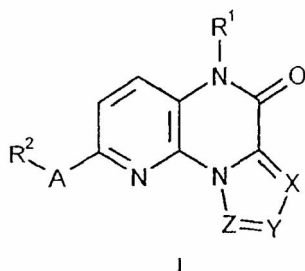


Область техники, к которой относится изобретение. Изобретение относится к новым соединениям с формулой



где A соответствует CH₂, NR³ или O; X, Y и Z соответствуют N или CR⁴, причем по крайней мере один из X, Y, и Z должен быть N.

R¹ представляет собой H (только, когда A соответствует NR³); а также C₁-C₁₀-алкил (включая разветвленные), могут быть с одним или несколькими заместителями: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино-, замещенные аминогруппы, в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-2); C₁-C₁₀-алкенил- (включая разветвленные); в качестве заместителей могут содержать одну или несколько групп: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино-, замещенные аминогруппы, а также в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-2); C₁-C₁₀-алкинил- (включая разветвленные), а также в качестве заместителей могут содержать одну или несколько групп: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино-, замещенные аминогруппы, в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-2); C₅-C₇- циклоалкил-, в качестве заместителей может содержать одну или несколько групп: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино-, замещенные аминогруппы, а также в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-2).

R² представляет собой H; C₁-C₁₀-алкил- (включая разветвленные), в качестве заместителей может содержать одну или несколько групп: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино- или замещенные аминогруппы, а также в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-3); C₁-C₁₀-алкенил- (включая разветвленные), в качестве заместителей могут содержать одну или несколько групп: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино-, замещенные аминогруппы, в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-2); C₁-C₁₀-алкинил- (включая разветвленные), в качестве заместителей могут содержать одну или несколько групп: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино-, замещенные аминогруппы, в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-2); C₅-C₇-циклоалкил-, в качестве заместителей может содержать одну или несколько групп: гидроксигруппы, C₁-C₆-алкокси-, C₁-C₆-алкенилокси-, C₁-C₆-алкинилокси-, замещенный арил-, замещенный арилокси-, замещенный гетероарил-, замещенный гетероарилокси-, амино-, замещенные аминогруппы, а также в качестве заместителей могут быть галогены, NO₂, CN, C=OR⁵ или S(O)_nR⁶ (n = 0-2).

R³ представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

R⁴ соответствует H; C₁-C₆- разветвленному алкилу; галогену.

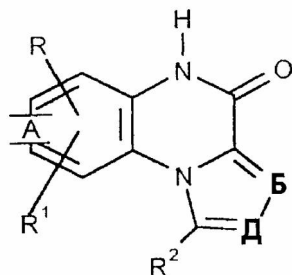
R⁵ представляет собой H; C₁-C₆- разветвленный алкил; фенил; OH; C₁-C₆- разветвленный алкокси-; замещенный арилокси-; замещенную аминогруппу.

R⁶ соответствует H; C₁-C₆-алкилу; замещенному арилу; OH; C₁-C₆-алкокси; замещенному арилокси, замещенной аминогруппе.

Изобретение относится к физиологически совместимым солям соединений формулы I, к способу получения соединений формулы I и их фармакологическому применению.

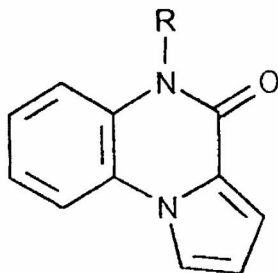
Уровень техники.

В европейском патенте 0 400 583 описаны имидахиноксалины и аза-аналоги с общей формулой



где A означает атом азота или CH, B и D - атом азота или CH или замещенный атом углерода и R, R¹ и R² - атомы водорода или различные органические заместители. Эти соединения обладают положительным инотропным пролонгированным действием.

