

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034244

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2020.01.21

(21) Номер заявки

201792375

(22) Дата подачи заявки

2016.04.29

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

(54) 1-ГЕТЕРОАРИЛ-ИНДОЛИН-4-КАРБОКСАМИДЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ GPR52, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИЛИ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАССТРОЙСТВ, СВЯЗАННЫХ С GPR52

(31) 62/154,523

(32) 2015.04.29

(33) US

(43) 2018.05.31

(86) PCT/US2016/030105

(87) WO 2016/176571 2016.11.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.

(US)

(72) Изобретатель:

Сюн Ифэн, Гроттик Эндрю Дж.,
Корман Хенри, Леманн Юрг, Рен
Альберт С., Сэмпл Грейм, Баньол
Дидье ДжС (US)

(74) Представитель:

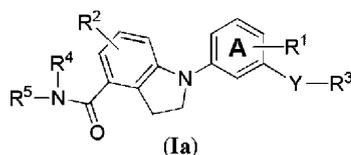
Медведев В.Н. (RU)

(56) EP-A1-2253618

EP-A1-2298731

WO-A1-2010149685

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ia) и их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность GPR52. Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции применяются в способах, используемых при лечении GPR52-опосредованного расстройства (например, болезни Хантингтона, шизофрении, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) или синдрома Туретта); экстрапиримидного или двигательного расстройства; моторного нарушения; гиперкинетического двигательного расстройства; психического расстройства; кататонии; расстройства настроения; депрессивного расстройства; тревожного расстройства; обсессивно-компульсивного расстройства (OCD); расстройства аутистического спектра; связанного с пролактином нарушения (например, гиперпролактинемии); нейрокогнитивного расстройства; связанного с травмой или со стрессом расстройства (например, посттравматического стрессового расстройства (PTSD)); расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения; нарушения сна и бодрствования; расстройства, вызванного психоактивным веществом; расстройства, связанного с наркотической привязанностью; расстройства поведения; гипопрофронтальности; нарушения тубероинфундибулярного, мезолимбического, мезокортикального или нигростриатного пути; снижения активности стриатума; кортикальной дисфункции; нейрокогнитивной дисфункции и связанных с ними состояний.



B1

034244

034244

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (Ia) и их фармацевтическим композициям, которые модулируют активность GPR52. Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтические композиции используются в способах, применяемых для лечения GPR52-опосредованного расстройства (например, болезни Хантингтона, шизофрении, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) или синдрома Туретта); экстрапирамидного или двигательного расстройства; моторного нарушения; гиперкинетического двигательного расстройства; психического расстройства; кататонии; расстройства настроения; депрессивного расстройства; тревожного расстройства; обсессивно-компульсивного расстройства (OCD); расстройства аутистического спектра; связанного с пролактином нарушения (например, гиперпролактинемии); нейрокогнитивного расстройства; связанного с травмой или со стрессом расстройства (например, посттравматического стрессового расстройства (PTSD)); расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения; нарушения сна и бодрствования; расстройства, связанного с воздействием психоактивных веществ; расстройства, связанного с наркотической привязанностью; расстройства поведения; гиподлорентальности; нарушения тубероинфундибулярного, мезолимбического, мезокортикального или нигростриатного пути; снижения активности стриатума; кортикальной дисфункции; нейрокогнитивной дисфункции и связанных с ними состояний.

Уровень техники

Дофамин представляет собой биогенный амин, присутствующий в центральной нервной системе (CNS), в которой он действует в качестве нейротрансмиттера. Дофамин проявляет свои эффекты путем оказания воздействия через пять разных сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR), которые подразделяют на две основные группы, называемые D1 (D1 и D5) и D2 (D2, D3 и D4). D1 рецепторы экспрессируются с высокими уровнями в стриатуме, прилежащем ядре, черной субстанции, обонятельной луковице, миндалинном теле и лобной коре, и с более низкими уровнями в гиппокампе, мозжечке, таламических зонах и гипоталамических зонах. Наивысшие уровни D2 рецепторов обнаруживаются в стриатуме, прилежащем ядре и обонятельном бугорке, с более низкой экспрессией в черной субстанции, вентральной области покрышки, гипоталамусе, корковых полях, перегородке, миндалинном теле и гиппокампе. D1 рецепторы обычно являются Gs-сопряженными, и в силу этого стимулируют продукцию вторичного мессенджера cAMP и активность PKA. В отличие от этого, D2 рецепторы обычно являются Gi-сопряженными, и в силу этого негативно регулируют продукцию cAMP и вызывают снижение активности PKA.

Дофамин принимает участие в большом числе биологических процессов, от сознательного движения и до гормональной регуляции. Дофамин также вовлечен в патологические процессы, связанные с болезненными состояниями центральной нервной системы. Фармакологические средства, нацеленные на дофаминергическую нейротрансмиссию, используют при клиническом лечении различных неврологических и психиатрических расстройств, в том числе болезни Паркинсона, шизофрении, биполярного расстройства, болезни Хантингтона, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) и синдрома Туретта. Например, галоперидол является сильнодействующим антагонистом D2 рецептора, широко применяемым для лечения острых шизофренических симптомов.

В настоящем изобретении описывается другой сопряженный с G-белком рецептор (GPCR) с высокими уровнями экспрессии в центральной нервной системе, а именно сопряженный с G-белком рецептор 52 (GPR52) [эталонная последовательность в Национальном центре биотехнологической информации: NP_005675,3 (NCBI Reference Sequence: NP_005675,3)]. GPR52 является высококонсервативной последовательностью у позвоночных, причем аминокислотная последовательность человека совпадает более чем на 90% с ортологами шимпанзе, жвачного животного, мыши, крысы и цыпленка. Как видно из описанных в изобретении исследований, самые высокие уровни экспрессии в центральной нервной системе человека обнаруживаются в стриатуме (см. фиг. 17). Более низкие, но значительные уровни экспрессии, обнаруживаются во многих других структурах в центральной нервной системе, включая кортикальный слой (см. фиг. 17). GPR52 совместно локализуется почти исключительно с D2 рецептором в стриатуме человека и грызунов, и с D1 рецептором в кортикальном слое человека и грызунов (см. фиг. 18).

Известно, что ряд соединений действуют как агонисты D1 в кортикальном слое, в котором они увеличивают кортикальную функцию и устраняют гиподлорентальность. Обсуждаемый в изобретении GPR52 совместно локализуется с D1 рецептором в кортикальном слое. Так как и GPR52 и D1 рецепторы являются Gs-сопряженными, агонист GPR52 должен иметь функциональное сходство с агонистом D1 и, поэтому, оказывать воздействие на кортикальную функцию и гиподлорентальность.

Согласно имеющимся сведениям, эффективность применяемых в настоящее время нейролептических средств связана с активностью антагониста D2 на средних шипиковых нейронах (MSN) в стриатуме. Однако антагонисты D2 продуцируют побочные эффекты, такие как двигательные симптомы и гиперпролактинемия. Обсуждаемый в изобретении GPR52 совместно локализуется почти исключительно с D2 рецептором в стриатуме. Так как GPR52 является Gs-сопряженным, а D2 является Gi-сопряженным, то агонист GPR52 должен иметь функциональное сходство с антагонистом D2 и, следовательно, проявлять нейролептическую активность. Кроме того, так как многие побочные эффекты, связанные с антаго-

нистами D2, опосредуются D2 рецептором, агонисты GPR52 могут предотвращать побочные эффекты, связанные с применяемыми в настоящее время антагонистами D2.

В описанных в изобретении экспериментах было обнаружено, что агонисты GPR52 активируют внутриклеточную передачу сигнала и немедленно-ранние гены в нейронах, влияют на электрическую активность в нейронах (аналогично галоперидолу и нескольким применяемым в настоящее время нейролептикам), блокируют стимулируемую амфетамином локомоторная активность (которая имитирует гипердофаминергическое состояние), улучшают способность отфильтровывать информацию, поступающую от органов чувств, и улучшают распознавание объектов. Кроме того, в описанных в изобретении экспериментах была предотвращена нежелательная активность, связанная с применяемыми в настоящее время нейролептиками, в том числе экстрапирамидные побочные эффекты и высвобождение пролактина. Описанные в изобретении уровни экспрессии, совместная локализация, внутриклеточная передача сигнала и функциональные свойства позволяют предположить, что GPR52 является важным модулятором функций головного мозга и может быть использован при лечении ряда неврологических и психических расстройств, в том числе расстройств, которые описаны ниже.

Гипофронтальность.

Снижение кровотока в префронтальной коре (гипофронтальность) является симптомом ряда неврологических состояний, в том числе шизофрении, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства. Дофаминергическая передача в префронтальной коре в основном опосредуется D1 рецепторами, и дисфункцию D1 связывают с когнитивным нарушением и негативной симптоматикой при шизофрении (Goldman-Rakic P.S., Castner S.A., Svensson T.H., Siever L.J., Williams G.V. (2004), Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* 174, 3-16). Поэтому, усиление функции в префронтальной коре с помощью агониста GPR52 может применяться для лечения симптомов, связанных с гипофронтальностью.

Двигательные расстройства.

Стриатум вовлечен в процессы контролирования движения. Патология стриатума связана со многими двигательными расстройствами, в том числе гиперкинетическими двигательными расстройствами, характеризующимися излишними ненормальными произвольными движениями (известными как гиперкинезия). Примеры гиперкинетических двигательных расстройств включают тремор, дистонию, хорею, баллизм, атетоз, тики/синдром Туретта, болезнь Хантингтона, миоклонию и стартл-синдром, стереотипии и акаизию.

В стриатуме, GPR52 экспрессируется почти исключительно на нейронах косвенного стриарного пути. Гиперкинезии связаны с дисфункцией тормозных D2-экспрессирующих нейронов этого пути. Эта дисфункция приводит к невозможности ингибировать движение, что приводит к тикам, хорее, вокализациям, треморам и другим гиперкинетическим симптомам. Например, ранние гиперкинетические двигательные симптомы при болезни Хантингтона являются результатом избирательного повреждения косвенного D2-содержащего пути (Albin RL, Reiner A, Anderson KD, Penney JB, Young AB. (1990) Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. *Ann Neurol.* 27, 357-365). Кроме того, связывание D2-рецептора в стриатуме связано с тяжестью симптомов при синдроме Туретта (Wolf SS, Jones DW, Knable MB, Gorey JG, Lee KS, Hyde TM, Coppola R, Weinberger DR (1996) Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science* 273, 1225-1227).

Стимуляция GPR52 с помощью агонистов активирует косвенный стриарный путь, что приводит к более сильному тормозному контролю над движением и прекращению гиперкинетических симптомов. Поэтому, раскрытые в изобретении агонисты GPR52 могут применяться для лечения таких симптомов.

Психические расстройства.

Психические симптомы шизофрении являются результатом гиперактивной пресинаптической активности дофамина в стриатуме (Howes O.D., Kapur S. (2009), The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III-the final common pathway. *Schizophr Bull.* 35, 549-562). Клиническая эффективность применяемых в настоящее время нейролептических средств для лечения психических симптомов зависит от блокады D2 рецептора. Все известные нейролептические препараты, проявляющие эффективность при лечении психоза, являются либо антагонистами, либо частичными агонистами рецептора дофамина D2 (Remington G., Kapur S. (2010) Нейролептическое средство dosing: how much but also how often? *Schizophr Bull.* 36, 900-903). Эти нейролептические препараты могут давать результат при лечении положительных (или психотических) симптомов шизофрении, но они не оказывают лечебного эффекта на другие аспекты шизофрении, такие как негативные симптомы или когнитивные нарушения. Эти нейролептические препараты также характеризуются значительными побочными эффектами, включающими увеличение веса, метаболический синдром, диабет, гиперлипидемию, гипергликемию, резистентность к инсулину, экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемию и позднюю дискинезию. Так как агонисты GPR52 должны иметь функциональное сходство с антагонистами D2, раскрытые в изобретении агонисты GPR52 могут применяться для лечения психических расстройств.

Другие D1-связанные расстройства.

Известно, что некоторые неврологические и психиатрические препараты, в том числе А-86929, ди-напсолин, доксантин, SKF-81297, SKF-82958, SKF-38393, фенолдопам, 6-Br-APB и стефолоидин, действуют как агонисты D1. Так как агонисты GPR52 должны иметь функциональное сходство с агонистами D1 (и они совместно локализованы), то раскрытые в изобретении агонисты GPR52 могут применяться для лечения расстройств, подвергаемых лечению агонистами D1, включающих, но этим не ограничивая, зависимость (например, кокаиновую зависимость), нарушения когнитивной и кратковременной памяти при шизофрении и шизотипическом расстройстве, психические расстройства, гипертонию, синдром усталых ног, болезнь Паркинсона и депрессию.

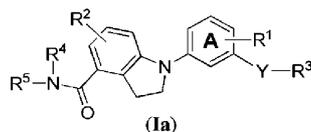
Другие D2-связанные расстройства.

Известно, что некоторые неврологические и психиатрические препараты, в том числе атипичные нейролептики (например, арипипразол, клозапин, оланзапин и zipразидон), домперидон, этиклоприд, фаллиприд, десметоксифаллиприд, L-741,626, раклоприд, гидроксизин, итоприд, SV 293, типичные нейролептики, иохимбин, амисульприд и UH-232, действуют как антагонисты D2. Так как агонисты GPR52 должны иметь функциональное сходство с антагонистами D2, описанные в изобретении агонисты GPR52 могут применяться для лечения расстройств, подвергаемых лечению антагонистами D2, включающих, но этим не ограничивая, психические расстройства, безучастность, тревожность, тревожность/напряженность, связанные с психоневрозом, острое маниакальное состояние, маниакальное состояние при биполярном расстройстве, дистимию, тошноту, рвоту, желудочно-кишечные заболевания, диспепсию и зависимость (например, кокаиновую зависимость, амфетаминовую зависимость и т.д.).

Существует потребность в альтернативных соединениях для лечения неврологических и психических расстройств. Описанные в изобретении соединения удовлетворяют эту потребность, а также обеспечивают соответствующие преимущества.

Сущность изобретения

Один аспект настоящего изобретения включает конкретные производные 1-гетероарил-индолин-4-карбоксамиды, выбранные из соединения формулы (Ia), и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и N-оксиды



где Y выбирают из $-CH_2-$, $-O-$ и $-S-$;

кольцо А представляет собой пиридиндил или пиазин-2,6-дил;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -ацила, C_1-C_6 -ацилокси, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкилкарбоксамиды, C_1-C_6 -алкила, циано, C_1-C_6 -галогеналкокси, C_1-C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси- C_1-C_6 -алкила; и C_1-C_6 -алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -алкиламино, C_2-C_6 -диалкиламино и оксо;

R^4 представляет собой H; и

R^5 выбирают из H, C_1-C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1-C_6 -алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_1-C_6 -алкила и гидрокси- C_1-C_6 -алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкилкарбоксамиды, C_1-C_6 -алкила, циано, C_1-C_6 -алкиламино, C_2-C_6 -диалкиламино, C_1-C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси- C_1-C_6 -алкокси, гидрокси- C_1-C_6 -алкила и оксо.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим продуктам, выбранным из фармацевтической композиции, лекарственной формы, лекарственной формы с однократной дозировкой и лекарственного набора; каждый из которых включает соединение по настоящему изобретению.

Один аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

Один аспект настоящего изобретения относится к способам приготовления фармацевтических композиций, включающим стадию смешения соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемого носителя.

Один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения или предотвращения GPR52-опосредованного нарушения у индивидуума, включающим введение индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, фармацевтического продукта по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению.

Один аспект настоящего изобретения относится к способам лечения или предотвращения экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума, включающим введение индивидууму, нуж-

опосредованного нарушения у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения психического расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения расстройства настроения, депрессивного расстройства или биполярного или связанного с ним расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения синдрома дефицита внимания (ADHD), тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) или расстройства аутистического спектра у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения связанное с пролактином нарушения у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения нейрокогнитивного расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения расстройства, связанного с травмой или со стрессом, расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения, или нарушения сна и бодрствования у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения расстройства, связанного с воздействием психоактивных веществ, расстройства, связанного с наркотической привязанностью, или расстройства поведения у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения гипопфронтальности у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения нарушения тубероинфундибулярного пути, мезолимбического пути, мезокортикального пути или нигростриатного пути у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для повышения активности в стриатуме у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для улучшения кортикальной функции у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к применению соединения по настоящему изобретению в производстве лекарственного препарата для улучшения нейрокогнитивной функции у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения организма человека или животного путем лекарственной терапии.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения GPR52-опосредованное нарушения у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения психического расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения расстройства настроения, депрессивного расстройства или биполярного или связанного с ним расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения синдрома дефицита внимания (ADHD), тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) или расстройства аутистического спектра у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения связанного с пролактином нарушения у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения нейрокогнитивного расстройства у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения расстройства, связанного с травмой или со стрессом, расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения; или нарушения сна и бодрствования у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения расстройства, связанного с воздействием психоактивных веществ, расстройства, связанного с наркотической привязанностью, или расстройства поведения у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения гипофронтальности у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе лечения или предотвращения нарушения тубероинфундибулярного пути, мезолимбического пути, мезокортикального пути или нигростриатного пути у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе для повышения активности в стриатуме у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе для улучшения кортикальной функции у индивидуума.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям по настоящему изобретению, фармацевтическому продукту по настоящему изобретению или фармацевтической композиции по настоящему изобретению для применения в способе для улучшения нейрокогнитивной функции у индивидуума.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство выбирают из болезни Хантингтона, шизофрении, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) и синдрома Туретта.

В некоторых вариантах осуществления экстрапирамидное или двигательное расстройство выбирают из акатизии, ассоциированных движений, атетоза, атаксии, баллизма, гемибаллизма, хореи, болезни Хантингтона, хореоатетоза, дискинезии, поздней дискинезии, вызванной нейролептиком дискинезии, миоклонии, синдрома зеркального движения рук, пароксизмальной кинезиогенной дискинезии, синдрома усталых ног, спазмов, расстройства стереотипных движений, стереотипии, тикового расстройства, синдрома Туретта, тремора и болезни Вильсона.

В некоторых вариантах осуществления экстрапирамидное или двигательное расстройство представляет собой моторное нарушение. В некоторых вариантах осуществления моторное нарушение выбирают из диспраксии, расстройства стереотипных движений и тикового расстройства.

В некоторых вариантах осуществления экстрапирамидное или двигательное расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство. В некоторых вариантах осуществления гиперкинетическое двигательное расстройство выбирают из болезни Хантингтона, болезни Вильсона, синдрома усталых ног, постинсультного проявления и дентаторубральной-паллидо-люисовой атрофии.

В некоторых вариантах осуществления лечение или предотвращение экстрапирамидного или двигательного расстройства включает лечение или предотвращение экстрапирамидного синдрома.

В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство выбирают из шизотипического расстройства личности, бредового расстройства, кратковременного психического расстройства, шизоф-

реноформного расстройства, шизофрении, шизоаффективного расстройства и расстройства, вызванного психоактивными веществами или лекарственным препаратом.

В некоторых вариантах осуществления лечение или предотвращение психического расстройства включает лечение или предотвращение позитивного симптома шизофрении. В некоторых вариантах осуществления позитивный симптом шизофрении выбирают из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления и сильно дезорганизованного или аномального двигательного поведения.

В некоторых вариантах осуществления лечение или предотвращение психического расстройства включает лечение или предотвращение негативного симптома шизофрении. В некоторых вариантах осуществления негативный симптом шизофрении выбирают из пониженного выражения эмоций, отсутствия мотивации, алогии, ангедонии и асоциальности.

