-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-2,3,5,6-тетрагидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоновой кислоты;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-илкарбонил)-2-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-(циклогексилметил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-(3-метилбутил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(3-метилбутил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-диона;

6-(4-метоксибензил)-2-(2-метоксиэтил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-3-(2-метоксиэтил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

3-(трет-бутоксиметил)-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-диона;

3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-диона;

6-(3,5-диметоксибензил)-2,3-диметил-8-{{(оксетан-3-ил)метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метилбензил)-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-(2-метилпропил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлор-2,6-дифторбензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2-этил-3-метил-8-{{(оксетан-3-ил)метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-этил-2-метил-8-{{(оксетан-3-ил)метил}амино}имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-[4-(гидроксиацетил)пиперазин-1-ил]-2-(2-метилпропил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2,3-диметил-8-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-8-[(оксетан-3-илметил)амино]-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

8-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-2,3-диметилимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

5-(3,5-диметоксибензил)-8,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)имидазо[1,2-с]птеридин-6(5h)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(4-метоксипиперидин-1-ил)-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-метил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-3-метил-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-[(4-гидроксипиперидин-1-ил)карбонил]-3-метил-2-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-н-(2-гидроксиэтил)-3-метил-5-оксо-2-(пропан-2-ил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-8-карбоксамид;

3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)метил]пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пиридин-3-илметил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

2-[6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-5-оксо-5,6-дигидропиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-3-ил]-н-(пропан-2-ил)ацетамида;

6-(4-метоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-[(2-гидроксипиридин-3-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-[(2-метилпиридин-3-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(1-этил-1h-пиразол-5-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(1-этил-1h-пиразол-3-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-3-(3,5-диметил-1,2-оксазол-4-ил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

8-бром-3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

н-(2-метоксиэтил)-3-метил-6-(4-метилбензил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-8-амина;

3-метил-6-(4-метилбензил)-н-(оксетан-3-илметил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-8-амина;

6-(4-метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

6-(3,5-диметоксибензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

6-(4-метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

6-(3,5-диметоксибензил)-н-(2-метоксиэтил)-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазин-8-амина;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(пропан-2-илокси)метил]пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(проп-1-ен-2-ил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

6-(3,5-диметоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-д][1,2,4]триазоло[4,3-в]пиридазина;

3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-метоксибензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-хлорбензил)-8-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-3-(2-метилпропил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-хлорбензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-метоксибензил)-8-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

(4-хлорфенил)-{8-(морфолин-4-ил)-3-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил} метанола;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

6-(4-хлорбензил)-3-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

(4-метоксифенил)-[8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил]метанола;

(4-хлорфенил)-{8-(морфолин-4-ил)-3-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил]пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазин-6-ил} метанола;

3-(циклогексилметил)-6-(4-метилбензил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

3-(циклогексилметил)-6-(4-метилбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-d][1,2,4]триазоло[4,3-b]пиридазина;

трет-бутил-н-[1-[5-трет-бутил-8-(4-хлорбензил)-3,4,6,7,13-пентаазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(9),2,4,7,10,12-гексаен-11-ил]-4-пиперидил]карбамата;

1-[5-трет-бутил-8-(4-хлорбензил)-3,4,6,7,13-пентаазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(9),2,4,7,10,12-гексаен-11-ил]пиперидин-4-амин;

1-[5-трет-бутил-8-(4-хлорбензил)-3,4,6,7,13-пентаазатрицикло[7.4.0.02,6]тридека-1(9),2,4,7,10,12-гексаен-11-ил]пиперидин-4-ола;

9,9-диметил-5-(4-метилбензил)-3-[[оксетан-3-ил]метил]амино}-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

3-бром-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(4-хлорбензил)-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(3,5-диметоксибензил)-3-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(3,5-диметоксибензил)-9-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

3-бром-5-(3,5-диметоксибензил)-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(3,5-диметоксибензил)-9,9-диметил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

3-бром-5-(4-хлорбензил)-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(4-хлорбензил)-3-[3-(метоксиметил)азетидин-1-ил]-9,9-диметил-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(3,5-диметоксибензил)-10-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(3,5-диметоксибензил)-8-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

10-этил-5-(4-метоксибензил)-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

8-этил-5-(4-метоксибензил)-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(4-хлорбензил)-10-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

5-(4-хлорбензил)-8-этил-3-(морфолин-4-ил)-5,8,9,10-тетрагидро-6Н-пиридо[2,3-е]пиримидо[1,2-с]пиримидин-6-она;

6-(4-метоксибензил)-2-(2-метилпропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-она;

2-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-9-метокси-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-морфолино-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-морфолино-3-(2,2,2-трифторэтил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2,2-диметил-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-диона;

6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(пропан-2-ил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-диона;

3-трет-бутил-8-(диэтиламино)-6-(4-метоксибензил)имидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-2,5(3Н,6Н)-диона;

6-(4-хлорбензил)-9-метокси-3-(1-метилциклопропил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-9-метокси-6-(4-метоксибензил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-9-метоксипиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

9-метокси-6-(4-метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

9-метокси-6-(4-метоксибензил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиримидо[4,5-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-2-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-6-[(5-хлорпиридин-2-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

2-трет-бутил-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-она;

8-амино-3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-8-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-6-(4-метоксибензил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

9-трет-бутил-5-(4-хлорбензил)-3-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[1',5':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-6(5h)-она;

8-(4-аминопиперидин-1-ил)-3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

2-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(пиперазин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[1,5-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-(трет-бутил)-6-(4-хлорбензил)-8-(3-метоксипирролидин-1-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

3-трет-бутил-6-[(5-метилтиофен-2-ил)метил]-8-(морфолин-4-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

8-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-6-(4-хлорбензил)-3-(пропан-2-ил)пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6Н)-она;

6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)-3-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илокси)метил]пиридо[2,3-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она;

3-трет-бутил-6-(4-метоксибензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она;

6-(4-метоксибензил)-3-(1-метилциклопропил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она;

3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)[1,2,4]триазоло[4',3':1,6]пиримидо[5,4-с]пиридазин-5(6H)-она;

3-трет-бутил-6-(4-хлорбензил)-8-(морфолин-4-ил)пиридо[3,4-е][1,2,4]триазоло[4,3-с]пиримидин-5(6H)-она;

6-(3,5-диметоксибензил)-2-(2,2-диметилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она и

6-(3,5-диметоксибензил)-3-(2,2-диметилпропил)-8-(морфолин-4-ил)-2,6-дигидроимидазо[1,2-с]пиридо[2,3-е]пиримидин-5(3H)-она.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-12 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

15. Соединение для применения в лечении или предупреждении боли, хронической боли и боли при раке, привыкания и толерантности к анальгетикам, респираторных нарушений и дисфункций, выбранных из астмы, кашля, COPD и рефрактерного хронического кашля, заболеваний органов мочеполовой системы, выбранных из гиперактивности мочевого пузыря, недержания мочи, болевого синдрома мочевого пузыря, дизурии и эндометриоза, сердечно-сосудистых нарушений, выбранных из синдрома раздраженного кишечника, (IBS) и синдрома жжения во рту (BMS), связанного с мигренями и зудом, заболеваний и нарушений висцеральных органов, характеризующихся вовлечением рецепторов P_2X_3 и $P_2X_{2/3}$, предусматривающего введение нуждающемуся в лечении субъекту эффективного количества фармацевтической композиции по п. 14.