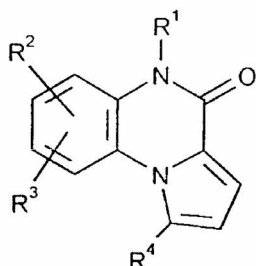
Из публикации (Indian Journal of Chemistry, 10. 1972, p.344-350) известен также способ получения соединений с формулой



$R = -(CH_2)_nNR^1R^2$

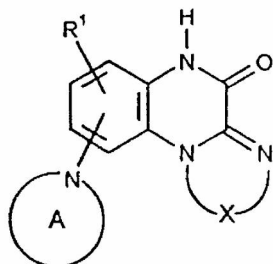
где R может соответствовать 3-диметиламинопропилу-(1), 2-морфолиноэтилу-(1), 2-пирролидиноэтилу-(1) или 2-диметиламиноэтилу. Фармакологическое действие этих соединений не приводится.

В европейском патенте 0 584 487 описаны 4,5-дигидро-4-оксо-пирроло [1,2-а]хиноксалин и аза-производные с общей формулой



где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой ряд органических заместителей. Эти соединения обладают антиаллергенным, антиастматическим, анксиолитическим, сосудорасширяющим и гипотензивным действием, а также положительным инотропным действием, причиной которого является селективное ингибирование фосфодиэстеразы-III (PDE-III).

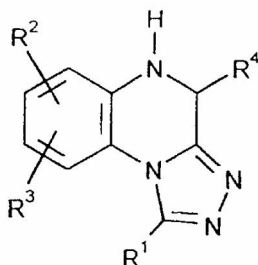
В патентной заявке WO(PCT) 93 20 077 описаны имидазохиноксалины с общей формулой



где A - 5-членный гетероцикл с двумя или тремя атомами азота в кольце, R^1-NO_2 или CF_3 , X - различные цепи вплоть до четырех звеньев, частично содержащие азот.

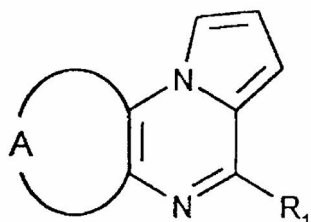
Эти соединения являются антагонистами глутамат-рецептора и обладают психотропным действием, а также антиишемической активностью.

В патентных заявках Японии JP 06 128 261 и JP 06 128 262 сообщается о способе получения соединений с общей формулой



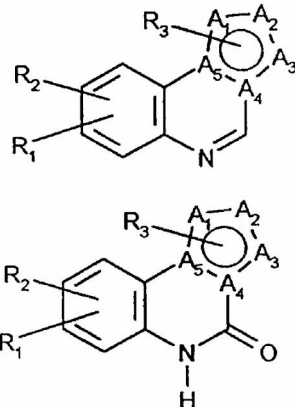
где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой различные органические заместители. Данные о фармакологическом действии отсутствуют.

Из европейского патента 0 623 620 известен способ получения соединений с общей формулой



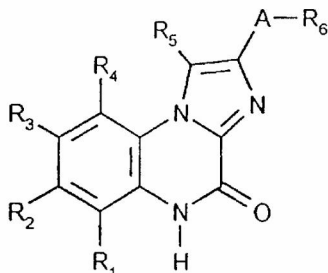
где A – анеллированные ароматические или гетероароматические циклические системы и R₁ – замещенные аминогруппы. Некоторые из этих соединений являются 5HT₃-агонистами.

В европейском патенте 0 518 530 приводится способ получения соединений с общими формулами



где R₁, R₂ и R₃ соответствуют различным органическим заместителям, A₁-A₅ – атомы углерода или азота, причем по крайней мере два из них – атомы азота. Эти соединения являются антагонистами рецепторов, возбуждаемых аминокислотами.

Из заявки DE 43 29 970 известно о способе получения соединений с общей формулой



где A означает насыщенные или ненасыщенные алкиленовые группы с 1-5 атомами углерода, R₁, R₂, R₃, R₄ и R₅ – различные органические заместители, R₆ – функциональная группа, содержащая карбонильную группу. Эти соединения являются антагонистами рецепторов, возбуждаемых аминокислотами.