В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство включает проявление шизофренического спектра, выбранное из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления, сильно дезорганизованного или аномального двигательного поведения и негативных симптомов.

В некоторых вариантах осуществления психическое расстройство характеризуется кататонией.

В некоторых вариантах осуществления депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

В некоторых вариантах осуществления биполярное или связанное с ним расстройство выбирают из биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, циклотимического расстройства, биполярного расстройства и связанных с ним расстройств, вызванных психоактивными веществами или лекарственным препаратом и биполярного расстройства и связанных с ним расстройств, обусловленных другим медицинским состоянием.

В некоторых вариантах осуществления тревожное расстройство выбирают из тревожного расстройства, вызванного разлукой, селективного мутизма, специфической фобии, социального тревожного расстройства, панического расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства, вызванного психоактивными веществами или лекарственным препаратом и тревожного расстройства, обусловленного другим медицинским состоянием.

В некоторых вариантах осуществления связанное с пролактином нарушение представляет собой гиперпролактинемию.

В некоторых вариантах осуществления нейрокогнитивное расстройство выбирают из бредового состояния, большого нейрокогнитивного расстройства и малого нейрокогнитивного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления нейрокогнитивное расстройство выбирают из амнезии, деменции и бредового состояния.

В некоторых вариантах осуществления связанное с травмой или со стрессом расстройство представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

В некоторых вариантах осуществления психоактивные вещества выбирают из алкоголя, кофеина, каннабиса, галлюциногена, летучего растворителя, опиоида, седативного средства, снотворного средства, анксиолитического средства, возбуждающего средства и табака.

В некоторых вариантах осуществления гиподоминантность связана по меньшей мере с одним расстройством, выбранным из шизофрении, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства.

В некоторых вариантах осуществления кортикальную функцию выбирают из исполнительной функции, внимания и памяти.

В некоторых вариантах осуществления нейрокогнитивная функция представляет собой по меньшей мере одно проявление, выбранное из комплекса внимания, исполнительной функции, обучения и памяти, языка, перцептивно-моторного и социального познания.

В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в лечении, представляет собой взрослого человека. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в лечении, представляет собой подростка. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в лечении, представляет собой ребенка. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в лечении, имеет возраст 13-17 лет. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в лечении, имеет возраст 10-17 лет. В некоторых вариантах осуществления индивидуум, нуждающийся в лечении, имеет возраст 5-16 лет.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения не вводят индивидуумам с психическим расстройством, связанным с деменцией. В конкретных вариантах осуществления индивидуумы с психическим расстройством, связанным с деменцией, представляют собой пациентов преклонного возраста. В некоторых вариантах осуществления индивидуумов, которым вводят раскрытые в изобретении соединения, постоянно контролируют по поводу возникновения у них суицидальных мыслей и поведений. В некоторых вариантах осуществления индивидуумов, которым вводят антидепрессант и раскрытое в изобретении соединение, постоянно контролируют по поводу возникновения у них суицидальных мыслей и поведений. В конкретных вариантах осуществления индивидуум, подвергаемый постоянному контролю, является ребенком, подростком или совершеннолетним молодым человеком.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для

применения при неотложной терапии. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при краткосрочной терапии. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при длительной терапии. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при лечении первого эпизода психического расстройства. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при лечении рецидивирующих эпизодов. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при поддерживающем лечении.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при монотерапии. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при комбинированной терапии. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в качестве вспомогательной терапии. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в комбинации с нейролептическим средством. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в комбинации с антидепрессантом. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в комбинации со стабилизаторами настроения или антидепрессантами. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в комбинации с литием или вальпроат. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в комбинации с галоперидолом для лечения или предотвращения шизофрении. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в качестве дополнительного лекарственного средства к нейролептическому средству. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в качестве дополнительного лекарственного средства к антидепрессанту. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в качестве дополнительного лекарственного средства к стабилизаторам настроения антидепрессантам. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения в качестве дополнительного лекарственного средства к литию или вальпроату. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения применяют в качестве вспомогательного средства для лечения или предотвращения большого депрессивного расстройства. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения применяют в качестве дополнительного лекарственного средства к галоперидолу для лечения или предотвращения шизофрении. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения применяют в качестве монотерапии для первого признака проявления, и в качестве дополнительной терапии для второго признака проявления. Например, в конкретных вариантах осуществления, первым признаком проявления является шизофрения, а вторым признаком проявления является биполярное расстройство.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при лечении или предотвращении расстройства, по поводу которого известно, что его подвергают лечению с помощью агониста D1. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при лечении или предотвращении расстройства, по поводу которого известно, что его подвергают лечению с помощью агониста D2. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения применяют для лечения шизофрении, биполярного расстройства, большого депрессивного расстройства, возбуждения, связанного с деменцией, тревожного расстройства, расстройства аутистического спектра или обсессивно-компульсивного расстройства. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения предназначены для применения при лечении или предотвращении расстройства, по поводу которого известно, что его подвергают лечению с помощью нейролептического средства, такому как лечению или предотвращению расстройства, для которого Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) одобрило применение нейролептического средства. В конкретных вариантах осуществления расстройство представляет собой шизофрению, шизоаффективное расстройство, раздражительность, связанную с аутическим расстройством, биполярное расстройство I типа, биполярную манию, маниакальные или смешанные эпизоды, связанные с биполярным расстройством I типа, биполярную депрессию, депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством, депрессивные эпизоды, связанные с биполярным расстройством I типа, большое депрессивное расстройство, возбуждение, связанное с шизофренией или биполярным расстройством I типа, или устойчивую к лечению депрессию. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения применяют для лечения с более низкими побочными эффектами по сравнению с применяемым в настоящее время нейролептическим средством, такими как более низкие побочные эффекты по сравнению с нейролептическим средством, одобренным Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). В конкретных вариантах осуществления побочный эффект представляет собой гиперсекрецию пролактина, экстрапирамидный симптом или позднюю дискинезию.

Эти и другие раскрытые аспекты изобретения будут изложены более подробно далее в описании

изобретения.

Краткое описание чертежей

На фиг. 1 приведена общая схема синтеза для получения промежуточных соединений, используемых при получении соединений формулы (Ia), где Y, кольцо A, R¹ и R³ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. Показаны четыре разных метода для введения различных Y и R³ групп.

На фиг. 2 приведена общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia), где Y, кольцо A, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. Различные R⁴ и R⁵ группы могут быть введены с помощью реакций.

На фиг. 3 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом A, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 6.

На фиг. 4 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом B, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 7.

На фиг. 5 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом C, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 8.

На фиг. 6 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом D, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 9.

На фиг. 7 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом E, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 10.

На фиг. 8 приведена общая схема синтеза для получения промежуточных соединений, используемых при получении конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом F, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹ и R² определяются так же, как и на протяжении всего изобретения, и PG¹ обозначает защитную группу для бензилового спирта, в одном примере используют t-BDMS группу (т.е. трет-бутилдиметилсилильную группу). В качестве иллюстрации см. пример 1, 5.

На фиг. 9 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом FA, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 11.

На фиг. 10 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом FB, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 12.

На фиг. 11 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом FC, где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 13.

На фиг. 12 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, кольцо A представляет собой пиазин-2,6-дил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения.

На фиг. 13 приведена общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом G, где Y представляет собой -O- или -S-, кольцо A представляет собой пириндиндил, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 14.

На фиг. 14 приведена общая схема синтеза для получения N-оксидов соединений формулы (Ia), называемая в изобретении методом H, где Y, кольцо A, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. В качестве иллюстрации см. пример 1, 15.

На фиг. 15A показано распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в областях коры головного мозга и стриатума в головном мозге крысы.

На фиг. 15B показано распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в областях гиппокампа, перегородки, таламуса и опорного ядра краевой полоски в головном мозге крысы.

На фиг. 15C показано распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в областях гипоталамуса и миндаля в головном мозге крысы.

На фиг. 15D показано распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в областях среднего мозга, варолиева моста, продолговатого мозга и мозжечка в головном мозге крысы.

На фиг. 16A приведено сравнение уровней экспрессии GPR52 мРНК в областях коры головного мозга, стриатума, гиппокампа, перегородки, таламуса и опорного ядра краевой полосы в головном мозге крысы и мыши.

На фиг. 16B приведено сравнение уровней экспрессии GPR52 мРНК в областях гипоталамуса, миндаля, среднего мозга, варолиева моста, продолговатого мозга и мозжечка в головном мозге крысы и мыши.

На фиг. 17 показаны относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в областях головного мозга человека.

На фиг. 18 показан процент нейронов, совместно экспрессирующих GPR52 и либо GAD1, vGlut1, DRD1, либо DRD2 в головном мозге крысы и человека.

На фиг. 19 показаны маркеры внутриклеточной передачи сигнала в кортексе и стриатуме после введения соединения 13 мышам.

На фиг. 20 изображен теоретический сигнальный каскад после введения соединения 13 мышам.

На фиг. 21 показана активация немедленно-ранних генов в головном мозге крысы после введения соединения 13.

На фиг. 22 показана средняя старт-реакция у GPR52 WT, HET и KO нокаутных мышей.

На фиг. 23A-B показана генотип-зависимая локомоторная активность у GPR52 WT, HET и KO нокаутных мышей после введения соединения 13.

На фиг. 23C показана генотип-зависимая локомоторная активность у GPR52 WT, HET и KO нокаутных мышей после введения соединения 13.

На фиг. 24 показано воздействие соединения 13 на амфетамин-стимулированную локомоцию у крыс.

На фиг. 25A, B показано преимпульсное ингибирование у мышей с относительно низким (фиг. 25A) или высоким (фиг. 25B) преимпульсным ингибированием после введения плацебо, галоперидола, МК-801 а и/или соединения 13.

На фиг. 26A, B показано преимпульсное ингибирование у крыс после введения плацебо, амфетамин, МК-801 и/или соединения 13.

На фиг. 27A, B приведены данные по измерению каталепсии у крыс после введения плацебо, галоперидола или соединения 13.

На фиг. 28A, B приведены уровни пролактина у крыс после введения плацебо, галоперидола и/или соединения 13.

На фиг. 29 приведены профили концентраций в плазме и головном мозге у самцов CD-1 мышей в течение периода времени 8 ч после введения разовой пероральной (PO) дозы соединения 13, составляющей 5 мг/кг.

Подробное описание изобретения

Определения

Для ясности и согласованности изложения, на протяжении всего изобретения будут использоваться следующие определения.

Используемый в изобретении термин "введение" обозначает предоставление соединения или другой терапии, лечебного средства или лечения. Например, специалист, предоставляющий медицинские услуги, может непосредственно предоставить соединение индивидууму в форме препарата, или может косвенно предоставить соединение индивидууму путем предписания ему соединения в устной или письменной форме. Кроме того, например, индивидуум может сам приобрести соединение без участия специалиста, предоставляющего медицинские услуги. Введение соединения может фактически включать или может не включать в себя самостоятельный прием соединения.

Термин "агонист" относится к веществу, которое взаимодействует с сопряженным с G-белком рецептором и активирует сопряженный с G-белком рецептор, например, GPR52 рецептор, и, в результате, может инициировать ответную физиологическую или фармакологическую характеристику этого рецептора. Например, агонист может активировать внутриклеточный ответ после связывания с рецептором или усилить связывание гамма-глутаминтрансферазы (GTP) с мембраной.

Термин "композиция" относится к соединению или его кристаллической форме, в том числе, но этим не ограничивая, солям, сольватам и гидратам соединения по настоящему изобретению, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом, например, композиция, полученная/приготовленная в процессе синтеза, предварительная лекарственная форма, образцы для контроля проведения технологического процесса (т.е. образцы для анализа методом ТСХ, ВЭЖХ, ЯМР) и другие подобные композиции.

Используемый в изобретении термин "гидрат" обозначает соединение по изобретению или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды, связанной с помощью нековалентных внутримолекулярных сил.

Термин "нуждающийся в лечении" и термин "нуждающийся в этом" применительно к лечению ис-

пользуют взаимозаменяемо для обозначения заключения, сделанного лицом, осуществляющим уход за больными (например, врачом, медицинской сестрой, медицинской сестрой высшей квалификации и так далее в случае людей; ветеринаром в случае животных, в том числе не принадлежащих к человеческому роду млекопитающих), что индивидууму или животному требуется лечение или лечение принесет им пользу. Это заключение делают на основе ряда факторов, которые находятся в рамках профессионального опыта лица, осуществляющего уход за больными, но которые включают знания того, что индивидуум или животное является больным, или станет больным в результате заболевания, состояния или расстройства, которые поддаются лечению с помощью соединений по изобретению. Соответственно, соединения по изобретению могут быть использованы для защиты от заболевания или для предотвращения заболевания; соединения по изобретению могут быть использованы для облегчения, торможения или улучшения состояния при заболевании, болезненном состоянии или расстройстве.

Термин "индивидуум" относится к любому животному, в том числе млекопитающим, таким как мыши, крысы, другие грызуны, кролики, собаки, кошки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лошади, приматы и люди. В некоторых вариантах осуществления "индивидуум" относится к людям.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к конкретной композиции, включающей по меньшей мере один активный ингредиент, включающий, но этим не ограничивая, соли, сольваты и гидраты соединений по настоящему изобретению, в силу чего композиция может быть подвергнута исследованию на возможность оказания ею требуемого эффекта на млекопитающего (например, без ограничения, на человека). Обычные специалисты в данной области знают и способны оценить методы, применяемые для определения, обладает ли активный ингредиент требуемым эффектом, исходя из тех требований, которые выдвигает специалист.

Фраза "фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты" применительно к соединению/соединениям, описанным в изобретении, охватывает фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты соединения/соединений, фармацевтически приемлемые соли соединения/соединений, а также фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты фармацевтически приемлемых солей соединения/соединений. Следует также иметь в виду, что, когда фразу "фармацевтически приемлемые сольваты и гидраты" или фразу "фармацевтически приемлемый сольват или гидрат" используют в отношении соединения/соединений, описанных в изобретении, которые являются солями, эти фразы охватывают фармацевтически приемлемые сольваты и/или гидраты таких солей. Для обычного специалиста в этой области также является очевидным, что гидраты являются подвидом сольватов.

Термин "предписывание" относится к распоряжению, разрешению или рекомендации по использованию лекарственного средства или другой терапии, средства или лечения. В некоторых вариантах осуществления специалист, предоставляющий медицинские услуги, в устной форме советует, рекомендует или разрешает использовать индивидууму соединение, режим дозирования или другое лечение. Специалист, предоставляющий медицинские услуги, может выдать или может не выдать письменное предписание по поводу соединения, режима дозирования или лечения. Кроме того, специалист, предоставляющий медицинские услуги, может обеспечить или может не обеспечить соединение или лечение для индивидуума. Например, специалист, предоставляющий медицинские услуги, может посоветовать индивидууму, где он может получить соединение, но при этом сам он не выдает индивидууму это соединение. В некоторых вариантах осуществления специалист, предоставляющий медицинские услуги, может выдать письменное предписание индивидууму по поводу соединения, режима дозирования или лечения. Предписание может быть написано на бумаге или записано на электронном носителе. Кроме того, предписание может быть передано по телефону (устно) или по факсу (письменно) в аптеку или медицинский пункт. В некоторых вариантах осуществления индивидууму предоставляют образец применения соединения или лечения. Используемое в изобретении выражение "предоставление образца применения соединения" представляет собой в неявной форме предписание по поводу применения соединения. Различные системы медицинского обслуживания во всем мире используют различные методы предписания и применения соединений или лечения, и эти методы включены в настоящее изобретение.

Под специалистом, предоставляющим медицинские услуги, может подразумеваться, например, врач, медицинская сестра, медицинская сестра высшей квалификации или другой квалифицированный медицинский специалист, которые могут предписывать или назначать соединения (лекарственные средства) в случае раскрытых в изобретении расстройств. Кроме того, под специалистом, предоставляющим медицинские услуги, может подразумеваться любой специалист, который может рекомендовать, предписывать, назначать индивидууму соединение или лекарственное средство или противодействовать приему индивидуумом соединения или лекарственного средства, включая, например, поставщика страховых услуг.

Термины "предотвращать", "предотвращающий" и "предотвращение" относятся к исключению или уменьшению вероятности возникновения или проявления одного или более симптомов, связанных с конкретным расстройством. Например, термины "предотвращать", "предотвращающий" и "предотвращение" могут относиться к применению терапии на профилактической или предупредительной основе у индивидуума, у которого может в перспективе проявиться по меньшей мере один симптом расстройства, но у которого он еще не проявился. Такие индивидуумы могут быть выявлены на основе факторов риска, ко-

торые, как известно, коррелируют с последующим возникновением заболевания, таких как присутствие биомаркера. В качестве варианта, профилактическая терапия может применяться в качестве профилактической меры без предварительного выявления фактора риска. Отсрочка проявления по меньшей мере одного эпизода и/или симптома расстройства может также рассматриваться в качестве предотвращения или профилактики.

Используемый в изобретении термин "сольват" обозначает соединение по изобретению или его соль, которое дополнительно включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя, связанного нековалентными внутримолекулярными силами. Предпочтительными растворителями являются летучие, нетоксичные и/или приемлемые для применения на людях в следовых количествах.

Термины "лечить" и "лечение" относятся к применению терапии в отношении индивидуума, у которого уже проявляется или у которого уже проявился ранее по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения. Например, "лечение" может включать в себя любое из следующих воздействий в отношении заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения: облегчение, смягчение, улучшение, нормализацию, торможение (например, купирование развития), ослабление или вызывание ремиссии. "Лечение" может также включать в себя лечение симптомов, предотвращение появления дополнительных симптомов, предотвращение физиологических причин, лежащих в основе возникновения симптомов, или купирование симптомов (или профилактически и/или терапевтически) заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения. Например, термин "лечение" в отношении расстройства означает уменьшение тяжести одного или более симптомов, связанных с конкретным расстройством. Поэтому, лечение расстройства необязательно означает уменьшение тяжести всех симптомов, связанных с расстройством, и необязательно означает полное уменьшение тяжести одного или более симптомов, связанных с расстройством.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или лечебный ответ в ткани, системе, у животного или у человека, в котором заинтересованы индивидуум, научный исследователь, ветеринар, лечащий врач и другой врач-клиницист или лицо, осуществляющее уход за больными, который может включать в себя один или более из следующих эффектов:

(1) предотвращение расстройства, например, предотвращение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не проявляет существенной патологии или симптоматики;

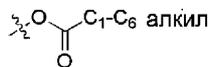
(2) торможение расстройства, например, торможение заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, у которого обнаружено наличие и проявление существенной патологии или симптоматики (т.е. купирование дальнейшего развития патологии и/или симптоматики); и

(3) улучшение состояния при расстройстве, например, улучшение состояния при заболевании, болезненном состоянии или расстройстве у индивидуума, у которого обнаружено наличие и проявление существенной патологии или симптоматики (т.е. ремиссия патологии и/или симптоматики).

Химическая группа, фрагмент или радикал

Термин "C₁-C₆-ацил" относится к радикалу, включающему C₁-C₆-алкильную группу, присоединенную к углероду карбонильной группы, где C₁-C₆-алкил определяется так же, как и на протяжении всего изобретения. Примеры включают, но этим не ограничивая, ацетил, пропионил, бутирил, изобутирил, пивалоил и другие подобные ацилы.

Термин "C₁-C₆-ацилокси" относится к радикалу, включающему C₁-C₆-ацильную группу, присоединенную к кислороду, где C₁-C₆-ацил определяется так же, как и на протяжении всего изобретения. C₁-C₆-ацилокси имеет следующую формулу:



Примеры C₁-C₆-ацилокси включают, но этим не ограничивая, ацетокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси, пивалоилокси и другие подобные ацилокси.

Термин "амино" относится к группе -NH₂.

Термин "арил" относится к кольцевой системе, содержащей от 6 до 10 углеродных атомов, которая может содержать одного кольцо или два конденсированных кольца и в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Примеры включают фенил, инданил, тетрагидронафталин и нафтил.

Термин "C₁-C₆-алкокси" относится к радикалу, включающему C₁-C₆-алкильную группу, присоединенную непосредственно к атому кислорода, где C₁-C₆-алкил определяется так же, как и на протяжении всего изобретения. Некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 5 углеродов (т.е. C₁-C₅-алкокси). Некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 4 углеродов (т.е. C₁-C₄-алкокси). Некоторые варианты осуществления содержат от 1 до 3 углеродов (т.е. C₁-C₃-алкокси). Некоторые варианты осуществления содержат 1 или 2 углерода. Примеры включают, но этим не ограничивая, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, трет-бутокси, изобутокси, втор-бутокси и другие подобные алкокси.

Термин "C₁-C₆-алкил" относится к линейному или разветвленному углеродному радикалу, содержащему от 1 до 6 углеродов. Некоторые варианты осуществления представляют собой от 1 до 5 углеродов (т.е. C₁-C₅-алкил), некоторые варианты осуществления представляют собой от 1 до 4 углеродов (т.е. C₁-C₄-алкил), некоторые варианты осуществления представляют собой от 1 до 3 углеродов (т.е. C₁-C₃-алкил), и некоторые варианты осуществления представляют собой 1 или 2 углерода. Примеры алкила включают, но этим не ограничивая, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, третпентил, неопентил, 1-метилбутил [т.е. CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃], 2-метилбутил [т.е. CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃], н-гексил и другие подобные алкилы.

Термин "C₁-C₆-алкиламино" обозначает радикал, включающий одну C₁-C₄-алкильную группу, присоединенную к NH группе, где C₁-C₆-алкил определяется так же, как описано в изобретении. Некоторые примеры включают, но этим не ограничивая, метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, втор-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино и другие подобные алкиламино. Некоторые варианты осуществления представляют собой "C₁-C₂-алкиламино".

Термин "C₁-C₆-алкилкарбоксамид" обозначает одну C₁-C₆-алкильную группу, присоединенную или к углероду, или к азоту амидной группы, где C₁-C₆-алкил определяется так же, как и на протяжении всего изобретения. C₁-C₆-алкилкарбоксамидная группа может быть представлена следующим образом:



Примеры включают, но этим не ограничивая, N-метилкарбоксамид, N-этилкарбоксамид, N-н-пропилкарбоксамид, N-изопропилкарбоксамид, N-н-бутилкарбоксамид, N-втор-бутилкарбоксамид, N-изобутилкарбоксамид, N-трет-бутилкарбоксамид и другие подобные алкилкарбоксамиды.

Термин "циано" относится к группе -CN.

Термин "C₂-C₆-диалкиламино" относится к радикалу, включающему аминогруппу, замещенную двумя одинаковыми или различными C₁-C₃-алкильными группами, где C₁-C₃-алкил определяется так же, как и на протяжении всего изобретения. Некоторые примеры включают, но этим не ограничивая, диметиламино, метилэтиламино, диэтиламино, метилпропиламино, метилизопропиламино, этилпропиламино, этилизопропиламино, дипропиламино, пропилизопропиламино, и другие подобные диалкиламино. Некоторые варианты осуществления представляют собой C₂-C₄-диалкиламино.

Термин "C₁-C₆-галогеналкокси" относится к радикалу, включающему C₁-C₆-галогеналкильную группу, непосредственно присоединенную к атому кислорода, где C₁-C₆-галогеналкил определяется так же, как и на протяжении всего изобретения. Примеры включают, но этим не ограничивая, дифторметокси, трифторметокси, 2,2,2-трифторэтокси, пентафторэтокси и другие подобные галогеналкокси.

Термин "C₁-C₆-галогеналкил" относится к радикалу, включающему C₁-C₆-алкильную группу, замещенную одним или более галогенами, где C₁-C₆-алкил определяется так же, как и на протяжении всего изобретения. C₁-C₆-галогеналкил может быть полностью замещенным, и в этом случае он может быть представлен формулой C_nL_{2n+1}, где L представляет собой галоген, и "n" представляет собой 1, 2, 3, 4, 5 или 6. При присутствии более чем одного галогена, они могут быть одинаковыми или различными, и их выбирают из фтора, хлора, брома и йода. В некоторых вариантах осуществления галогеналкил содержит от 1 до 5 углеродов (т.е. C₁-C₅-галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления галогеналкил содержит от 1 до 4 углеродов (т.е. C₁-C₄-галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления галогеналкил содержит от 1 до 3 углеродов (т.е. C₁-C₃-галогеналкил). В некоторых вариантах осуществления галогеналкил содержит 1 или 2 углерода. Примеры галогеналкильных групп включают, но этим не ограничивая, фторметил, дифторметил, трифторметил, хлордифторметил, 2,2,2-трифторэтил, пентафторэтил и другие подобные галогеналкилы.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин "гетероарил" относится к кольцевой системе, содержащей от 5 до 10 кольцевых атомов, которая может содержать одно кольцо, два конденсированных кольца или три конденсированных кольца, и, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один кольцевой атом представляет собой гетероатом, выбранный, например, из O, S и N, где N необязательно замещен H, C₁-C₄-ацилом, C₁-C₄-алкилом или оксидом (т.е. азот ароматического кольца и оксидную форму N-оксид). Некоторые варианты осуществления содержат от 5 до 6 кольцевых атомов, например фуранил, тиенил, пирролил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, изоксазолил, пиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тетразолил, тиадиазолил, пиридинил, пиазинил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил и другие подобные гетероарилы. Некоторые варианты осуществления содержат от 8 до 10 кольцевых атомов, например хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, триазинил, индолил, изоиндолил, индазолил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, птеридинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, бензоксазолил, бензотиазолил, 1H-бензимидазолил, имидазопиридинил, бензотиенил, бензофуранил, изобензофуран, 2,3-дигидробензофуранил, 4H-бензо[1,3]диоксинил, 3,4-дигидро-1H-изохинолинил, 1,4,6,7-тетрагидроимидазо[4,5-c]пиридинил, 7,8-дигидро-5H-[1,6]нафтиридинил, 5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазинил, бензо[1,3]диоксолил, пиазоло[1,5-a]пиримидинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил и другие подобные гете-

роарилы.

В некоторых вариантах осуществления "гетероарил" выбирают из группы пиразолила, имидазолила, индолила, 2,3-дигидробензофуранила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепинила, бензо[d][1,3]диоксолила, бензофуранила, фуранила, изоксазолила, пиридинила, пиримидинила и хинолинила. В некоторых вариантах осуществления "гетероарил" выбирают из группы 1Н-пиразол-4-ила, 1Н-имидазол-1-ила, 1Н-имидазол-5-ила, 1Н-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепина-7-ил, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила.

Термин "гетероциклил" относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 8 кольцевых атомов, в котором один, два или три из кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные, например, из O, S и N, где N необязательно замещен H, C₁-C₄-ацилом или C₁-C₄-алкилом, и S необязательно замещена один или двумя кислородами. В некоторых вариантах осуществления "гетероциклил" относится к неароматическому кольцевому радикалу, содержащему от 3 до 8 кольцевых атомов, в котором один или два из кольцевых атомов представляют собой гетероатомы, выбранные, например, из O, S и NH. Примеры гетероциклильной группы включают, но этим не ограничивая, азиридирил, азетидинил, пиперидинил, морфолинил, оксетанил, имидазолидинил, пиперазинил, пирролидинил, тиоморфолинил, [1,4]оксазепанил, 1,1-диоксопиоморфолинил, азепанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранил и другие подобные гетероциклилы.

В некоторых вариантах осуществления "гетероциклил" выбирают из группы оксетанила, имидазолидинила, пирролидинила, пиперидинила и тетрагидрофуранила. В некоторых вариантах осуществления "гетероциклил" выбирают из группы оксетан-3-ила, имидазолидин-1-ила, пирролидин-1-ила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила.

Термин "гетероциклил-C₁-C₆-алкил" относится к радикалу, состоящему из гетероциклильной группы, присоединенной к C₁-C₆-алкильному радикалу, где гетероциклил и C₁-C₆-алкил определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. Примеры а гетероциклил-C₁-C₆-алкильной группы включают, но этим не ограничивая, (оксетанил)метил, (оксетанил)этил, (имидазолидинил)метил, (имидазолидинил)этил, (пирролидинил)метил, (пирролидинил)этил, (пиперидинил)метил, (пиперидинил)этил, (тетрагидрофуранил)метил, и (тетрагидрофуранил)этил. В некоторых вариантах осуществления "гетероциклил-C₁-C₆-алкил" выбирают из группы (оксетанил)метила, 2-(имидазолидинил)этила и 2-(пирролидинил)этила. В некоторых вариантах осуществления "гетероциклил-C₁-C₆-алкил" выбирают из группы (оксетан-3-ил)метила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила и 2-(пирролидин-1-ил)этила.

Термин "гидроксил" относится к группе -ОН.

Термин "гидрокси-C₁-C₆-алкокси" относится к радикалу, состоящему из гидроксильной группы, присоединенной к C₁-C₆-алкоксильному радикалу, где гидроксил и C₁-C₆-алкокси определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. Примеры включают, но этим не ограничивая, 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксипропокси, 3-гидроксипропокси, 2-гидроксибутокси, 3-гидроксибутокси, 4-гидроксибутокси, и другие подобные гидрокси-C₁-C₆-алкокси.

Термин "гидрокси-C₁-C₆-алкил" относится к радикалу, состоящему из гидроксильной группы, присоединенной к C₁-C₆-алкильному радикалу, где гидроксил и C₁-C₆-алкил определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. Примеры включают, но этим не ограничивая, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил и другие подобные гидрокси-C₁-C₆-алкилы.

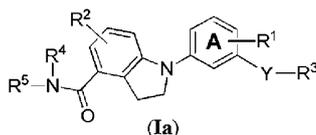
Термин "оксо" относится к двухвалентному радикалу =O.

Термин "пиридиндил" относится к двухвалентному радикалу пиридина.

Термин "пиразин-2,6-диил" относится к 2,6-бирадикалу пиразина.

Соединения по изобретению

Один аспект настоящего изобретения охватывает, в частности, конкретные производные 1-гетероарил-индолин-4-карбоксамида, выбранные из соединений формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов:



где кольцо A, Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения выше и ниже. Очевидно, что конкретные характерные черты изобретения, которые с целью большей ясности описаны в отдельных вариантах осуществления, могут быть также представлены в комбинации в одном варианте осуществления. И наоборот, различные характерные черты изобретения, которые с целью краткости описаны в одном варианте осуществления, могут быть также представлены раздельно или в любой подходящей субкомбинации. Все комбинации вариантов осуществления, касающиеся химических групп, представленных с помощью переменных (например, кольца A, Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵), содержащихся в описанных в изобретении общих химических формулах, например, формулах (Ia), (Ic), (Ie),

(Ig), (Ii), (Ik), (Im), (Io), (Iq), (Is), (Iu), (Iw) и формулах, раскрытых в фигурах, конкретно входят в объем настоящего изобретения, точно так же, как если бы перечисляли индивидуально и в явном виде воздействие каждой в отдельности комбинации, при условии, что такие комбинации охватывают соединения, которые дают в результате стабильные соединения (т.е. соединения, которые могут быть выделены, подвергнуты анализу и испытаны на биологическую активность). Кроме того, все субкомбинации химических групп, перечисленные в вариантах осуществления, описывающие такие переменные, а также все субкомбинации описанных в изобретении применений и медицинских предписаний также конкретно входят в объем настоящего изобретения, точно так же, как если бы в изобретении перечисляли индивидуально и в явном виде каждую в отдельности субкомбинацию химических групп и субкомбинацию применений и медицинских предписаний.

Используемый в изобретении термин "замещенный" указывает на то, что по меньшей мере один атом водорода химической группы заменен на неводородный заместитель или группу, при этом неводородный заместитель или группа могут быть одновалентными или двухвалентными. Когда заместитель или группа являются двухвалентными, то в этом случае очевидно, что эта группа может быть дополнительно замещена другим заместителем или группой *or group*. Когда химическая группа в изобретении является "замещенной", она может быть замещена до полного насыщения ее валентности. Например, метильная группа может быть замещена с помощью 1, 2 или 3 заместителей, метиленовая группа может быть замещена с помощью 1 или 2 заместителей, фенильная группа может быть замещена с помощью 1, 2, 3, 4 или 5 заместителей, нафтильная группа может быть замещена с помощью 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 заместителей и так далее. Аналогично, выражение "замещенная одним или более заместителями" относится к замещению группы с помощью от одного заместителя до суммарного числа заместителей, теоретически допустимого для данной группы. Кроме того, когда группа замещена более чем одной группой, эти замещающие группы могут быть одинаковыми или они могут быть различными.

Соединения по изобретению могут также включать таутомерные формы, такие как кето-енольные таутомеры и другие подобные таутомеры. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или пространственно заблокированы в одну форму в результате соответствующего замещения. Следует иметь в виду, что различные таутомерные формы входят в объем соединений по настоящему изобретению.

Понятно и очевидно, что соединения формулы (Ia) и связанных с ней формул могут иметь один или более хиральных центров и, поэтому, могут существовать в форме энантиомеров и/или диастереоизомеров. Подразумевается, что изобретение распространяется и включает в себя все такие энантиомеры, диастереоизомеры и их смеси, в том числе, но этим не ограничивая, рацематы. Подразумевается, что соединения формулы (Ia) и формул, используемых в этом изобретении, представляют все индивидуальные энантиомеры и их смеси, если конкретно не указано или показано иное.

Группа Y.

В некоторых вариантах осуществления Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой -CH₂-.

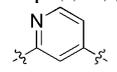
В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой -O-.

В некоторых вариантах осуществления Y представляет собой -S-.

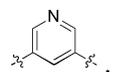
Кольцо A.

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиридиндил или пиазин-2,6-дил.

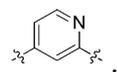
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиридиндил.



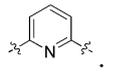
В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой



В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

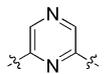


В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой



В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиазин-2,6-дил формулы



Группа R¹.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H или C₁-C₆-алкил.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H или метил.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил.

В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой метил.

фторфенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 4-фтор-3-(трифторметил) фенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 4-фтор-3-гидроксифенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 4-фтор-3-метоксифенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 4-метокси-3-(трифторметил)фенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 4-метокси-3-метилфенил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-(трифторметил)пиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5,6-дифторпиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-хлор-6-фторпиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-хлорпиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 6-(трифторметил)пиридин-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 6-цианопиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 6-фтор-5-метилпиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой 6-метоксипиридин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой бензо[d][1,3]диоксол-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой бензофуран-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой бензофуран-5-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой фуран-2-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой фуран-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой хинолин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^3 представляет собой хинолин-5-ил.

Группа R^4 .

В некоторых вариантах осуществления R^4 представляет собой H.

Группа R^5 .

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1 - C_6 -алкила, гетероциклила, гетероцикл- C_1 - C_6 -алкила и гидрокси- C_1 - C_6 -алкила; и каждая группа обязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамиды, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси- C_1 - C_6 -алкокси, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила и оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1 - C_6 -алкила, гетероциклила, гетероцикл- C_1 - C_6 -алкила и гидрокси- C_1 - C_6 -алкила; и каждая группа обязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил) этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа обязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамиды, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси- C_1 - C_6 -алкокси, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила и оксо.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил) этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа обязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбирают из H, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксибутан-2-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-метилпиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2,3-дигидроксипропила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фтор-3-гидроксипропила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидрокси-3-метоксипропила, 2-гидроксиэтила, 2-гидроксипропила, 2-морфолиноэтила, 2-оксопирролидин-3-ила, 2-оксотетрагидрофуран-3-ила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, 3-фтор-2-

бой 3-фтор-2-гидроксипропил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой 3-гидроксипропил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой 6-оксопиперидин-3-ил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой цианометил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой пиридин-4-ил. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет собой тетрагидрофуран-3-ил.

Стереохимическая конфигурация.

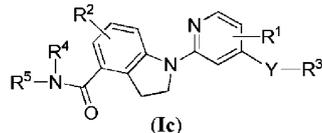
В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют один хиральный углерод, и хиральный углерод имеет (S) стереохимическую конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют один хиральный углерод, и хиральный углерод имеет (R) стереохимическую конфигурацию. В некоторых вариантах осуществления один хиральный углерод присутствует в группе R^3 . В некоторых вариантах осуществления один хиральный углерод присутствует в группе R^5 .

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют два хиральных углерода, и хиральные углероды имеют (R,R) стереохимические конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют два хиральных углерода, и хиральные углероды имеют (R,S) стереохимические конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют два хиральных углерода, и хиральные углероды имеют (с,S) стереохимические конфигурации. В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют два хиральных углерода, и хиральные углероды имеют (с,R) стереохимические конфигурации. В некоторых вариантах осуществления два хиральных углерода присутствуют в группе R^3 . В некоторых вариантах осуществления два хиральных углерода присутствуют в группе R^5 .

Следует иметь в виду, что каждый хиральный углерод со стереохимической конфигурацией (R) или (S) определяется в соответствии с системой, согласно которой каждому из заместителей присваивается старшинство с учетом атомного номера, определяемое правилами старшинства Кана-Ингольда-Прелога (т.е. CIP).

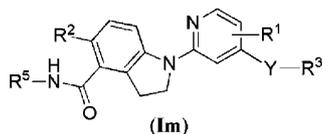
Конкретные комбинации.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ic) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где Y, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определяются так же, как и на протяжении всего изобретения выше и ниже.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Im) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где Y выбирают из $-CH_2-$, $-O-$ и $-S-$;

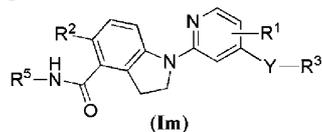
R^1 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R^5 выбирают из H, C_1-C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1-C_6 -алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_1-C_6 -алкила и гидроксид- C_1-C_6 -алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Im) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где Y выбирают из $-CH_2-$, $-O-$ и $-S-$;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

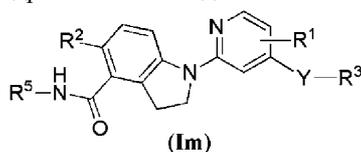
R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-

бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-ацилокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамиды, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксиды и гидроксид-C₁-C₆-алкила; и где C₁-C₆-алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино и оксо; и

R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамиды, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксиды, гидроксид-C₁-C₆-алкокси, гидроксид-C₁-C₆-алкила и оксо.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Im) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

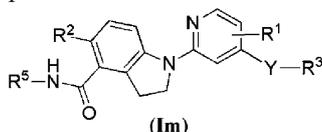
R¹ представляет собой H или метил;

R² представляет собой H или фтор;

R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Im) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

R¹ представляет собой H или метил;

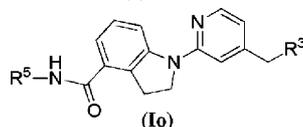
R² представляет собой H или фтор;

R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метоксипиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетил-4-фторфенила, 3-ацетилфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетил-3-фторфенила, 4-ацетилфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилфенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метоксипиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-

ила, 5-фтор-6-метоксипиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-цианопиридин-3-ила, 6-фтор-5-метилпиридин-3-ила, 6-метоксипиридин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; и

R^5 выбирают из H, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидроксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-метилпиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила и пиридин-4-ила.