Изобретение относится к патентуемым соединениям. Согласно изобретению новые соединения обладают фармакологическим действием и прежде всего высокой антиастматической и антиаллергенной активностью, в основе которой лежит селективное ингибирование фосфодиэстеразы PDE IV/V.

Целью изобретения является разработка способа получения новых соединений с ценными фармакологическими свойствами. Кроме того, изобретение относится к способам получения новых соединений и их применению.

Соединения формулы I, содержащие асимметричный атом углерода, как правило, образуют рацематы и могут быть разделены на оптически активные изомеры с помощью известных способов, например, с применением оптически активной кислоты. Возможно также использовать в качестве исходного материала оптически активное соединение, причем конечный продукт будет содержать соответствующие оптически активные соединения или диастереомеры. Таким образом, в изобретении описаны соединения формулы I, которые содержат асимметричный атом углерода, D-форму, L-форму и смесь D,L-форм, а также, в случае большего количества асимметричных атомов углерода, диастереомерные формы.

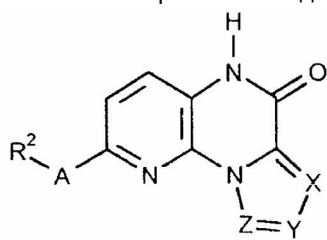
В зависимости от условий эксперимента и исходных материалов можно получить соединения формулы I как в свободной форме, так и в виде солей. Полученные соли могут быть переведены в свободные основания по известной методике, например, с использованием щелочи или ионообменной хроматографии, и в свободные кислоты с использованием органических и неорганических кислот.

Из полученных таким образом соединений формулы I путем их обработки неорганическими и органическими кислотами можно получить соответствующие соли, пригодные для составления лекарственных препаратов.

Согласно изобретению, патентуемые соединения пригодны для составления лекарственных форм. Фармацевтические формы могут содержать одно или несколько патентуемых соединений.

Для изготовления фармацевтических и лекарственных форм можно использовать общепринятые физиологически совместимые растворители, наполнители и вспомогательные материалы.

Согласно изобретению соединения формулы I получают из соединений формулы



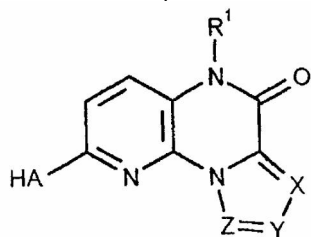
II

где X, Y, Z, A и R^2 представляют собой те же заместители, что и в формуле I, проводя реакцию замещения с $R^1\text{-Hal}$, где R^1 имеет те же значения, что и в формуле I, в присутствии органических и неорганических основных катализаторов.

Синтез можно проводить как без растворителя, так и с подходящим растворителем или диспергатором. В качестве растворителя или диспергатора, используют, например, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, мезитилен; низшие алифатические кетоны, такие как ацетон, метил этил кетон, диэтилкетон; эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; третичные амиды кислот, такие как диметилформамид, диметилацетамид, тетраметилмочевина, гексаметилфосфотриамид, N-метилпирролидон; галогенсодержащие углеводороды, такие как хлорбензол, дихлорбензол, четыреххлористый углерод; низшие спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол; смеси указанных растворителей, а также смеси с водой. Реакцию проводят, например, в интервале температур 20 - 200°C, предпочтительно в интервале 50 - 130°C. Компонент $R^1\text{-Hal}$ может содержать Cl, Br и J.

Реакцию проводят предпочтительно в присутствии акцепторов кислот: карбонатов щелочных металлов (карбонат натрия, карбонат калия), ацетатов щелочных металлов, гидроксидов щелочных металлов или третичных оснований (триэтиламин, пиридин). В качестве исходных веществ используют предпочтительно соединения формулы II в виде их металлических солей. Преимущественно используют соли щелочных металлов. Соли щелочных металлов получают, например, обработкой гидридами щелочных металлов, амидами щелочных металлов, алкоганатами щелочных металлов или щелочными металлами в растворителе (низший спирт, ароматический углеводород, третичные амиды кислот) или в водной щелочи (например, NaOH).