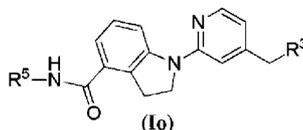
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Io) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R^3 представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R^5 выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1 - C_6 -алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_1 - C_6 -алкила, и гидрокси- C_1 - C_6 -алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

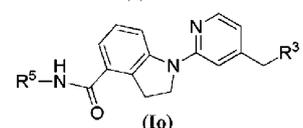
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Io) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -ацилокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамида, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси- C_1 - C_6 -алкила; и где C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино и оксо; и

R^5 выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамида, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила, гидроксо- C_1 - C_6 -алкокси, гидроксо- C_1 - C_6 -алкила и оксо.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Io) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам

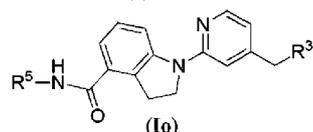


где R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-

ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

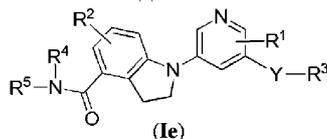
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ic) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетил-4-фторфенила, 3-ацетилфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетил-3-фторфенила, 4-ацетилфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилфенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-циано-пиримидин-3-ила, 6-фтор-5-метилпиридин-3-ила, 6-метокси-пиримидин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; и

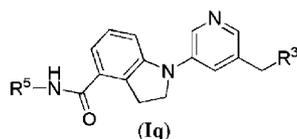
R⁵ выбирают из H, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидроксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-метилпиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила и пиридин-4-ила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ie) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



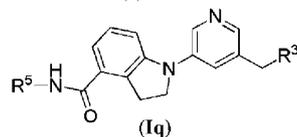
где Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения выше и ниже.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



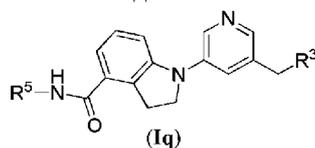
где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила и гетероциклила; и C₁-C₆-алкил необязательно замещен гидроксилью.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



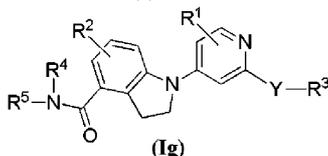
где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R⁵ выбирают из H, метила, этила и тетрагидрофуранила; и этил необязательно замещен гидроксилью.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



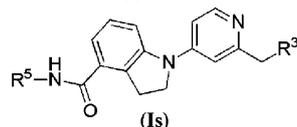
где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил; и R⁵ выбирают из H, метила, 2-гидроксиэтила и тетрагидрофуран-3-ила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения выше и ниже.

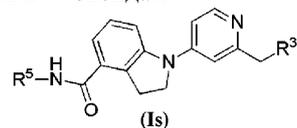
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Is) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкила и галогена; и

R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила и гетероциклила; и C₁-C₆-алкил и гетероциклil каждый необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкокси, галогена, гидроксила и оксо.

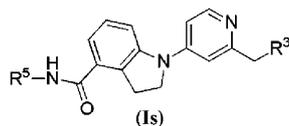
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Is) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из ацетила, метокси, трифторметила, хлора и фтора; и

R⁵ выбирают из H, этила, пирролидинила и тетрагидрофуранила; и этил и пирролидинил, каждый необязательно, замещены одной или более группами, независимо выбранными из метокси, фтора, гидроксила и оксо.

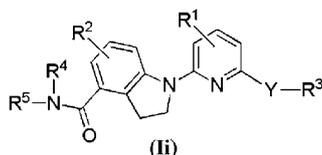
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Is) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил, 3-ацетилфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-хлор-5-фторфенил, 4-фтор-3-(трифторметил)фенил и 3-фтор-4-метоксифенил; и

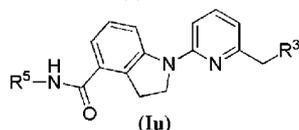
R⁵ выбирают из H, 2-фтор-3-гидроксипропила, 2-гидрокси-3-метоксипропила, 2-оксопирролидин-3-ила, 2-гидроксипропила, 3-фтор-2-гидроксипропила, тетрагидрофуран-3-ила, 2-фторэтила и 2-гидроксиэтила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ii) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



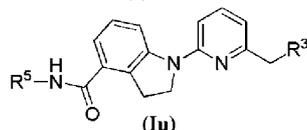
где Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵, определяются так же, как и на протяжении всего изобретения выше и ниже.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iu) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



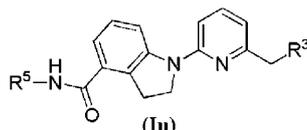
где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H и гетероцикла.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iu) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



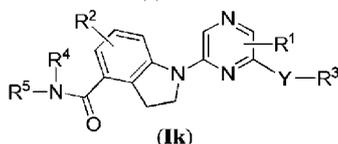
где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R⁵ выбирают из H и тетрагидрофуранила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iu) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



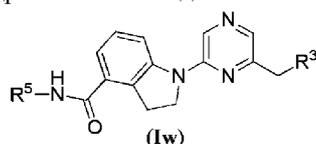
где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил; и R⁵ выбирают из H и тетрагидрофуран-3-ила.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ik) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где Y, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ определяются так же, как и на протяжении всего изобретения выше и ниже.

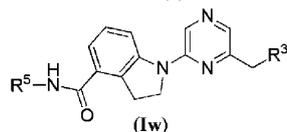
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iw) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H и C₁-C₆-алкила; и C₁-C₆-алкил необязательно замещен гидроксилом.

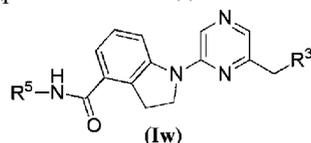
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iw) и их фармацевтиче-

ски приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R⁵ выбирают из H и этила; и этил необязательно замещен гидроксилом.

Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Iw) и их фармацевтически приемлемым солям, сольватам, гидратам и N-оксидам



где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил; и R⁵ выбирают из H и 2-гидроксиэтила.

Некоторые варианты осуществления настоящего изобретения включают каждую комбинацию одного или более соединений и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидраты и N-оксидов, выбранных из следующей группы, приведенной в табл. А.

Таблица А

Соединение №	Химическая структура	Химическое название
1		1-(6-(3-(Трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
2		(S)-N-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
3		(S)-N-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
4		(S)-N-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
5		1-(4-(3-(Трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
6		1-(2-(3-(Трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
7		(S)-N-(Тетрагидрофуран-3-ил)-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид
8		1-(5-(3-(Трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид

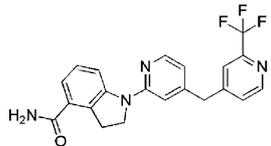
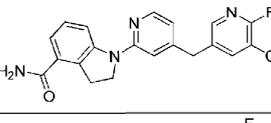
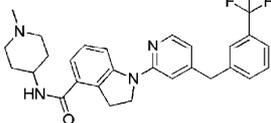
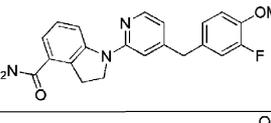
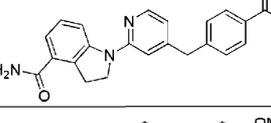
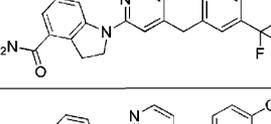
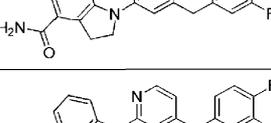
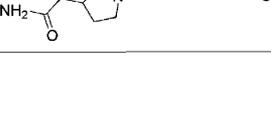
9		N-Метил-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)-пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид
10		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид
11		(S)-3-(4-(Тетрагидрофуран-3-илкарбамоил)индолин-1-ил)-5-(3-(трифторметил)бензил)-пиридин 1-оксид
12		3-(4-Карбамоилиндолин-1-ил)-5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин 1-оксид
13		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
14		1-(4-(3,5-Дифторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-индолин-4-карбоксамид
15		1-(4-(3,5-Дифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
16		1-(4-(3,5-Дифторбензил)пиридин-2-ил)-N-метилиндолин-4-карбоксамид

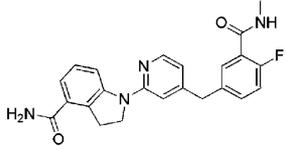
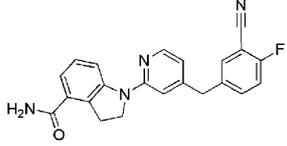
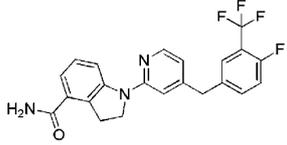
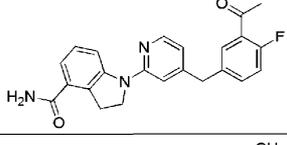
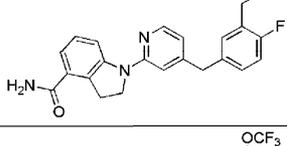
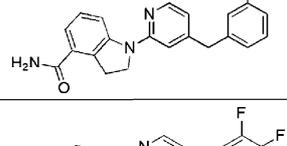
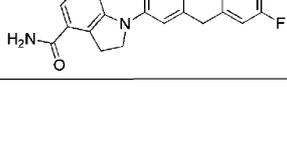
17		1-(6-Метил-4-(3-(трифторметил)бензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
18		N-Метил-1-(6-метил-4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
19		(S)-1-(4-(3,5-Дифторбензил)пиридин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)индолин-4-карбоксамид
20		N-(2-Дианоэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
21		(R)-N-(2,3-Дигидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
22		(S)-N-(2,3-Дигидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
23		1-(4-(3-Фтор-5-(трифторметил)фенокси)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид

24		1-(4-(3-Фтор-5-(трифторметил)фенокси)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
25		N-(3-Гидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
26		(R)-N-(2-Гидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
27		N-(Цианометил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
28		1-(4-(3-Фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид
29		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
30		1-(4-(3-(Трифторметил)фенилтио)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
31		(S)-N-(2,3-Дигидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
32		(R)-N-(2,3-Дигидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
33		1-(4-(3-Фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
34		N-(2-(Диметиламино)этил)-1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
35		N-(1,3-Дигидроксипропан-2-ил)-1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
36		N-(2-(Диметиламино)этил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид

37		N-(1,3-Дигидрокси-пропан-2-ил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
38		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пирозин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
39		1-(6-(3-(Трифторметил)бензил)пирозин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
40		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(4-(6-(3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
41		1-(4-(6-(3-(Трифторметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
42		1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
43		1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид

44		1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил)-N-(2-(диметил-амино)этил) индолин-4-карбоксамид
45		1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил)-N-(пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид
46		1-(4-(5-Хлорпиридин-3-ил)метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
47		1-(4-(5-(Трифтор-метил) пиридин-3-ил)метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
48		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(4-(5-(трифторметил)-пиридин-3-ил)метил)-пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
49		1-(4-(5,6-Дифтор-пиридин-3-ил)метил)-пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
50		1-(4-(6-Фтор-5-метилпиридин-3-ил)метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид

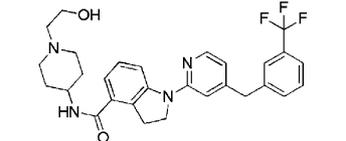
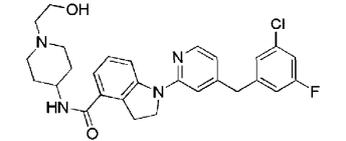
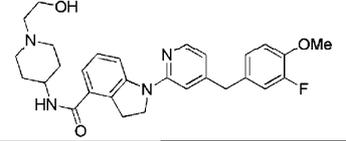
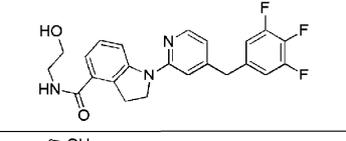
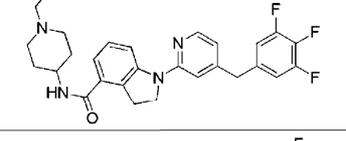
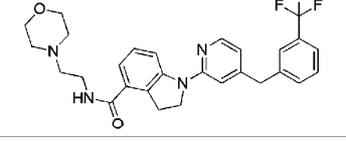
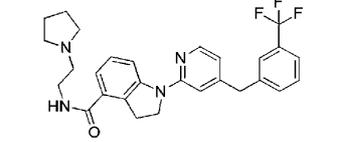
51		1-(4-((2-(2-(Трифтор-метил) пиридин-4-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
52		1-(4-((5-Хлор-6-фторпиридин-3-ил) - метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид
53		N-(1-Метилпиперидин-4-ил)-1-(4-(3-(трифтор-метил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
54		1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
55		1-(4-(4-Ацетил-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
56		1-(4-(4-Метокси-3-(трифторметил) бензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
57		1-(4-(4-Хлор-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
58		1-(4-(3-Хлор-4-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид

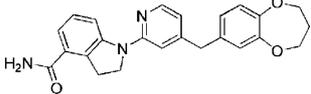
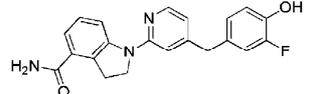
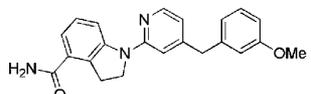
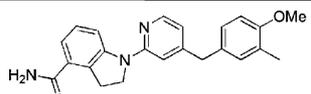
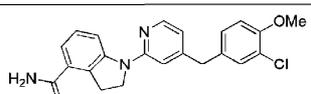
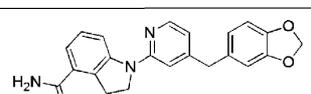
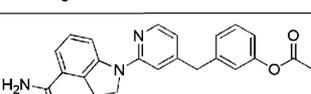
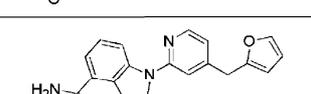
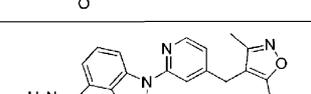
59		1-(4-(4-Фтор-3-(метилкарбамоил)-бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
60		1-(4-(3-Циано-4-фторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
61		1-(4-(4-Фтор-3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
62		1-(4-(3-Ацетил-4-фторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
63		1-(4-(4-Фтор-3-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
64		1-(4-(3-(Трифторметокси)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
65		1-(4-(3,4,5-Трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид

66		1-(4-((2,3-Дигидро-бензофуран-5-ил)-метил) пиридин-2-ил)-индолин-4-карбоксамид
67		1-(4-(4-Фтор-3-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
68		1-(4-(3-Циано-5-фтор-бензил) пиридин-2-ил)-индолин-4-карбоксамид
69		1-(4-(3-Фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-этил) индолин-4-карбоксамид
70		1-(4-(3-Хлор-4-фторбензил) пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-этил) индолин-4-карбоксамид
71		1-(4-(3-Фтор-5-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
72		1-(4-(2-Метокси-пиримидин-5-ил) метил)-пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
73		1-(4-(2-Хлор-пиримидин-5-ил) метил)-пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид

74		1-(4-(4-Фтор-3-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид
75		1-(4-(4-Фтор-3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид
76		1-(4-((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-метил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-индолин-4-карбоксамид
77		1-(4-(3-Ацетил-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид
78		1-(4-(3-Ацетилбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
79		1-(4-((2,3-Дигидробензофуран-5-ил)-метил)пиридин-2-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-пиперидин-4-ил)-индолин-4-карбоксамид
80		1-(4-(3-Ацетил-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)индолин-4-карбоксамид

81		1-(4-(3-((Диметил-амино) метил) бензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
82		1-(4-(4-Ацетил-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
83		1-(4-((5-Фтор-6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
84		1-(4-((5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
85		1-(4-((6-Метокси-пиридин-3-ил) метил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
86		1-(4-((6-Цианопиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
87		1-(4-(3-Фтор-4-(гидроксиметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
88		1-(4-(4-Циано-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид

89		N-(1-(2-Гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
90		1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
91		1-(4-(3-Фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
92		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
93		N-(1-(2-Гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
94		N-(2-Морфолинэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
95		N-(2-(Пирролидин-1-ил)этил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид

96		1-(4-((3,4-Дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
97		1-(4-(3-Фтор-4-гидроксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
98		1-(4-(3-Метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
99		1-(4-(4-Метокси-3-метилбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
100		1-(4-(3-Хлор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
101		1-(4-(Бензо[d][1,3]-диоксол-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
102		3-((2-(4-Карбамоил-индолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фенил ацетат
103		1-(4-(Фуран-2-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
104		1-(4-((3,5-Диметил-изоксазол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид

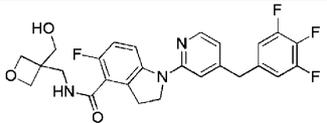
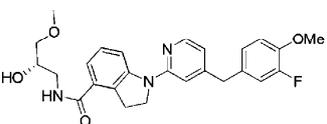
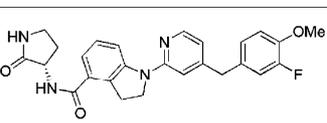
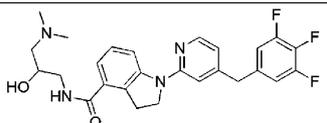
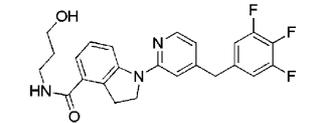
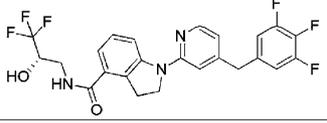
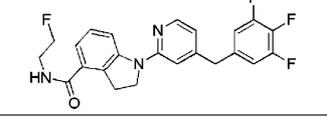
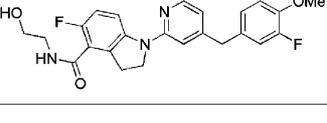
105		1-(4-(Фуран-3-ил-метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид
106		1-(4-(Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
107		1-(4-(3-Хлор-5-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
108		5-Фтор-N-(2-гидрокси-этил)-1-(4-(3-(трифторметил) бензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
109		5-Фтор-N-(1-(2-гидроксиэтил) - пиперидин-4-ил) -1-(4-(3-(трифторметил) - бензил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид
110		1-(4-(4-Этоксид-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
111		1-(4-(Хинолин-3-ил-метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид

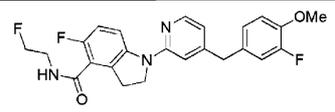
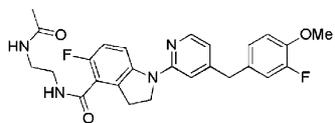
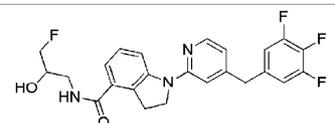
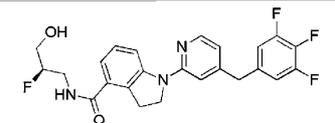
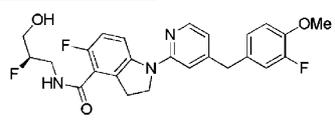
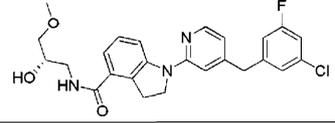
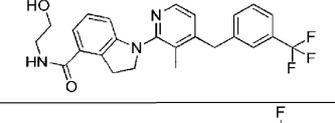
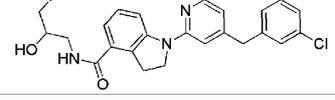
112		1-(4-(Хинолин-5-ил-метил) пиридин-2-ил)-индолин-4-карбоксамид
113		N-(1,3-Дигидрокси-пропан-2-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
114		1-(4-(4-Фтор-3-гидроксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
115		1-(4-(4-Хлор-3-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
116		1-(4-(3,4-Дифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
117		N-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
118		N-(1-(2-Гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид
119		1-(4-(Бензофуран-2-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид

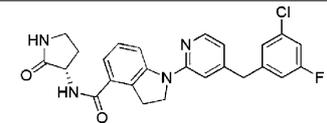
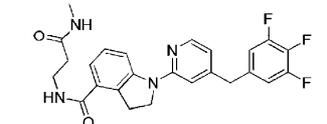
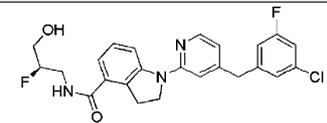
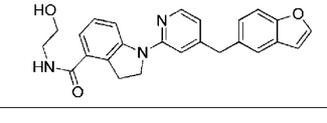
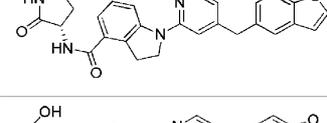
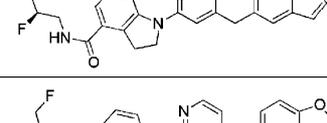
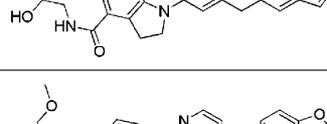
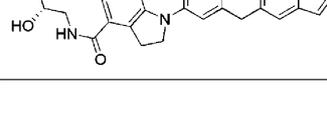
120		1-(4-((1H-индол-4-ил)-метил)пиридин-2-ил)-индолин-4-карбоксамид
121		1-(4-(3,5-дифтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
122		5-фтор-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
123		(R)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
124		(S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
125		N-(2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
126		N-(2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
127		N-(2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид

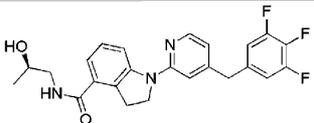
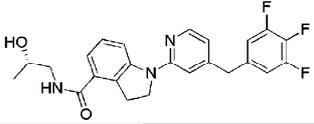
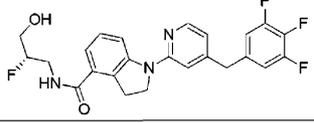
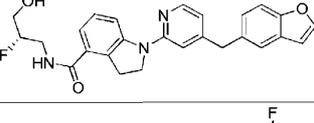
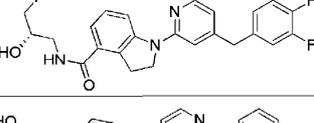
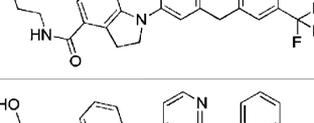
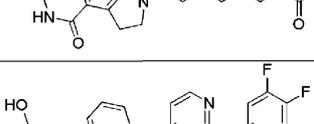
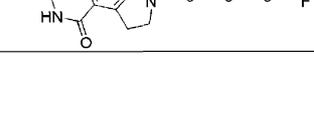
128		N-(6-Оксопиперидин-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
129		N-(2-Ацетидамоэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
130		N-(2-Гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
131		N-(1,3-Диметоксипропан-2-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
132		N-(2-(2-Оксопипролидин-1-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
133		N-(2-(2-Оксиимидазолидин-1-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
134		N-((2R,3S)-1,3-Дигидроксибутан-2-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
135		(R)-N-(2-Оксотетрагидрофуран-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
136		(S)-N-(2-Оксотетрагидрофуран-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
137		(R)-N-(2-Гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
138		(S)-N-(2-Гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
139		N-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
140		5-Фтор-N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
141		N-(1,3-Дигидроксипропан-2-ил)-5-фтор-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид

142		(R)-N-(2,3-Дигидроксипропил)-5-фтор-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
143		5-Фтор-N-(2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
144		(R)-5-Фтор-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
145		N-(2-Ацетамидоэтил)-5-фтор-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
146		(R)-5-Фтор-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
147		(S)-5-Фтор-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
148		(R)-N-(2-Гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
149		(S)-N-(2-Гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
150		(S)-5-Фтор-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
151		(R)-N-(2-Оксопирролидин-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
152		(S)-N-(2-Оксопирролидин-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
153		N-(2-(1H-Имидазол-5-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
154		N-(3-(Гидроксиметил)оксетан-3-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид

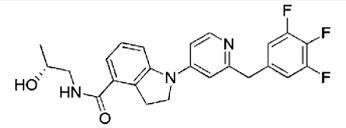
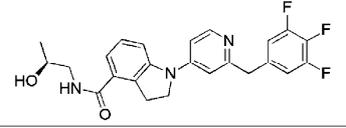
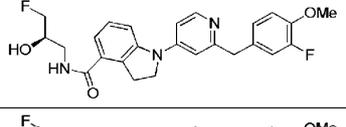
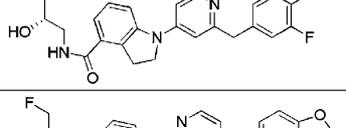
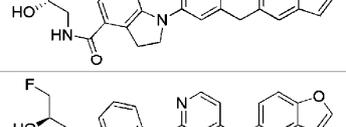
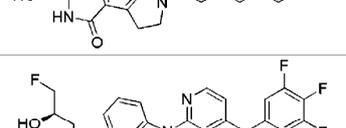
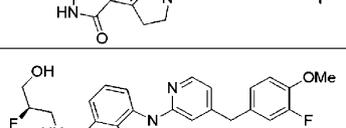
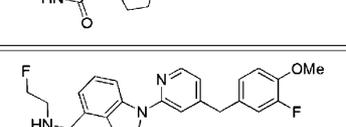
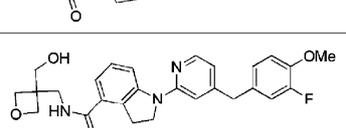
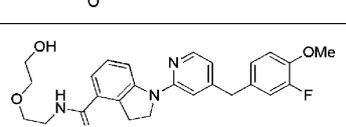
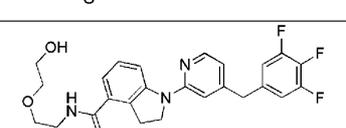
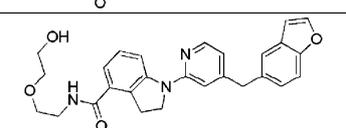
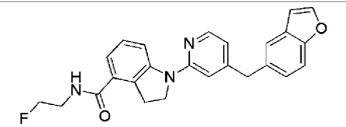
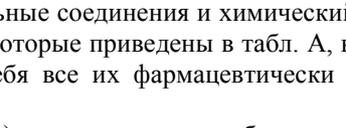
155		5-Фтор-N-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
156		(S)-1-(4-(3-Фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)индолин-4-карбоксамид
157		(S)-1-(4-(3-Фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-оксо-пирролидин-3-ил)-индолин-4-карбоксамид
158		N-(3-(Диметиламино)-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
159		N-(3-Гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-индолин-4-карбоксамид
160		(S)-N-(3,3,3-Трифтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)-индолин-4-карбоксамид
161		N-(2-Фторэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
162		5-Фтор-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид

163		5-Фтор-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-фторэтил)-индолин-4-карбоксамид
164		N-(2-Ацетамидоэтил)-5-фтор-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
165		N-(3-Фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
166		(R)-N-(2-Фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
167		(R)-5-Фтор-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-индолин-4-карбоксамид
168		(S)-1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)индолин-4-карбоксамид
169		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(3-метил-4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
170		1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид

171		(S)-1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-индолин-4-карбоксамид
172		N-(3-(Метиламино)-3-оксопропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
173		(R)-1-(4-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-индолин-4-карбоксамид
174		1-(4-(Бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)-индолин-4-карбоксамид
175		(S)-1-(4-(Бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-индолин-4-карбоксамид
176		(R)-1-(4-(Бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-индолин-4-карбоксамид
177		1-(4-(Бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-индолин-4-карбоксамид
178		(S)-1-(4-(Бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)индолин-4-карбоксамид

179		(R)-N-(2-Гидрокси-пропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
180		(S)-N-(2-Гидрокси-пропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
181		(S)-N-(2-Фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
182		(S)-1-(4-(Бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид
183		(S)-N-(3-Фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)-пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
184		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(2-(3-(трифторметил)-бензил)пиридин-4-ил)-индолин-4-карбоксамид
185		1-(2-(3-Ацетилбензил)-пиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид
186		N-(2-Гидроксиэтил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)-индолин-4-карбоксамид

187		1-(2-(3-Хлор-5-фторбензил)пиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид
188		1-(2-(4-Фтор-3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид
189		(S)-N-(2-Гидрокси-3-метоксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
190		N-(2-Фторэтил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
191		(R)-N-(2-Гидрокси-3-метоксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
192		N-(3-Фтор-2-гидроксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
193		(R)-N-(2-Фтор-3-гидроксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
194		(S)-N-(2-Оксопирролидин-3-ил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид

195		(R)-N-(2-Гидрокси-пропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
196		(S)-N-(2-Гидрокси-пропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид
197		(R)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
198		(S)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
199		(S)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид
200		(R)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид
201		(R)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
202		(R)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
203		1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-фторэтил)индолин-4-карбоксамид
204		1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)-метил индолин-4-карбоксамид
205		1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)индолин-4-карбоксамид
206		N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид
207		1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)индолин-4-карбоксамид
208		1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фторэтил)индолин-4-карбоксамид

Кроме того, индивидуальные соединения и химический класс соединений по настоящему изобретению, например, соединения, которые приведены в табл. А, в том числе их изомеры, диастереоизомеры и энантиомеры, включают в себя все их фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты и N-оксиды.

Соединения формулы (Ia) по настоящему изобретению могут быть получены по соответствующим

опубликованным в литературе методикам, которые использует любой специалист в этой области. Примеры реагентов и методик для проведения этих реакций приведены в изобретении в демонстрационных примерах. Защита с помощью защитных групп и удаление защиты могут быть осуществлены общеизвестными методами (см., например, монографию Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999 [Wiley]).

Следует иметь в виду, что настоящее изобретение включает в себя каждый изомер, каждый диастереоизомер, каждый энантиомер и их смеси каждого соединения и общих формул, раскрытых в изобретении, точно также, как если бы они были каждый индивидуально раскрыты с конкретной стереохимической конфигурацией для каждого хирального углерода. Разделение индивидуальных изомеров и энантиомеров (например, методом ВЭЖХ (в том числе, с нормальной фазой, с обращенной фазой и хиральной фазой), перекристаллизацией диастереоизомерных смесей и другими подобными методами) или селективный синтез (например, методом энантиомерного селективного синтеза и другими подобными методами) индивидуальных изомеров могут быть осуществлены путем применения различных методов, которые хорошо известны специалистам в этой области.

Расстройства и способы лечения.

Раскрытые в изобретении соединения могут применяться при лечении или предотвращении различных заболеваний, расстройств, состояний и/или показаний (которые в совокупности называют в изобретении "расстройствами"). Для любого специалиста является очевидным, что когда в изобретении раскрывается расстройство или способ лечения или предотвращения, то такое раскрытие включает в себя дополнительные медицинские применения (например, соединение для применения при лечении расстройства, применение соединения для лечения расстройства и/или применение соединения в производстве лекарственного препарата для лечения расстройства).

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения расстройства. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения подтипа расстройства. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения симптома расстройства.

В изобретении предлагаются способы лечения или предотвращения GPR52-опосредованного нарушения. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для предотвращения GPR52-опосредованного расстройства. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения GPR52-опосредованного расстройства. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нарушение мозговой деятельности. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой психиатрическое расстройство. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой неврологическое расстройство. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой психическое расстройство. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой расстройство центральной нервной системы (CNS). В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой устойчивое к лечению расстройство.

В некоторых вариантах осуществления описанные в изобретении соединения могут применяться для улучшения кортикальной функции. В конкретных вариантах осуществления кортикальная функция представляет собой префронтальную кортикальную функцию. В конкретных вариантах осуществления кортикальную функцию выбирают из исполнительных функций, внимания и памяти. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой гипофронтальность. В конкретных вариантах осуществления гипофронтальность связана с состоянием, выбранным по меньшей мере из одного из шизофрении, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения по меньшей мере одного негативного симптома шизофрении. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для корректировки нарушений памяти. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для улучшения исполнительных функций. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения увеличивают церебральный кровоток в префронтальном кортексе. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения увеличивают утилизацию глюкозы в префронтальном кортексе. Для любого специалиста в этой области является очевидным, что гипофронтальность может быть определена с помощью ряда методов визуализации. Например, гипофронтальность может быть определена методом функциональной магнитно-резонансной томографии (fMRI).

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой экстрапирамидное или двигательное расстройство. В конкретных вариантах осуществления экстрапирамидное или двигательное расстройство выбирают из акатизии, ассоциированных движений, атетоза, атаксии, баллизма (в том числе гемибаллизма), хореи (например, болезни Хантингтона), хореоатетоза,

дискинезии (например, поздней дискинезии или вызванной нейролептиком дискинезии), миоклонии, синдрома зеркального движения рук, пароксизмальной кинезиогенной дискинезии, синдрома усталых ног, спазмов, расстройства стереотипных движений, стереотипии, тикового расстройства (например, синдрома Туретта), тремора и болезни Вильсона. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой болезнь Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой экстрапирамидный синдром. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой моторное нарушение. В конкретных вариантах осуществления моторное нарушение выбирают из диспраксии, расстройства стереотипных движений и тикового расстройства. В конкретных вариантах осуществления моторное нарушение выбирают из расстройства Туретта, устойчивого (хронического) моторного или голосового тикового расстройства и временного тикового расстройства. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой двигательное расстройство, вызванное приемом лекарственного препарата. В конкретных вариантах осуществления двигательное расстройство, вызванное приемом лекарственного препарата, вызывается приемом лекарственного препарата для болезни Паркинсона. В конкретных вариантах осуществления двигательное расстройство, вызванное приемом лекарственного препарата, вызывается приемом нейролептического средства. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство. В конкретных вариантах осуществления гиперкинетическое двигательное расстройство связано по меньшей мере с одним из следующих расстройств: болезнью Хантингтона, болезнью Вильсона, синдромом усталых ног, постинсультными проявлениями и дентаторубральной-паллидо-люисовой атрофией. В конкретных вариантах осуществления гиперкинетическое двигательное расстройство представляет собой болезнь Хантингтона. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения по меньшей мере одного из следующих расстройств: атаксии, атетоза, хорей, дистонии, гемибаллизма, гемифациального спазма, миоклонии, стеретипий, поздней дискинезии, поздней дистонии, тиковых состояний, тремора и произвольной гиперкинезии.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой психическое расстройство. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство выбирают из шизотипического (личностного) расстройства, бредового расстройства, кратковременного психического расстройства, шизофреноформного расстройства, шизофрении, шизоаффективного расстройства и расстройства, вызванного психоактивными веществами или лекарственным препаратом. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой шизофрению. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой позитивный симптом шизофрении. В конкретных вариантах осуществления позитивный симптом выбирают из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления и сильно дезорганизованного или анормального двигательного поведения. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой негативный симптом шизофрении. В конкретных вариантах осуществления негативный симптом вызван введением нейролептика. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения по меньшей мере одного позитивного симптома шизофрении. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения по меньшей мере одного негативного симптома шизофрении. В конкретных вариантах осуществления негативный симптом выбирают из пониженного выражения эмоций, отсутствия мотивации, алогии, ангедонии и асоциальности. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения по меньшей мере одного проявления шизофренического спектра, выбранного из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления, сильно дезорганизованного или анормального двигательного поведения или негативных симптомов. В конкретных вариантах осуществления дезорганизованное мышление диагностируется по речи индивидуума. В конкретных вариантах осуществления психическое расстройство характеризуется кататонией. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой кататонию. В конкретных вариантах осуществления сильно дезорганизованное или анормальное двигательное поведение включает кататонию. В конкретных вариантах осуществления кататония связана с другим психическим расстройством. В конкретных вариантах осуществления психическое расстройство обусловлено другим медицинским состоянием. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения шизоаффективного расстройства. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения подтипа бредового расстройства, выбранного по меньшей мере из одного из следующих: типа эротомании, типа помпезности, типа ревности, типа преследования, соматического типа и смешанного типа. В конкретных вариантах осуществления психическое расстройство, вызванное действием психоактивных веществ, включает использование алкоголя, каннабиса, фенциклидина, другого галлюциногена, летучего растворителя, седативного средства, снотворного средства или анксиолитического средства, амфетамина или другого возбуждающего средства или кокаина. В конкретных вариантах осу-

ствления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой подтип шизофрении, выбранный из параноидного типа, дезорганизованного типа, кататонического типа, недифференцированного типа и остаточного типа. В конкретных вариантах осуществления психическое расстройство характеризуется психозом. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой психоз. В конкретных вариантах осуществления психоз представляет собой возбужденный психоз. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой психосоматическое расстройство. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для устойчивого к лечению психического расстройства. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения первого эпизода психического расстройства. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения второго или последующего эпизода психического расстройства. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения непрерывного психического расстройства.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой расстройство настроения. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой депрессивное расстройство. В конкретных вариантах осуществления депрессивное расстройство выбирают из внезапного дисрегуляционного расстройства настроения, большого депрессивного расстройства, устойчивого депрессивного расстройства (дистимии), предменструального дисфорического расстройства, депрессивного расстройства, вызванного использованием психоактивных веществ или лекарственного препарата, и депрессивного расстройства, обусловленного другим медицинским состоянием. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство выбирают из биполярного расстройства и связанных с ним расстройств. В конкретных вариантах осуществления биполярное или связанное с ним расстройство выбирают из биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, циклотимического расстройства, биполярного и связанных с ним расстройств, вызванных психоактивными веществами или лекарственным препаратом, и биполярного и связанных с ним расстройств, обусловленных другим медицинским состоянием. В конкретных вариантах осуществления биполярное или связанное с ним расстройство, вызванное психоактивными веществами, включает использование алкоголя, фенциклидина, другого галлюциногена, седативного средства, снотворного средства или анксиолитического средства, амфетамина или другого возбуждающего средства или кокаина. В конкретных вариантах осуществления биполярное расстройство представляет собой биполярное расстройство I типа. В конкретных вариантах осуществления биполярное расстройство представляет собой биполярное расстройство II типа. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения биполярной мании. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения биполярной гипомании. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения биполярной депрессии. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения основного депрессивного эпизода. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения депрессивных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для неотложного лечения маниакальных или смешанных эпизодов, связанных с биполярным расстройством I типа. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для устойчивого к лечению биполярного расстройства. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для поддерживающего лечения биполярного расстройства I типа.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой синдром дефицита внимания (ADD) или синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD). В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения подтипа синдром дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), выбранного из подтипа ADHD с преимущественным проявлением невнимательности, подтипа ADHD с преимущественным проявлением гиперактивности/импульсивности и подтипа ADHD с комбинированным проявлением.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой тревожное расстройство. В конкретных вариантах осуществления тревожное расстройство выбирают из тревожного расстройства, вызванного разлукой, селективного мутизма, специфической фобии, социального тревожного расстройства (социофобии), панического расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, вызванного психоактивными веществами или лекарственным препаратом, и тревожного расстройства, обусловленного другим медицинским состоянием. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для ле-