Согласно изобретению соединения формулы I получают также из веществ формулы



III

где A, X, Y, Z и R^1 представляют собой те же заместители, что и в формуле I, проводя реакцию замещения с $R^2\text{-Hal}$, где R^2 – те же заместители, что и формуле I, в присутствии органических и неорганических основных катализаторов.

Синтез можно проводить как без растворителя, так и с подходящим растворителем или диспергатором. В качестве растворителя или диспергатора, например, используют ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол, мезитилен; низшие алифатические кетоны, такие как ацетон, метилэтилкетон, диэтилкетон; эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан; сульфоксиды, такие как диметилсульфоксид; третичные амиды кислот, такие как диметилформамид, диметилацетамид, тетраметилмочевина, гексаметилфосфотриамид, N-метилпирролидон; галогенсодержащие углеводороды, такие как хлорбензол, дихлорбензол, четыреххлористый углерод; низшие спирты, такие как метанол, этанол, изопропанол; смеси указанных растворителей, а также смеси с водой. Реакцию проводят, например, в интервале температур 20 - 200°C, предпочтительно в интервале 50 - 130°C. Компонент $R^2\text{-Hal}$ может содержать Cl, Br и J.

Реакцию проводят предпочтительно в присутствии акцепторов кислот: карбонатов щелочных металлов (карбонат натрия, карбонат калия), ацетатов щелочных металлов, гидроксидов щелочных металлов или третичных аминов (триэтиламин, пиридин). В качестве исходных веществ используют предпочтительно соединения формулы III в виде их металлических солей. Преимущественно используют соли щелочных металлов. Соли щелочных металлов получают, например, обработкой гидридами щелочных металлов, амидами щелочных металлов, алкоганатами щелочных металлов или щелочными металлами в растворителе (низшие спирты, ароматические углеводороды, третичные амиды кислот) или в водной щелочи (например, NaOH).

Новые пиридо[3,2-e]пиазиноны переводят в соответствующие соли обработкой неорганическими и органическими кислотами в воде и в органических растворителях.

Согласно изобретению соединения формулы I и их соли обладают биологической активностью.

Согласно изобретению соединения обладают сильным ингибированием фосфодиэстеразы PDE IV и V и сильным действием на предварительно обработанные гистамином трахеи (морских свинок) *in vitro*, а также значительной активностью *in vivo* на спровоцированную астму, например, на поздней стадии астмы

(эозинофилии) у морских свинок.

Методики: Определение фосфодиэстеразной (PDE) активности

PDE активность определяют по известной методике (Thompson W.J.; Appleman M.M., Assay of cyclic nucleotide phosphodiesterase and resolution of multiple molecular forms of the enzyme. Adv. Cycl. Nucl. Res. 10. 69-92 (1979)), модифицированной Бауером (Bauer A.C.; Schwabe U., An improved assay of cyclic 3',5'-nucleotide phosphodiesterase with QAE Sephadex A-25. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 311 193-198 (1980)). Реакционная смесь содержит 40mM Трис-HCl (pH 7,4), 5mM MgCl₂, 0,5μM цАМФ или цГМФ, [³H]цАМФ или [³H]цГМФ (приблизительно 20 000имп./мин на одну пробу) и необходимые компоненты для повышения чувствительности по отношению к отдельным изоферментам (см.ниже). Конечный объем составляет 200 μл. Исследуемые соединения готовят в виде концентрированного (запасного) раствора в диметилсульфоксиде. Концентрация диметилсульфоксида в реакционной смеси не более 1% об. Такая концентрация диметилсульфоксида не влияет на определение PDE-активности. После предварительной инкубации реакционной смеси в течение 5мин при 37°C реакцию начинают, добавляя субстрат (цАМФ или цГМФ). Затем пробы инкубируют в течение 15мин при 37°C. Реакцию останавливают добавлением 50μл 0,2 N HCl. Пробы охлаждают во льду в течение 10 мин. После инкубации реакционной смеси с 25μг 5'-нуклеотидазы (Crotalus atrox) в течение 10 мин при 37°C пробы наносят на колонки с ОАЕ-сефадексом-A-25 (Есопог колонки, Bio-Rad). Колонки промывают 2мл 30тМ формиата аммония (pH 6,0). Радиоактивность полученных фракций определяют сцинтилляционным методом.

PDE-IV активность (цАМФ-специфичную) определяют по методу Шудта (Schudt C.; Winter S.; Forderkurz S.; Hatzelmann A.; Ulrich V., Influence of selective phosphodiesterase inhibitors on human neutrophil functions and levels of camp and Ca. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 344., 682-690 (1991)) с использованием цитозоля полиморфноядерных лейкоцитов человека. В качестве субстрата используют цАМФ. Активность PDE-III, наличие которой связано с возможным присутствием примесей тромбоцитов, полностью подавляют добавлением мотализона (1μM) – специфического ингибитора PDE-III.

PDE-V (цГМФ-специфичную) выделяют из тромбоцитов по методу (Schudt C.; Winder S.; Ukena D., Zardaverine as a selective inhibitor of phosphodiesterase isoenzymes. Biochem. Pharmacol. 42.. 153-162 (1991)). В качестве субстрата используют цГМФ.

Действие на трахеи, предварительно обработанные гистамином.

Морских свинок обескровливают под наркозом. Трахеи отделяют от окружающих тканей и разрезают на пять равных частей (длиной по крайней мере в 3 хрящевых кольца). Полученные части трахей подвешивают в ванне с питательной средой (Krebs-Henseleit). Величину сокращения кусочков трахей измеряют с помощью динамометра. Для уравнивания трахеи выдерживают в питательной среде в течение 15 мин после подвешивания. Затем при добавлении изопреналина (1x10⁻⁷ моль/л) получают трахеи в состоянии полного растяжения. Вслед за этим ванну промывают и добавляют раствор метахолина (10x10⁻⁵ моль/л), что приводит к максимальному сокращению трахей. После промывки ванны в раствор добавляют гистамин (1x10⁻⁴ моль/л). Через 10мин достигается максимум сокращения. Затем в ванну добавляют исследуемые соединения с увеличивающейся концентрацией и снижающую сокращение активность определяют в процентах по отношению к контрольному опыту (необработанные трахеи). Среднюю активность рассчитывают с помощью регрессионного анализа. С целью проверки функциональности органов, в конце опыта в ванну еще раз добавляют изопреналин (1x10⁻⁵ моль/л) и наблюдают способность трахей к растяжению.

Определение поздней стадии астмы (эозинофилии) у морских свинок.

Самцов морских свинок (250-300г, Pirbright white, Chads River Wiga) сенсибилизируют путем подкожной инъекции (s.c.) овальбумина (10//Г+ 100 мг гидроксида алюминия) и через две недели проводят повторную сенсибилизацию (10μг + 100мг гидроксида алюминия). Через неделю животных обрабатывают в течение 20 секунд путем аэрозольного распыления 0,5% раствора овальбумина. Через 24ч животных усыпляют высокой дозой пентобарбитала и проводят бронхоальвеолярную промывку (BAL) 2x5мл раствором поваренной соли. Промывочные растворы собирают и центрифугируют в течение 10 мин. Осадок суспендируют в 1 мл физиологического раствора и количество эозинофилов подсчитывают микроскопически в счетной камере с использованием набора Бектона-Дикинсона. Число эозинофилов подсчитывают для каждой свинки, затем определяют среднее число для каждой группы животных. Подавление эозинофилии исследуемыми соединениями определяют по формуле:

$$\frac{(A-C)-(B-C)}{(A-C)} \times 100 = \% \text{ подавления}$$

А = число эозинофилов для контрольной группы животных, необработанных исследуемым соединением, с провоцированной овальбумином астмой

В = число эозинофилов для группы животных, обработанных исследуемым соединением, с провоцированной овальбумином астмой

С = число эозинофилов для контрольной группы здоровых животных, необработанных овальбумином.