чения или предотвращения тошноты. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для лечения или предотвращения рвоты.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой связанное с пролактином нарушение. В конкретных вариантах осуществления связанное с пролактином нарушение представляет собой гиперпролактинемию или гипопролактинемию. В конкретных вариантах осуществления гиперпролактинемия вызвана опухолью гипофиза, гипотиреоидизмом или приемом лекарственного препарата. В конкретных вариантах осуществления гиперпролактинемия вызвана приемом лекарственного препарата. В конкретных вариантах осуществления связанное с пролактином нарушение выбирают из гипоестрогенемии, женского ановуляторного бесплодия, олигоменореи, аменореи, галактореи, атрофии яичника или матки, бесплодия, потери либидо и эректильной дисфункции. В конкретных вариантах осуществления гипопролактинемия вызвана приемом лекарственного препарата. В конкретных вариантах осуществления связанное с пролактином нарушение выбирают из дисфункции яичников, менопаузальных симптомов, метаболического синдрома, тревожности, артериогенной эректильной дисфункции, преждевременной эякуляции, олигозооспермии, астеноспермии, гипофункции семенных пузырьков и гипоандрогенизма. В конкретных вариантах осуществления связанное с пролактином нарушение связано со стрессом. В конкретных вариантах осуществления связанное с пролактином нарушение связано с расстройством сна. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нейрокогнитивное расстройство. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для корректировки нейрокогнитивного проявления, выбранного из комплекса внимания, исполнительной функции, обучения и памяти, языка, перцептивно-моторного и социального познания. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения улучшают оценку по меньшей мере одного из следующих расстройств: фиксированного внимания, избирательного внимания, распределенного внимания, планирования, принятия решения, кратковременной памяти, использования обратной связи/расхождения, игнорирования привычек/запрета, ментальной/когнитивной приспособляемости, немедленного объема памяти, кратковременной памяти, экспрессивной речи, грамматики и синтаксиса, рецептивной речи, зрительного восприятия, оптико-пространственного, перцептивно-моторного праксиса, гнозиса, распознавания эмоций и модели психического состояния человека. В конкретных вариантах осуществления нейрокогнитивное расстройство выбирают из бредового состояния, большого нейрокогнитивного расстройства и малого нейрокогнитивного расстройства. В конкретных вариантах осуществления бредовое состояние выбирают из бредового состояния в результате интоксикации психоактивными веществами, бредового состояния в результате воздержания от принятия психоактивных веществ, бредового состояния, вызванного приемом лекарственного препарата, и бредового состояния, обусловленного другим медицинским состоянием. В некоторых вариантах осуществления нейрокогнитивное расстройство обусловлено по меньшей мере одним из следующих заболеваний: болезнью Альцгеймера, лобно-височной лобарной дегенерации, болезни телец Леви, сосудистого заболевания, травматического повреждения головного мозга, использования психоактивных веществ/лекарственного препарата, ВИЧ-инфекции, прионного заболевания, болезни Паркинсона и болезни Хантингтона. В конкретных вариантах осуществления нейрокогнитивное расстройство представляет собой большое или малое лобно-височное нейрокогнитивное расстройство. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство выбирают из амнезии, деменции и бредового состояния. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой деменцию.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой связанное с травмой или со стрессом расстройство. В конкретных вариантах осуществления связанное с травмой или со стрессом расстройство выбирают из реактивного расстройства привязанностей, расстройства социальной функции по расторможенному типу, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), острого стрессового расстройства и расстройства адаптации. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой PTSD.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой обсессивно-компульсивное (OCD) или связанное с ним расстройство. В конкретных вариантах осуществления обсессивно-компульсивное (OCD) или связанное с ним расстройство выбирают из обсессивно-компульсивного расстройства, телесного дисморфического расстройства, расстройства собирательского инстинкта, трихотилломании и расстройства, связанного с потребностью нарушения целостности поверхностных отделов кожи. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой обсессивно-компульсивное расстройство.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой расстройство социального поведения, расстройство контроля над побуждениями или расстройство поведения. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство выбирают из оппозиционно-вызывающего расстройства, интермиттирующего эксплозивного расстройства, расстройства поведения, антисоциального расстройства личности, пиромании и клептомании. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой агрессивность.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой

расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ, или расстройство, связанное с наркотической привязанностью. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ представляет собой расстройство, связанное с использованием психоактивных веществ, или расстройство, вызванное психоактивными веществами. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство выбирают из расстройства, связанного с приемом алкоголя; расстройства, связанного с приемом кофеина; расстройства, связанного с приемом каннабиса; расстройства, связанного с приемом галлюциногена; расстройства, связанного с вдыханием летучего растворителя; расстройства, связанного с приемом опиоида; расстройства, связанного с приемом седативного средства, расстройства, связанного с приемом снотворного средства, или расстройства, связанного с приемом анксиолитического средства; расстройства, связанного с приемом возбуждающего средства, расстройства, связанного с приемом табака. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство выбирают из расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ, интоксикацией и воздержанием от употребления психоактивных веществ. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ выбирают из расстройства, связанного с приемом алкоголя; расстройства, связанного с приемом каннабиса; расстройства, связанного с приемом галлюциногена; расстройства, связанного с приемом фенциклидина; расстройства, связанного с вдыханием летучего растворителя; расстройства, связанного с приемом опиоида; расстройства, связанного с приемом седативного средства, снотворного средства или анксиолитического средства; расстройства, связанного с приемом возбуждающего средства; и расстройства, связанного с приемом табака. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ, представляет собой легкое расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ, представляет собой умеренное расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ, представляет собой тяжелое расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ, выбирают из психического расстройства, связанного с интоксикацией при приеме психоактивных веществ, с воздержанием от приема психоактивных веществ, и расстройства, вызванного психоактивными веществами/лекарственным препаратом. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ, выбирают из алкоголизма, хронического алкоголизма, алкогольной зависимости, злоупотребления алкоголем, злоупотребления лекарственными средствами, лекарственного привыкания, лекарственной зависимости, неправильного использования лекарственных средств, злоупотребления запрещенными наркотическими средствами, привыкания к запрещенным наркотическими средствами, зависимости от запрещенных наркотических средств, неправильного использования запрещенных наркотических средств, злоупотребления никотином, привыкания к никотину, никотиновой зависимости, неправильного использования никотина, злоупотребления прописанным врачом лекарственным средством, привыкания к прописанному врачом лекарственному средству, зависимости от прописанного врачом лекарственного средства, неправильного использования прописанного врачом лекарственного средства, злоупотребления психоактивными веществами, привыкания к психоактивным веществам, зависимости от психоактивных веществ и неправильного использования психоактивных веществ. В конкретных вариантах осуществления психоактивное вещество выбирают из алкоголя, кофеина, каннабиса, галлюциногена, летучего растворителя, опиоида, седативного средства, снотворного средства, анксиолитического средства, возбуждающего средства и табака. В конкретных вариантах осуществления психоактивное вещество представляет собой фенциклидин. В конкретных вариантах осуществления психоактивное вещество представляет собой амфетамин. В конкретных вариантах осуществления психоактивное вещество представляет собой кокаин. В конкретных вариантах осуществления психоактивное вещество представляет собой никотин. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для отказа от курения. В конкретных вариантах осуществления психоактивное вещество представляет собой прописанное врачом лекарственное средство. В конкретных вариантах осуществления психоактивное вещество представляет собой лекарственное средство, вызывающее привыкание. В конкретных вариантах осуществления расстройство, связанное с воздействием психоактивных веществ, или расстройство, связанное с наркотической привязанностью, включает использование более чем одного психоактивного вещества. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой расстройство поведения или зависимость. В конкретных вариантах осуществления расстройство поведения представляет собой игроманию.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой стриарное расстройство. В конкретных вариантах осуществления стриарное расстройство представляет собой фронтостриарное расстройство. В конкретных вариантах осуществления фронтостриарное расстройство выбирают из шизофрении, OCD, ADHD, расстройства аутистического спектра, синдрома Туретта и депрессии. В конкретных вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой аутизм. В конкретных вариантах осуществления стриарное расстройство представляет собой орбито-фронтальное стриарное расстройство.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нарушение тубероинфундибулярного пути. В конкретных вариантах осуществления нарушение тубероинфундибулярного пути обусловлено связанным с пролактином нарушением. В конкретных вариантах осуществления нарушение тубероинфундибулярного пути выбирают из акромегалии или синдрома Кушинга. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нарушение мезэнцефально-стриарного пути. В конкретных вариантах осуществления нарушение мезэнцефально-стриарного пути связано с гиперпролактинемией. В конкретных вариантах осуществления нарушение мезэнцефально-стриарного пути связано с болезнью Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нарушение мезолимбического пути. В конкретных вариантах осуществления нарушение мезолимбического пути связано с зависимостью или позитивным симптомом шизофрении. В конкретных вариантах осуществления нарушение мезолимбического пути связано с позитивным симптомом шизофрении. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нарушение мезокортикального пути. В конкретных вариантах осуществления нарушение мезокортикального пути связано с негативным симптомом шизофрении. В конкретных вариантах осуществления нарушение мезокортикального пути связано с когнитивным симптомом. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нарушение нигростриатного пути. В конкретных вариантах осуществления нарушение нигростриатного пути связано с болезнью Паркинсона или поздней дискинезией. В конкретных вариантах осуществления нарушение нигростриатного пути связано с экстрапирамидным симптомом. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для повышения активности в стриатуме. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для повышения активности в дорсомедиальной области головного мозга. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для повышения активности в дорсомедиальной области головного мозга без повышения активности в дорсолатеральной области головного мозга. В конкретных вариантах осуществления раскрытые в изобретении соединения могут применяться для повышения активности в вентромедиальной области головного мозга.

В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой нарушение сна и бодрствования. В конкретных вариантах осуществления нарушение сна и бодрствования выбирают из нарушения сна, гиперсомнолентности, нарколепсии, расстройства сна, связанного с дыханием, нарушение циркадного ритма сна и бодрствования, расстройства фазы сна с медленным движением глаз (NREM), связанного с активизацией ЦНС, расстройства в виде кошмарных сновидений, расстройства поведения в фазе сна с быстрым движением глаз (REM), синдрома усталых ног и расстройства сна, вызванного психоактивными веществами/ лекарственным препаратом. В конкретных вариантах осуществления расстройство сна, связанное с дыханием, выбирают из синдрома обструктивного апноэ во сне, апноэ сна центрального происхождения и связанной со сном гиповентиляции. В конкретных вариантах осуществления нарушение сна и бодрствования представляет собой расстройство гиперсомнолентности. В некоторых вариантах осуществления GPR52-опосредованное расстройство представляет собой парасомнию. В конкретных вариантах осуществления парасомнию выбирают из расстройства фазы сна с медленным движением глаз (NREM), связанного с активизацией ЦНС, и расстройства поведения в фазе сна с быстрым движением глаз (REM).

В некоторых вариантах осуществления раскрытые в изобретении расстройства имеют такие же определения, как в руководстве Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), включая, но этим не ограничивая, расстройства, классифицируемые в соответствии с пятым изданием руководства DSM (DSM-5) [American Psychiatric Association, The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (2013), содержание которого включено в изобретение путем ссылки на него], или как в международной классификации International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD), включая, но этим не ограничивая, расстройства, классифицируемые в соответствии с десятым изданием ICD [World Health Organization, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Edition (1992), содержание которой включено в изобретение путем ссылки на нее].

Полиморфы и псевдополиморфы.

Полиморфизм представляет собой способность вещества существовать в виде двух или более кристаллических фаз, которые имеют различные расположения и/или конформации молекул в кристаллической решетке. Полиморфы характеризуются одинаковыми свойствами в жидком или газообразном состоянии, но они ведут себя различно в твердом состоянии.

Помимо однокомпонентных полиморфов, лекарственные средства могут также существовать в форме солей и других многокомпонентных кристаллических фаз. Например, сольваты и гидраты могут содержать в качестве "хозяина" активный фармакологический ингредиент и, соответственно, в качестве "гостей" молекулы или растворителя, или воды. Аналогично, когда соединение "гость" представляет собой твердое вещество при комнатной температуре, полученную форму часто называют сокристаллом. Соли, сольваты, гидраты и сокристаллы могут также проявлять полиморфизм. Кристаллические фазы, которые совместно имеют в качестве "хозяина" один и тот же активный фармакологический ингредиент,

но отличаются на предмет их "гостей", могут называть псевдополиморфами друг друга.

Сольваты содержат молекулы растворителя кристаллизации в определенной кристаллической решетке. Сольваты, в которых растворителем кристаллизации является вода, называют гидратами. Так как вода является составной частью атмосферы, гидраты лекарственных средств могут образовываться достаточно легко.

В качестве примера, в опубликованном исследовании G. P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026 приведены результаты скрининга полиморфов 245 соединений, представляющих "большое разнообразие структурных типов", которые выявили, что приблизительно 90% из этих соединений обнаруживают множество твердых форм. В целом приблизительно половина соединений были полиморфными, часто имея от одной до трех форм. Около одной трети соединений образовывали гидраты, и около одной трети образовывали сольваты. Данные по скринингу сокристаллов 64 соединений показали, что 60% образовавшихся сокристаллов не являются гидратами или сольватами.

Изотопы.

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в предлагаемых в изобретении соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. Очевидно, что конкретные характерные черты изобретения включают каждую комбинацию одного или более атомов в предлагаемых в изобретении соединениях, которые заменены на атом, имеющий такой же атомный номер, но отличающееся массовое число. Одним таким примером является замена атома, который является наиболее распространенным в природе изотопом, такого как ^1H или ^{12}C , присутствующего в одном из предлагаемых изобретением соединений, на другой атом, который не является наиболее распространенным в природе изотопом, такой как ^2H или ^3H (заменяющий ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (заменяющий ^{12}C). Соединение, в котором осуществляют такую замену, обычно называют изотопно меченым. Введение изотопной метки в настоящие соединения может осуществляться любым одним из целого ряда различных методов синтеза, известных специалистам в этой области, и эти специалисты прекрасно знают, какие методы синтеза и какие реагенты необходимо использовать для осуществления такого введения изотопной метки. В качестве общего примера, и без ограничения, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает ^{18}F . Изотоп серы включает ^{35}S . Изотоп хлора включает ^{36}Cl . Изотопы брома включают ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Кроме того, предлагаются композиции, такие как композиции, получаемые в процессе синтеза, приготавливаемые в процессе получения лекарственной формы и другие подобные композиции, и фармацевтические композиции, такие как композиции, приготавливаемые с целью их использования у млекопитающего для лечения одного или более описанных в изобретении устройств, включающие одно или более из настоящих соединений, где встречающееся в природе распределение изотопов в композиции нарушено. Кроме того, в изобретении предлагаются композиции и фармацевтические композиции, включающие описанные в изобретении соединения по изобретению, в которых соль обогащена в одном или более положениях изотопом, не являющимся наиболее распространенным в природе изотопом. Хорошо известны методы для измерения такого нарушения изотопного состава или изотопного обогащения, например, масс-спектрометрия, а для изотопов, которые являются радиоактивными изотопами, известны дополнительные методы, такие как радиационные детекторы, используемые в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) или газовой хроматографией (ГХ).

Одной важной задачей при разработке лекарственного средства является улучшение характеристик всасывания, распределения, метаболизма, выделения и токсических свойств (ADMET) при сохранении требуемого фармакологического профиля. Структурные изменения с целью улучшения ADMET свойств часто изменяют фармакологию основного соединения. Влияние замены водорода на дейтерий на ADMET свойства непредсказуемо, но в избранных случаях дейтерий может улучшить ADMET свойства соединения при минимальном нарушении его фармакологии. Двумя примерами, когда дейтерий способен улучшить терапевтические характеристики, являются СТР-347 и СТР-354. СТР-347 представляет собой дейтерированную версию пароксетина с пониженной предрасположенностью к необратимой инактивации СYP2D6, которая наблюдается при лечении пароксетином. СТР-354 представляет собой дейтерированную версию показавшего перспективность при предклинических исследованиях модулятора гамма-аминомасляной кислоты А-рецептора (GABA_A) (L-838417), который не исследовали далее в силу его низких фармакокинетических (PK) свойств. В обоих случаях, замена на дейтерий приводила в результате к улучшению ADMET профилей, что обеспечивало возможность улучшения безопасности, эффективности и/или переносимости без существенного изменения биохимической активности и селективности по сравнению с полностью водородными соединениями. Предлагаются замещенные дейтерием соединения по настоящему изобретению с улучшенными ADMET профилями и практически аналогичной биохимической активностью и селективностью по сравнению с соответствующими полностью водородными соединениями.

Другие варианты использования

Другой целью настоящего изобретения являются радиоизотопно-меченные соединения по настоящему изобретению, которые могли бы применяться не только при радиовизуализации, но также и при проведении исследований, как *in vitro*, так и *in vivo*, по локализации и количественному определению GPR52 рецепторов в образцах тканей, в том числе тканей человека, и для выявления лигандов GPR52 рецептора путем ингибирования связывания радиоизотопно-меченного соединения. Дополнительной целью этого изобретения является разработка новых методов анализа GPR52 рецептора, которые включают такие радиоизотопно-меченные соединения.

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, присутствующих в настоящих соединениях, в их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковый атомный номер, но различные массовые числа. Один аспект настоящего изобретения включает каждую комбинацию одного или более атомов в настоящих соединениях, в их промежуточных соединениях, солях и кристаллических формах, которые заменены на атом, имеющий такой же атомный номер, но отличающееся массовое число. Одним таким примером является замена атома, который является наиболее распространенным в природе изотопом, такого как ^1H или ^{12}C , присутствующего в одном из настоящих соединений, их промежуточных соединений, солей и кристаллических форм, на другой атом, который не является наиболее распространенным в природе изотопом, такой как ^2H или ^3H (заменяющий ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (заменяющий ^{12}C). Соединение, в котором осуществляют такую замену, обычно называют изотопно меченым. Введение изотопной метки в настоящие соединения, их промежуточные соединения, соли и кристаллические формы может осуществляться любым одним из целого ряда различных методов синтеза, известных специалистам в этой области, и эти специалисты прекрасно знают, какие методы синтеза и какие реагенты необходимо использовать для осуществления такого введения изотопной метки. В качестве общего примера, и без ограничения, изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает ^{18}F . Изотоп серы включает ^{35}S . Изотоп хлора включает ^{36}Cl . Изотопы брома включают ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотопы йода включают ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Другой аспект настоящего изобретения включает композиции, такие как композиции, получаемые в процессе синтеза, приготавливаемые в процессе получения лекарственной формы и другие подобные композиции, и фармацевтические композиции, такие как композиции, приготавливаемые с целью их использования у млекопитающего для лечения одного или более описанных в изобретении расстройств, включающие одно или более из настоящих соединений, их промежуточных соединений, солей и кристаллических форм, где встречающееся в природе распределение изотопов в композиции нарушено. Другой аспект настоящего изобретения включает композиции и фармацевтические композиции, включающие описанные в изобретении соединения, где соединение обогащено в одном или более положениях изотопом, не являющимся наиболее распространенным в природе изотопом. Хорошо известны методы для измерения такого нарушения изотопного состава или изотопного обогащения, например, масс-спектрометрия, а для изотопов, которые являются радиоактивными изотопами, известны дополнительные методы, такие как радиационные детекторы, используемые в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ) или газовой хроматографией (ГХ).