За 2ч до провоцирования астмы аллергеном вводят исследуемые соединения через рот (р.о.) (в 1% метоцеле) или внутривентриально (i.p.) (в 0,5% метоцеле). Контрольной группе животных вводят 1% метоцел р.о. или 0,5% метоцел i.p. за 2ч до провоцирования астмы.

Ниже приводятся средние величины активности соединения, полученного согласно примеру 1: PDE IV – ингибирование (in vitro): IC₅₀ = 0,1 μмоль/л PDE V - ингибирование (in vitro): IC₅₀ = 0,095μмоль/л Обработанные гистамином трахеи: Ю₅₀ = 0,7μмоль/л Провоцированная овальбумином эозинофилия (морские свинки): 1мг/кг i.p. 74% подавления.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Примеры получения соединений формулы I из соединений

формулы II:

Пример 1:

1-этил-8-метокси-3-метил-5-пропил-имдазо[1,5-а]пиридо[3,2-е] пиазином

Вариант А:

10г (0,038моль)

1-этил-8-метокси-3-метил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиазинона вводят в 200мл диметилформамида. При 20°С добавляют порциями при перемешивании 3г (0,095моль) гидрида натрия (80%-ный). После перемешивания смеси в течение 2 ч прикалывают в течение 15мин н-пропилбромид. Полученный раствор нагревают при перемешивании в течение 2ч при 70-80°С и выдерживают 8ч при 100°С. После охлаждения до 20°С удаляют растворитель в вакууме. Закристаллизовавшийся при этом продукт растирают прежде всего с 150мл теплой воды при температуре раствора около 50°С, а затем перекристаллизовывают из циклогексана. Выход: 8,5г (74% от теор.) Температура плавления: 136-137°С

Вариант В:

10г (0,038моль)

1-этил-8-метокси-3-метил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиазинона добавляют в 200мл диметилацетамида, затем порциями при перемешивании 3г (0,095моль) гидрида натрия (80%-ный) при 20°С. Затем смесь перемешивают в течение 2ч и прикалывают 8,5г (0,07моль) н-пропилбромида в течение 15мин. Полученный раствор перемешивают 15ч при 20-25°С. Затем удаляют растворитель в вакууме. Очистку закристаллизовавшегося продукта проводят, как описано в варианте А. Выход: 8,1г (70% от теор.) Температура плавления: 135-137°С

Вариант С:

10г (0,038моль)

1-этил-8-метокси-3-метил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]пиазинона нагревают в смеси с 6,9г (0,05моль) сухого карбоната калия в 80мл иметилформамида при перемешивании в течение 1 ч при 120°С. Затем прикалывают 8,5г (0,07моль) н-пропилбромида при перемешивании в течение 15мин. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 7ч при 120-130°С. После охлаждения отфильтровывают неорганическую соль и из фильтрата удаляют растворитель упариванием в вакууме. Очистку закристаллизовавшегося продукта проводят перекристаллизацией из циклогексана.

Выход: 8,0г (69% от теор.)