Конкретные изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению могут применяться в исследованиях распределения соединения и/или субстрата в ткани. В некоторых вариантах осуществления в этих исследованиях могут применяться радиоактивный изотоп ^3H и/или ^{14}C изотопы. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е. ^2H), может давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные более высокой метаболической стабильностью (например, повышенный *in vivo* период полувыведения или снижение необходимой дозы), и, поэтому, может быть предпочтительным при некоторых обстоятельствах. Изотопно-меченные соединения по настоящему изобретению обычно могут быть получены следующими методами, аналогичными методам, раскрытым ниже на чертежах и в примерах, путем использования изотопно-меченого реагента вместо не меченого изотопом реагента. Другие методы синтеза, которые могут применяться, описаны ниже. Кроме того, следует иметь в виду, что все атомы, представленные в соединениях по изобретению, могут представлять собой или наиболее распространенный в природе изотоп таких атомов, или менее распространенный радиоактивный изотоп или нерадиоактивный изотоп.

Методы введения радиоактивных изотопов в органические соединения применимы в случае соединений по изобретению, и они являются хорошо известными. Эти методы, например, методы введения уровней радиоактивности трития в целевые молекулы, являются следующими:

А. Каталитическое восстановление с помощью газообразного трития.

Этот метод обычно позволяет получать продукты с высокой удельной активностью и требует использования галогенированных или ненасыщенных соединений-предшественников.

В. Восстановление с помощью боргидрида [^3H] натрия.

Этот метод является достаточно недорогим и требует использования соединений-предшественников, содержащих способные к восстановлению функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и другие подобные соединения.

С. Восстановление с помощью алюмогидрида [^3H] лития.

Этот метод позволяет получать продукты с почти теоретическими удельными активностями. Он так же требует использования соединений-предшественников, содержащих способные к восстановлению функциональные группы, такие как альдегиды, кетоны, лактоны, сложные эфиры и другие подобные соединения.

Д. Введение радиоактивной метки путем взаимодействия с газообразным тритием.

Этот метод включает взаимодействие соединений-предшественников, содержащих способные к замещению протоны, с газообразным тритием в присутствии соответствующего катализатора.

Е. N-Метилирование с использованием метилйодида [^3H].

Этот метод обычно используют для получения O-метил- или N-метил (^3H)-продуктов путем взаимодействия соответствующих соединений-предшественников с метилйодидом [^3H] с высокой удельной активностью (^3H).

Этот метод обычно позволяет достигать более высокой удельной активности, такой как, например, приблизительно 70-90 кюри/ммоль.

Методы введения уровня активности ^{125}I в целевые молекулы включают следующее.

А. Реакция Зандмейера и другие подобные реакции.

Этот метод позволяет превращать ариламины или гетероариламины в диазониевую соль, такую как тетрафторборатная соль диазония, и затем вводить метку ^{125}I с помощью Na^{125}I . Представленный метод описан в публикации Zhu, G-D. and co-workers, *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

В. Орто ^{125}I йодирование фенолов. Этот метод, описанный в публикации Collier, T. L. and co-workers, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266, позволяет вводить ^{125}I в орто-положение фенола.

С. Реакция обмена арил- и гетероарилбромидов с ^{125}I .

Этот метод проводят обычно в две стадии. Первая стадия представляет собой превращение арил- или гетероарилбромидов в соответствующее промежуточное соединение триалкилолова, используя, например, катализируемую Pd реакцию [т.е. $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$], или через арил- или гетероариллития в присутствии триалкиловогалогенида или гексаалкилолового [например, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Типичный метод описан в публикации Le Bas, M.-D. and co-workers, *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Меченное радиоактивным изотопом соединение формулы (Ia) и GPR52 рецептор могут быть использованы в скрининговом исследовании для выявления/оценки соединений. В общем виде, новое синтезированное или выявленное соединение (т.е. испытуемое соединение) может быть оценено на его способность уменьшать связывание "меченного радиоактивным изотопом соединения формулы (Ia)" с GPR52 рецептором. Соответственно, способность испытуемого соединения конкурировать с "меченным радиоактивным изотопом соединением формулы (Ia)" за связывание с GPR52 рецептором прямо коррелирует с его связывающей способностью.

Конкретные меченые соединения по настоящему изобретению связывают конкретные GPR52 рецепторы. В одном варианте осуществления, меченое соединение имеет величину EC_{50} менее чем приблизительно 500 мкМ, в другом варианте осуществления, меченое соединение имеет величину EC_{50} менее чем приблизительно 100 мкМ, в еще одном варианте осуществления, меченое соединение имеет величину EC_{50} менее чем приблизительно 10 мкМ, и еще в одном варианте осуществления, меченое соединение имеет величину EC_{50} менее чем приблизительно 1 мкМ, и еще в одном варианте осуществления, меченое соединение имеет величину EC_{50} менее чем приблизительно 0,1 мкМ.

Композиции и лекарственные формы.

Лекарственные формы могут быть приготовлены любым подходящим методом, обычно, путем гомогенного смешения активного соединения (соединений) с жидкостями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или и с теми, и с другими, в требуемых пропорциях и затем, при необходимости, придания полученной смеси требуемой формы.

В таблетках и капсулах для перорального введения могут быть использованы традиционные вспомогательные вещества, такие как связующие, наполнители, соответствующие увлажняющие вещества, смазывающие вещества для таблетирования и разрыхлители. Жидкие препараты для перорального введения могут находиться в форме растворов, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. В качестве варианта, пероральные препараты могут находиться в форме сухого порошка, который может быть растворен в воде или другой подходящей жидкой среде перед использованием. В жидкие препараты могут вводить дополнительные добавки, такие как суспендирующие или эмульгирующие вещества, неводные среды (в том числе пищевые масла), консерванты и ароматизаторы, и окрашивающие вещества. Парентеральные лекарственные формы могут быть получены путем растворения предлагаемого в изобретении соединения в подходящей жидкой среде и стерилизующей фильтрации раствора перед наполнением и герметизацией соответствующего флакона или ампулы. Это всего лишь несколько примеров многих подходящих хорошо известных методов приготовления лекарственных форм.

Из предлагаемого соединения по настоящему изобретению могут быть приготовлены фармацевтические композиции с помощью методов, хорошо известных специалистам в этой области. Хорошо известны подходящие фармацевтически приемлемые носители, которые не упомянуты в изобретении, например, см. монографию Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott

Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.).

В качестве варианта, возможно введение предлагаемого в изобретении соединения с целью профилактики или лечения в виде неочищенного или очищенного химического вещества, но предпочтительно вводить соединение или активный ингредиент в виде фармацевтической лекарственной формы или композиции, дополнительно включающей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические лекарственные формы включают лекарственные формы, которые применяются для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или в ингаляционной форме, инсуффляционной форме или в форме трансдермального пластыря. Трансдермальные пластыри высвобождают лекарственное средство с контролируемой скоростью, эффективно доставляя лекарственное средство для всасывания при минимальном его разложении. Как правило, трансдермальные пластыри включают непроницаемый защитный слой, один самоклеющийся слой и удаляемый защитный слой с покровной антиадгезионной пленкой. Для обычного специалиста в данной области являются известными и очевидными методы, которые можно использовать для изготовления требуемого эффективного трансдермального пластыря, исходя из тех задач, которые стоят перед специалистом.

Предлагаемые в изобретении соединения, вместе с традиционным вспомогательным веществом, носителем или разбавителем, могут в результате быть помещены в фармацевтические лекарственные формы и их формы с однократной дозировкой, и в такой форме они могут использоваться в виде твердых веществ, таких как таблетки или заполненные капсулы, или в виде жидкостей, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели или капсулы, заполненные этими жидкостями, для перорального введения, в виде суппозиторий для ректального введения, или в виде стерильных инъеклируемых растворов для парентерального (в том числе подкожного) введения. Такие фармацевтические композиции и лекарственные формы с однократными дозировками могут включать традиционные ингредиенты в традиционных пропорциях, в присутствии или отсутствии дополнительных активных соединений или веществ основы, и такие лекарственные формы с однократной дозировкой могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, в соответствии с тем, какой предполагается использовать суточный диапазон доз.

Для перорального введения, фармацевтическая композиция может быть в форме, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Предпочтительно, чтобы фармацевтическую композицию приготавливали в форме с однократной дозировкой, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Примерами таких форм с однократной дозировкой являются капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензия с традиционными добавками, такими как лактоза, маннит, кукурузный крахмал или картофельный крахмал, со связующими, такими как кристаллическая целлюлоза, производные целлюлозы, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатины, с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилцеллюлоза натрия, и со смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент может быть также введен путем инъекции композиции, в которой в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя могут быть использованы, например, физиологический раствор, декстроза или вода.

Предлагаемые в изобретении соединения или их сольват, гидрат или физиологически функциональное производное могут быть использованы в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, в частности, в качестве модуляторов GPR52 рецептора. Термин "активный ингредиент", определяемый в отношении "фармацевтической композиции", обозначает компонент фармацевтической композиции, который обеспечивает основной фармакологический эффект, в противоположность "неактивному ингредиенту", по поводу которого обычно считают, что он не оказывает фармакологического воздействия.

Доза при использовании предлагаемых в изобретении соединений может изменяться в широких пределах, и для терапевта или другого клинициста является традиционным и очевидным то, что дозу следует корректировать применительно к конкретным условиям в каждом конкретном случае. Она зависит, например, от природы и тяжести заболевания, подвергаемого лечению, от состояния пациента, от используемого соединения или от того, подвергают ли лечению острую или хроническую стадию заболевания, или от проводимого профилактического лечения, или от того, вводят ли дополнительные активные соединения помимо предлагаемых в изобретении соединений. Типичные дозы включают, но этим не ограничивая, от приблизительно 0,001 до приблизительно 5000 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 2500 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 500 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 250 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг, от приблизительно 0,001 до приблизительно 50 мг и от приблизительно 0,001 до приблизительно 25 мг. Многократные дозы могут быть введены в течение суток, например, 2, 3 или 4 дозы, особенно, когда считают необходимым введение относительно больших количеств. В зависимости от индивидуума, и если считает целесообразным лечащий врач, величина дозы, в случае необходимости, может быть изменена в большую или меньшую сторону от описанных в изобретении величин доз.

Количество активного ингредиента или его активной соли или производного, требуемое при лечении, будет изменяться не только от того, какая выбрана конкретная соль, но и от способа введения,

природы состояния, подвергаемого лечению, и возраста и общего состояния здоровья пациента, и это количество будет, в конечном счете, выбираться на основе решения лечащего терапевта или клинициста. Обычно, любой специалист в этой области прекрасно знает, как экстраполировать *in vivo* данные, полученные на модельных системах, обычно на животной модели, на другую систему, такую как человек. В некоторых случаях, эти экстраполяции могут быть просто основаны на массе животной модели в сопоставлении с другой моделью, такой как млекопитающее, предпочтительно человек, однако, более часто, эти экстраполяции основаны не просто на массах, но также учитывают ряд факторов. Типичные факторы включают тип, возраст, массу, пол, питание и медицинское состояние пациента, тяжесть заболевания, способ введения, фармакологические факторы, такие как активность, эффективность, фармакокинетический и токсикологический профили конкретно используемого соединения, используется ли система доставки лекарственного средства, на острой или хронической стадии заболевания проводится лечение или проводится профилактическое лечение, вводятся ли дополнительные активные соединения помимо предлагаемых в изобретении соединений и в качестве комбинации лекарственных средств. Режим дозирования для лечения болезненного состояния с помощью предлагаемых в изобретении соединений и/или композиций выбирают с учетом перечисленных выше различных факторов. Так, например, фактически используемый режим дозирования может изменяться в широких пределах и, поэтому, может отличаться от предпочтительного режима дозирования, и для любого специалиста в этой области является очевидным, что доза и режим дозирования, выходящие за рамки типичных диапазонов, могут быть подвергнуты испытаниям и, в соответствующих случаях, могут быть использованы в предлагаемых в изобретении способах.

Требуемая доза может быть удобно представлена в форме одноразовой дозы или в форме разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы времени, например, в форме двух, трех, четырех или более субдоз в сутки. Субдоза сама по себе может быть дополнительно разделена, например, на число дискретных приблизительно разделенных во времени введений. Суточная доза может быть разделена, особенно, когда вводят относительно большие количества, и если это представляется целесообразным, на несколько, например, два, три или четыре частичных введения. В соответствующем случае, в зависимости от индивидуального поведения, может возникнуть необходимость в изменении величины дозы в большую или меньшую сторону от предписанной величины суточной дозы.

Предлагаемые в изобретении соединения могут быть введены в виде большого разнообразия пероральных и парентеральных лекарственных форм. Для специалистов в этой области является очевидным, что лекарственные формы могут включать в качестве активного компонента или предлагаемое в изобретении соединение, или фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват предлагаемого в изобретении соединения.

Для приготовления фармацевтических композиций из предлагаемых в изобретении соединений, фармацевтически приемлемый носитель может быть выбран или из твердого, жидкого носителя, или смеси того и другого. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, облатки, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или несколько веществ, которые могут также выполнять роль разбавителей, ароматизирующих веществ, солюбилизаторов, смазывающих веществ, суспендирующих веществ, связующих, консервантов, веществ, способствующих распаду таблеток или инкапсулирующего материала.

В порошках, носитель представляет собой тонко измельченное твердое вещество, которое находится в смеси с тонко измельченным активным компонентом.

В таблетках, активный компонент смешан с носителем, имеющим необходимую связывающую способность, в соответствующих пропорциях и спрессован до требуемой формы и размера.

Порошки и таблетки могут содержать различные количества активного соединения, выраженные в процентах. Типичное количество активного соединения в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до приблизительно 90 процентов, однако, специалист может определить, в каких случаях необходимо, чтобы эти количества выходили за пределы указанного диапазона. Подходящими носителями для порошков и таблеток являются карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактоза, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, легкоплавкий воск, масло какао и другие подобные вещества. Термин "препарат" относится к лекарственной форме активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, образующего капсулу, в которой активный компонент, вместе с носителями или без носителей, окружен носителем, который, таким образом, находится совместно с ним. Аналогично, сюда входят также облатки и леденцы. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и леденцы могут быть использованы в качестве твердых форм, подходящих для перорального введения.

Для приготовления суппозиторий, низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирной кислоты или масло какао, сначала расплавляют и гомогенно диспергируют в нем активный компонент путем перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в формы соответствующего размера, охлаждают и в результате отверждают.

Лекарственные формы, применяемые для вагинального введения, могут представлять собой пессарии, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие, помимо активного ингредиента, такие

носители, которые известны, как подходящие для этой цели.

Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии, например, водные растворы или растворы на основе смеси вода-пропиленгликоль. Например, жидкие препараты для парентеральной инъекции могут быть приготовлены в виде растворов в смеси вода-пропиленгликоль. Инъецируемые препараты, например, стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии могут быть приготовлены известным методом с использованием диспергирующих или увлажняющих веществ и суспендирующих веществ. Стерильный инъецируемый препарат может также представлять собой стерильный инъецируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут быть использованы, находятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели может быть использовано любое нераздражающее нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, в инъецируемых препаратах находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Таким образом, предлагаемые в изобретении соединения могут быть приготовлены для парентерального введения (например, путем инъекции, например, болюсной инъекции или непрерывной инфузии) и могут быть представлены в форме разовой дозы в ампулах, в предварительно заполненных шприцах, в инфузионном препарате малого объема или в многодозовых контейнерах с добавленным консервантом. Фармацевтические композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных средах, и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие вещества. В качестве варианта, активный ингредиент может находиться в форме порошка, полученного путем асептического выделения стерильного твердого вещества или путем лиофилизации из раствора, для растворения в подходящей среде, например, стерильной апиrogenной воде, перед использованием.

Водные лекарственные формы, применяемые для перорального введения, могут быть приготовлены путем растворения или суспендирования активного компонента в воде и добавления подходящих красителей, веществ, корригирующих вкус и запах лекарственного средства, стабилизаторов и загустителей, если это требуется.

Водные суспензии, подходящие для перорального применения, могут быть приготовлены путем диспергирования тонко измельченного активного компонента в воде с вязким веществом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие хорошо известные суспендирующие вещества.

Водные лекарственные формы также включают твердые формы препаратов, которые предполагается превращать непосредственно перед применением, в жидкую форму препаратов для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Эти препараты могут содержать, помимо активного компонента, красители, вещества, корригирующие вкус и запах лекарственного средства, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солюбилизующие вещества и другие подобные вещества.

Для местного применения на наружном слое кожи предлагаемые в изобретении соединения могут быть приготовлены в виде мазей, кремов или лосьонов, или в виде трансдермального пластыря.

Мази и кремы могут быть приготовлены, например, на водной или масляной основе с добавлением подходящего загустителя и/или гелеобразователей. Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе, и обычно они могут также содержать один или более эмульгаторов, стабилизаторов, диспергирующих веществ, суспендирующих веществ, загустителей или окрашивающих веществ.

Лекарственные формы, применяемые для местного введения в полости рта, включают леденцы, содержащие активное средство в ароматизированной основе, обычно в сахарозе и аравийской камеди или трагакантовой камеди; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и аравийская камедь; и полоскания для рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии наносят непосредственно в носовой полости традиционными способами, например с помощью капельницы, пипетки или спрея. Лекарственные формы могут быть приготовлены в форме разовой дозы или в многодозовой форме. В последнем случае применительно к капельнице или пипетке, это может быть достигнуто путем введения пациентом соответствующего заданного объема раствора или суспензии. В случае спрея, это может быть достигнуто, например, с помощью дозирующего распыляющего мелкие капли насоса.

Введение в дыхательные пути может быть также достигнуто путем применения аэрозольной лекарственной формы, в случае которой активный ингредиент находится в аэрозольном баллончике с подходящим пропеллентом. Если предлагаемые в изобретении соединения или включающие их фармацевтические композиции вводят в форме аэрозолей, например, в форме назальных аэрозолей или путем ингаляции, то это введение может быть осуществлено, например, путем использования спрея, небулайзера, нососного небулайзера, ингалятора, дозирующего ингалятора или порошкового ингалятора. Фармацевтические формы для введения предлагаемых в изобретении соединений в форме аэрозоля могут быть приго-

товлены методами, которые хорошо известны специалисту в этой области. Для их приготовления могут быть использованы, например, растворы или дисперсии предлагаемых в изобретении соединений в воде, смесях вода/спирт или подходящих солевых растворах с традиционными добавками, например, бензиловым спиртом или другими подходящими консервантами, веществами, способствующими всасыванию, для повышения биодоступности, солубилизаторами, диспергирующими веществами и другими добавками и, при необходимости, с общепринятыми пропеллентами, например, включающими диоксид углерода, хлорфторуглероды, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан; и другими подобными добавками. В целях удобства, аэрозоль может также содержать поверхностно-активное вещество, такое как лецитин. Доза лекарственного средства может регулироваться с помощью установленного дозирующего клапана.

В лекарственных формах, предназначенных для введения в дыхательные пути, в том числе интраназальных лекарственных формах, соединение должно обычно иметь небольшой размер частиц, например, порядка 10 мкм или меньше. Такой размер частиц может быть получен известными методами, например, путем очень тонкого измельчения. В случаях, когда это требуется, могут использоваться лекарственные формы, специально предназначенные для пролонгированного высвобождения активного ингредиента.