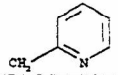
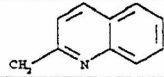
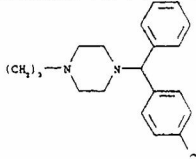
Температура плавления: 135-137°С

При использовании указанных вариантов методики можно синтезировать ряд соединений формулы!, характеристика которых приведена ниже (табл.).

| Пример | X | Y | Z | A | R1 | R2 | Вариант | Выход [%] | Т-ра плавления [°С] |
|--------|-------------------|---|---------------------------------|---|---|-----------------|---------|----------------|--------------------------|
| 2 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | H | В | 92 | 276 - 278 Этанол |
| 3 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | H | В | 90 | 157 - 160 Этанол |
| 4 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₃ H ₇ | H | В | 77 | 295 Этанол |
| 5 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | CH ₃ | В | 74 | 173 ДМФ |
| 6 | C-CH ₃ | N | C-H | O | CH ₃ | CH ₃ | В | 76 | 254 Этилацетат |
| 7 | C-H | N | C-CH ₃ | O | CH ₃ | CH ₃ | В | 80 | 279 ДМФ |
| 8 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | CH ₃ | В | 68 | 145 - 147 ДМФ |
| 9 | C-CH ₃ | N | C-H | O | C ₂ H ₅ | CH ₃ | В | 67 | 177 Этилацетат |
| 10 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₄ H ₉ | CH ₃ | С | 54 | 99 - 102 Циклогексан |
| 11 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₅ H ₁₁ | CH ₃ | А | 33 | 72 - 74 Циклогексан |
| 12 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | (CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂ | CH ₃ | А | 11 | 113 - 116 Циклогексан |
| 13 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₅ | CH ₃ | В | 44 | 166 - 167 Ацетон |
| 14 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₄ C ₆ H ₅ | CH ₃ | С | 10 | 174 - 176 Ацетон |
| 15 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₄ (2-Cl) | CH ₃ | А | 58 | 245 - 246 ДМФ |

| Пример | X | Y | Z | A | R ¹ | R ² | Вариант | Выход [%] | Т-ра плавления [°C] |
|--------|-------------------|---|---------------------------------|---|--|-----------------------------------|---------|----------------|--------------------------|
| 16 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₄ (4-Cl) | CH ₃ | A | 64 | 201 - 202 ДМФ |
| 17 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₃ (2,4-di-Cl) | CH ₃ | C | 17 | 211 - 213 Ацетон |
| 18 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₃ (2,6-di-Cl) | CH ₃ | A | 33 | 209 - 212 Толуол |
| 19 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₄ (2-F) | CH ₃ | A | 51 | 186 - 187 Этанол |
| 20 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F) | CH ₃ | A | 60 | 189 - 191 ДМФ |
| 21 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₃ (2-Cl,6-F) | CH ₃ | A | 26 | 197 - 200 Ацетон |
| 22 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₄ (2-CH ₃) | CH ₃ | A | 50 | 240 - 242 Толуол |
| 23 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OCH ₃) | CH ₃ | A | 61 | 156 - 158 Этанол |
| 24 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₂ (3,4,5-tri-OCH ₃) | CH ₃ | A | 69 | 191 - 192 Этанол |
| 25 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₄ (4-OCH ₂ -C ₆ H ₅) | CH ₃ | A | 54 | 147 - 149 Этанол |
| 26 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | (CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅ | CH ₃ | B | 57 | 130 - 132 Изопропанол |
| 27 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | (CH ₂) ₃ COONa | CH ₃ | B | 65 | 293 - 295 Этанол |
| 28 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₃ H ₇ | C ₂ H ₅ | B | 67 | 124 - 126 Этанол |
| 29 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | CH ₂ COCH ₃ | B | 70 | 174 - 176 Этанол |

| Пример | X | Y | Z | A | R ¹ | R ² | Вариант | Выход [%] | Т-ра плавления [°C] |
|--------|-------------------|---|---------------------------------|---|-------------------------------|---|---------|----------------|--------------------------|
| 31 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | C ₂ H ₅ | B | 97 | 216 ДМФ |
| 32 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | C ₂ H ₅ | A | 43 | 132 - 134 Изопропанол |
| 33 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | CH ₂ COCH ₃ | B | 61 | 174 - 175 Этанол |
| 34 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | (CH ₂) ₃ COCH ₃ | B | 22 | 142 - 143 Этанол |
| 35 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₂ CH ₂ OH | B | 24 | 140 - 142 Изопропанол |
| 36 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₂ CH ₂ SO ₃ H | B | 67 | 336 - 337 Изопропанол |
| 37 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | (CH ₂) ₃ COOH | B | 37 | 233 - 235 Изопропанол |
| 38 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₃ COOH | B | 70 | 165 Этанол |
| 39 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | (CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅ | B | 94 | 140 - 141 ДМФ |
| 40 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₃ COOC ₂ H ₅ | B | 17 | 78 Этанол |
| 41 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | (CH ₂) ₃ CON(CH ₃)C ₆ H ₁₁ | B | 11 | 133 - 135 Этилацетат |
| 42 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | CH ₂ C ₆ H ₅ | B | 70 | 165 ДМФ |
| 43 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | CH ₂ C ₆ H ₅ | B | 27 | 147 - 148 Изопропанол |
| 44 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ | CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F) | B | 67 | 223 Изопропанол |

| Пример | X | Y | Z | A | R ¹ | R ² | Вариант | Выход [%] | Т-ра плавления [°C] |
|--------|-------------------|---|---------------------------------|----|---|--|---------|-----------|--------------------------|
| 45 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ | CH ₂ C ₆ H ₄ (4-F) | В | 52 | 148 - 150 Изопропанол |
| 46 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₂ C ₆ H ₂ (3,4,5-tri-OCH ₃) | CH ₂ C ₆ H ₂ (3,4,5-tri-OCH ₃) | А | 52 | 172 - 174 Циклогексан |
| 47 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | NH | H | CH ₂ C ₆ H ₅ | В | 40 | 276 - 278 Этанол |
| 48 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ |  | В | 9 | 173 - 175 Изопропанол |
| 49 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ |  | В | 3 | 184 - 186 Этанол |
| 50 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | CH ₃ |  | В | 18 | 237 - 239 ДМФ |
| 51 | C-CH ₃ | N | C-C ₂ H ₅ | O | C ₂ H ₅ |  | А | 13 | 54 - 56 Циклогексан |

Примеры получения соединений формулы I из соединений формулы III:

Пример 30:

8-циклопентилокси-1-этил-3-метил-5-пропил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]-пиазинон

Вариант А:

3,2г (0,011моль)

1-этил-8-гидрокси-3-метил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]-пиазинона добавляют к 60мл диметилформамида. Затем при 20°С порциями при перемешивании добавляют 0,9г (0,03моль) гидрида натрия (80%-ный). После перемешивания реакционной смеси в течение 2ч прикалывают 2,1г (0,02моль) циклопентилхлорида в течение 15мин. Полученный раствор нагревают при перемешивании в течение 2ч при 70-80°С и далее выдерживают в течение 8ч при 100°С. После охлаждения до 20°С растворитель удаляют упариванием в вакууме. Закристаллизовавшийся продукт растирают с 50мл теплой воды (около 50°С) и затем перекристаллизовывают из этилацетата. Выход: 3,0г (77% от теор.) Температура плавления: 138-140°С

Вариант В:

3,2г (0,011моль)

1-этил-8-гидрокси-3-метил-имидазо[1,5-а]пиридо[3,2-е]-пиазинона добавляют к 60мл диметилформамида. Затем при 20°С порциями при перемешивании добавляют 0,9г (0,03моль) гидрида натрия (80%-ный). После перемешивания реакционной смеси в течение 2ч прикалывают 2,1г (0,02моль) циклопентилхлорида в течение 15мин. Полученный раствор нагревают при перемешивании в течение 2ч при 70-80°С и далее выдерживают в течение 8ч при 100°С. После охлаждения до 20°С растворитель удаляют упариванием в вакууме. Очистку закристаллизовавшегося продукта проводят как указано в варианте А. Выход: 2,7г (70% от теор.) Температура плавления: 138-140°С

При использовании указанных вариантов методики можно синтезировать ряд соединений формулы I, характеристика которых приведена в таблице.