В качестве варианта, активные ингредиенты могут быть приготовлены в форме сухого порошка, например, порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметил-целлюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Удобно, чтобы порошкообразный носитель образовывал гель в носовой полости. Порошковая композиция может быть представлена в форме разовой дозы, например, в капсулах или картриджах, например, из желатина, или в блистерных упаковках, из которых порошок может быть введен с помощью ингалятора.

Предпочтительно, чтобы фармацевтические препараты представляли собой лекарственные формы с одноразовой дозой. В такой форме препарат подразделяют на одноразовые дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Лекарственная форма с одноразовой дозой может представлять собой расфасованный препарат, причем упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как расфасованные таблетки, капсулы и порошки во флаконы или ампулы. Кроме того, лекарственная форма с одноразовой дозой может представлять собой капсулу, таблетку, облатку или леденец, или она может представлять собой соответствующее количество любых из них в расфасованной форме.

Предпочтительными композициями являются таблетки или капсулы для перорального введения или жидкости для внутривенного введения.

Предлагаемые в изобретении соединения могут необязательно существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, получаемые из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включающих неорганические и органические кислоты. Типичные кислоты включают, но этим не ограничивая, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этансульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, гиппуровую, бромистоводородную, хлористоводородную, изетиновую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и другие подобные кислоты. Конкретные предлагаемые в изобретении соединения, которые содержат функциональную группу карбоновой кислоты, могут необязательно существовать в форме фармацевтически приемлемых солей, содержащих нетоксичные фармацевтически приемлемые катионы металлов и катионы, образованные органическими основаниями. Типичные металлы включают, но этим не ограничивая, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и другие подобные металлы. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемым металлом является натрий. Типичные органические основания включают, но этим не ограничивая, бензатин (N¹,N²-дибензилэтан-1,2-диамин), хлорпрокаин (2-(диэтиламино)этил 4-(хлорамино)бензоат), холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин ((2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), прокаин (2-(диэтиламино)этил 4-аминобензоат) и другие подобные органические основания. Конкретные фармацевтически приемлемые соли описаны в публикации Berge, et. al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

Соли присоединения кислоты могут быть получены в качестве непосредственных продуктов синтеза соединения. В качестве варианта, свободное основание может быть растворено в подходящем растворителе, содержащем соответствующую кислоту, и соль выделяют путем испарения растворителя или же разделением соли и растворителя. Предлагаемые в изобретении соединения могут образовывать сольваты со стандартными низкомолекулярными растворителями при использовании хорошо известных специалистам методов.

Предлагаемые в изобретении соединения могут быть превращены в "пролекарства". Термин "пролекарства" относится к соединениям, которые были модифицированы с помощью хорошо известных специфических химических групп, и при введении пролекарства индивидууму эти группы подвергаются биотрансформации с образованием исходного соединения. Таким образом, пролекарства могут рассматриваться как предлагаемые в изобретении соединения, содержащие одну или более специальных нетоксичных защитных групп, временно используемых для изменения или устранения какого-либо свойства

соединения. В одном общем аспекте, подход использования "пролекарства" применяют для улучшения перорального всасывания. Всестороннее обсуждение этого вопроса приведено в публикации T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в монографии Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Некоторые варианты осуществления содержат метод приготовления фармацевтической композиции для "комбинированной терапии", включающий смешение по меньшей мере одного соединения по любому из вариантов осуществления раскрытых в изобретении соединений по меньшей мере с одним известным описанным в изобретении фармацевтическим средством и фармацевтически приемлемым носителем.

Следует отметить, что, когда модуляторы GPR52 рецептора используют в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, они предназначены не только для применения на людях, но также и на не принадлежащих к человеческому роду млекопитающих. Последние достижения в области ветеринарии ставят вопрос о том, что необходимо обратить внимание на использование активных средств, таких как модуляторы GPR52 рецептора, для лечения связанного с GPR52 рецептором заболевания или расстройства у животных-компаньонов (например, кошек, собак и так далее) и у сельскохозяйственных животных (например, лошадей, коров и т.д.). Для обычных специалистов в этой области является совершенно очевидной полезность применения таких соединений в таких целях.

На основе описания настоящего изобретения, специалисты в этой области могут сделать вывод о возможности существования, помимо прочих, и других видов применения раскрытых модуляторов рецепторов и способов.

Следует иметь в виду, что стадии способов по настоящему изобретению не требуют их выполнения любое конкретное количество раз или в любой конкретной последовательности. Дополнительные цели, преимущества и новые характерные черты настоящего изобретения станут очевидными для специалистов в данной области после ознакомления с приведенными далее примерами изобретения, которые предназначены только для иллюстрации изобретения и никоим образом не являются ограничениями.

Примеры

Пример 1. Синтезы соединений по настоящему изобретению.

Иллюстрации синтезов соединений по настоящему изобретению приведены на фиг. 1-14, где переменные (например, Y, кольцо A, R¹, R², R³, R⁴ и R⁵) определяются так же, как и на протяжении всего изобретения.

Раскрытые в изобретении соединения и их синтезы дополнительно иллюстрируются с помощью приведенных далее примеров. Дополнительные иллюстрированные синтезы соединений по настоящему изобретению приведены на фиг. 1-14, где символы определяются так же, как и на протяжении всего изобретения. Следующие примеры приводятся с целью дополнительной характеристики изобретения, но те конкретные данные, которые приводятся в примерах, не ограничивают изобретение. Описанным в изобретении выше и ниже соединениям дают химические названия, используя компьютерные программы AutoNom version 2,2, CS ChemDraw Ultra Version 9,0,7 или ChemBioDraw Ultra 12,0,2,1076. В некоторых случаях используют тривиальные названия, и следует иметь в виду, что эти тривиальные названия хорошо известны специалистам в этой области.

Методы химического анализа и проведения химических реакций. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) регистрировали на спектрометре Bruker Avance III-400, снабженном датчиком ВВФО для образцов с диаметром 5 мм. Величины химических сдвигов приводятся в частях на миллион (ppm) с использованием сигнала остаточного растворителя в качестве эталона. Применяют следующие сокращенные обозначения в спектрах ЯМР: с=синглет, д=дуплет, дд=дуплет дуплетов, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, уш.с=уширенный синглет, секст=секстет.

Микроволновое облучение проводили с помощью установки InitiatorTM (Biotage®). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck), препаративную тонкослойную хроматографию (преп. ТСХ) проводили на пластинках РК6F с нанесенным силикагелем 60 Å с толщиной слоя 1 мм (Whatman), и колоночную хроматографию проводили на колонках с силикагелем, используя Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Испарение осуществляли при пониженном давлении на роторном испарителе Büchi. Celite® 545 использовали для фильтрации палладия. Реакции проводили при перемешивании, если специально не указано иначе.

Условия проведения жидкостной хромато-масс-спектрометрии (LCMS): хроматограф для высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) - Agilent 1200; насосы: G1312A; детектор на диодной матрице: G1315B; автоматический дозатор: G1367B; масс-спектрометр - Agilent G1956A; источник ионизации: электрораспылительная ионизация (ESI); расход сушильного газа: 10 л/мин; давление в распылителе: 0,276 МПа; температура сушильного газа: 350°C; капиллярное напряжение: 2500 вольт), программное обеспечение: Agilent Chemstation Rev.B.04,03.

Пример 1.1. Получение (S)-3-амино-2-фторпропан-1-ола.

Стадия А. Получение (R)-метил 2-амино-3-гидроксипропаноата.

К раствору (R)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты (3 г, 28,55 ммоль) в MeOH (40 мл) медленно добавляли тионилхлорид (2,082 мл, 28,55 ммоль) при 0°C. Смесь кипятили с обратным холодильником при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с получением неочищенного (R)-метил 2-амино-3-гидроксипропаноата который использовали на стадии В без дополнительной очистки. LCMS m/z=120,2 [M+1]⁺.

Стадия В. Получение (R)-метил 2-(дибензиламино)-3-гидроксипропаноата.

К неочищенному (R)-метил 2-амино-3-гидроксипропаноату, суспендированному в THF (40 мл) и DMSO (10 мл) добавляли бикарбонат натрия (23,98 г, 285,5 ммоль) и бензилбромид (16,98 мл, 142,7 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником (85°C) в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры, твердые вещества отфильтровывали, и раствор концентрировали. Остаток затем растворяли в этилацетате, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного (R)-метил 2-(дибензиламино)-3-гидроксипропаноата, который использовали на стадии С без дополнительной очистки. LCMS m/z=300,4 [M+1]⁺.

Стадия С. Получение (S)-метил 3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата.

К раствору неочищенного (R)-метил 2-(дибензиламино)-3-гидроксипропаноата в THF (40 мл) добавляли DAST (4,149 мл, 31,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, гасили льдом, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические фазы концентрировали с получением неочищенного (S)-метил 3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата, который использовали на стадии D без дополнительной очистки. LCMS m/z=302,4 [M+1]⁺.

Стадия D. Получение (S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола.

К раствору неочищенного (S)-метил 3-(дибензиламино)-2-фторпропаноата в THF (40 мл) добавляли 2,0 М раствор LiBH₄ (17,84 мл, 35,68 ммоль) при -78°C. Смесь затем перемешивали в течение 30 мин при 0°C и затем осторожно гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл) и концентрировали. Неочищенный остаток растворяли в 2 М HCl (30 мл) и промывали с помощью MTBE (2×20 мл). Водную фазу затем подщелачивали 80% гидроксидом аммония, добавляли солевой раствор (5 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2×20 мл). Сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Очищали колоночной хроматографией с получением чистого (S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (3,03 г, 11,08 ммоль, 38,8% за стадии А-D), который использовали на стадии E. LCMS m/z=274,4 [M+1]⁺.

Стадия E. Получение (S)-3-амино-2-фторпропан-1-ола.

К раствору (S)-3-(дибензиламино)-2-фторпропан-1-ола (3,03 г, 11,08 ммоль) в EtOH (30 мл) добавляли 20 мас.% Pd(OH)₂/C (2,5 г, 3,56 ммоль). Полученную смесь помещали в шейкерный аппарат для гидрирования фирмы Paag, заполненный H₂ до давления 0,586 МПа, и проводили реакцию в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite®, концентрировали и добавляли Pd(OH)₂/C (2,5 г, 3,56 ммоль). Полученную смесь помещали в шейкерный аппарат для гидрирования фирмы Paag, заполненный H₂, для проведения реакции в течение ночи. Смесь фильтровали через Celite® и концентрировали с получением (S)-3-амино-2-фторпропан-1-ола (923,3 мг, 9,917 ммоль, 89,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 1,81 (уш.с, 3H), 2,97-3,14 (м, 2H), 3,79-3,93 (м, 2H), 4,46-4,63 (дд, J=9,04 Гц, 47,89 Гц, 1H).

Пример 1.2. Получение (R)-3-амино-2-фторпропан-1-ола.

(R)-3-Амино-2-фторпропан-1-ол получали из (S)-2-амино-3-гидроксипропановой кислоты, используя приведенный выше метод (пример 1.1).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 1,88 (уш.с, 3H), 2,97-3,13 (м, 2H), 3,80-3,88 (м, 2H), 4,47-4,62 (дд, J=9,04 Гц, 47,89 Гц, 1H).

Пример 1.3. Получение (R)-1-амино-3-фторпропан-2-ола.

Стадия А. Получение (R)-2-(фторметил)оксирана.

Раствор (с,S)-N,N'-бис-(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминокобальта(II) (39,68 мг, 65,73 мкмоль) в толуоле (1 мл) обрабатывали уксусной кислотой (40 мкл, 0,699 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и затем концентрировали. К смеси затем добавляли (±)-2-(фторметил)оксиран (1 г, 13,15 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре, смесь затем охлаждали до 0°C. Добавляли воду (130 мкл, 7,216 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Перенос с помощью вакуума реакционной смеси в охлаждаемую (-78°C) колбу давал (R)-2-(фторметил)оксиран (381 мг, 5,009 ммоль, 38,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 2,63-2,65 (м, 1H), 2,81-2,84 (кв, J=4,2 Гц, 1H), 3,25-3,32 (м, 1H), 4,12-4,28 (дд, J=6,60 Гц, 10,88 Гц, 47,60 Гц, 1H), 4,69-4,84 (дд, J=2,18 Гц, 10,92 Гц, 47,75 Гц, 1H).

Стадия В. Получение (R)-1-амино-3-фторпропан-2-ола.

(R)-2-(Фторметил)оксиран (381 мг, 5,009 ммоль) растворяли в 7,0 М растворе аммиака в MeOH (37,56 мл, 262,9 ммоль) и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь затем концентрировали с получением (R)-1-амино-3-фторпропан-2-ола (358,1 мг, 3,846 ммоль, 77,8%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 2,47-2,59 (м, 2H), 3,51-3,61 (м, 1H), 4,20-4,45 (м, 2H).

Пример 1.4. Получение (S)-1-амино-3-фторпропан-2-ола.

(S)-3-Амино-2-фторпропан-1-ол также получали из (\pm)-2-(фторметил)оксирана, применяя приведенный выше метод (пример 1.3) и используя (R,R)-N,N'-бис-(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминокобальтовую(II) кислоту вместо (S,S)-N,N'-бис-(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминокобальта(II).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 2,48-2,60 (м, 2H), 3,52-3,62 (м, 1H), 4,21-4,44 (м, 2H).

Пример 1.5. Получение метил 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

Стадия А. Получение 2-бром-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)-метил)пиридина (метод F).

К раствору (2-бромпиридин-4-ил)метанола (3,05 г, 16,22 ммоль) и 1H-имидазола (1,28 г, 18,80 ммоль) в 60 мл CH_2Cl_2 добавляли трет-бутилхлордиметилсилан (2,7 г, 17,91 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, раствор экстрагировали с помощью 1 М NaOH и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на Biotage® (SiO_2 , градиент гексан/AcOEt) с получением 2-бром-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридина (4,27 г, 87,1%) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=302,2$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 0,12 (с, 6H), 0,95 (с, 9H), 4,71 (с, 2H), 7,19 (м, 1H), 7,46 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, 1H).

Стадия В. Получение метил 1-(4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

Смесь 2-бром-4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридина (2,02 г, 6,682 ммоль), метил индолин-4-карбоксилата (1,18 г, 6,659 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (327 мг, 0,692 ммоль), диацетоксипалладия (80 мг, 0,356 ммоль) и карбоната цезия (5,4 г, 16,57 ммоль) в 40 мл диоксана перемешивали при 120°C (масляная баня) в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали, и полученный остаток очищали хроматографией на Biotage® (SiO_2 , гексан/AcOEt) с получением метил 1-(4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (2,1 г, 79,1%) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=399,0$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 0,13 (с, 6H), 0,97 (с, 9H), 3,59 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,07 (т, J=8,3 Гц, 2H), 4,74 (с, 2H), 6,72 (д, J=5, 0 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,50 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,51 (д, J=7,9 Гц, 1H).

Стадия С. Получение метил 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

К раствору метил 1-(4-((трет-бутилдиметилсилилокси)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (2,1 г, 5,269 ммоль) в 100 мл THF добавляли 1 М тетрабутиламмония фторид (TBAF) в THF (6 мл, 6,000 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, раствор концентрировали. Остаток очищали хроматографией на Biotage® (SiO_2 , градиент гексан/AcOEt) с получением метил 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (1,45 г, 96,8%) в виде белого твердого вещества. LCMS $m/z=285,0$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,51 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,07 (т, J=8,6 Гц, 2H), 4,57 (д, J=6,0 Гц, 2H), 5,42 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,85-6,87 (м, 2H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,41 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,1$ Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,60-8,62 (м, 1H).

Пример 1.6. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифтор-метил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 13) (метод А).

Стадия А. Получение 2-хлор-4-(3-(трифторметил)бензил)пиридина.

К 4-бром-2-хлорпиридину (0,769 мл, 6,236 ммоль) и POPd_2 (63,89 мг, 93,54 мкмоль) добавляли 0,5 М (3-(трифторметил)бензил)цинка(II) хлорида (12,47 мл, 6,236 ммоль) в THF. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 70 мин с помощью микроволнового излучения. Добавляли в реакционную смесь еще 5 мл (3-(трифторметил)бензил)цинка(II) хлорида (2,5 ммоль, 0,5 М в THF) и нагревали при 100°C в течение 30 мин обычным способом нагревания. Смесь концентрировали, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (0-60% EtOAc/гексан, элюируя при 32% EtOAc) с получением названного соединения (1,733 г, 6,124 ммоль, 98,2%) в виде желтого масла. LCMS $m/z=272,0$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 4,11 (с, 2H), 7,31 (д, J=4,28 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,54-7,61 (м, 3H), 7,71 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,08 Гц, 1H).

Стадия В. Получение метил 1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

К смеси метил индолин-4-карбоксилата (0,626 г, 3,534 ммоль), 2-хлор-4-(3-(трифторметил)бензил)пиридина (1,00 г, 3,534 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (0,185 г, 0,389 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ацетат палладия(II) (39,67 мг, 0,177 ммоль) и карбонат цезия (1,727 г, 5,301 ммоль). Реакционную смесь нагревали с помощью микроволнового излучения при 135°C в течение 2 ч. В реакционную смесь добавляли дополнительное количество ацетата палладия(II) (20 мг, 0,089 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (92 мг, 0,193 ммоль) и нагревали при 135°C в течение еще 3 ч, затем нагревали при 135°C в течение ночи путем обычного нагревания. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в DCM и экстрагировали водой. Органическую фазу концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (20-80% EtOAc/гексан, и затем

20-40% EtOAc/гексан) с получением названного соединения (351 мг, 0,851 ммоль, 24,1%) в виде желтого твердого вещества. LCMS $m/z=413,3$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 3,57 (т, $J=8,73$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,88-4,04 (м, 4H), 6,53 (с, 1H), 6,62 (дд, $J=1,14, 5,10$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=8,01$ Гц, 1H), 7,33-7,53 (м, 5H), 8,26 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 8,48 (д, $J=7,89$ Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

Смесь метил 1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (351 мг, 0,851 ммоль) и гидроксида натрия (0,204 г, 5,107 ммоль) в MeOH (15 мл)/вода (6 мл)/THF (5 мл) перемешивали при 65°C в течение ночи. Растворитель испаряли, полученный остаток подкисляли с помощью 2 М HCl, разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили с помощью Na_2SO_4 и концентрировали с получением названного соединения (342 мг, 0,858 ммоль, 100,9%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. LCMS $m/z=399,2$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 3,61 (т, $J=8,62$ Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,08 (т, $J=8,24$ Гц, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,65 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,96$ Гц, 1H), 7,38-7,54 (м, 4H), 7,61 (д, $J=7,60$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 8,45 (уш.с, 1H).

Стадия D. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифтор-метил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамида.

К смеси 1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (100 мг, 0,251 ммоль), НАТУ (0,191 г, 0,502 ммоль) и триэтиламина (76,97 мкл, 0,552 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли 2-аминоэтанол (65,65 мкл, 1,130 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли воду, и твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой/ацетонитрилом (95/5) и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением названного соединения (100,5 мг, 0,228 ммоль, 90,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS $m/z=442,4$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 3,31 (т, $J=9,06$ Гц, 2H), 3,38 (т, $J=8,66$ Гц, 2H), 3,51 (кв, $J=6,04$ Гц, 2H), 3,99 (т, $J=8,70$ Гц, 2H), 4,07 (с, 2H), 4,68 (т, $J=5,62$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=4,08$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=1,04, 7,89$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,53-7,64 (м, 3H), 7,70 (с, 1H), 8,15 (т, $J=5,54$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=5,12$ Гц, 1H), 8,38 (дд, $J=0,92, 8,08$ Гц, 1H).

Пример 1.7. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамида (соединения 184) (метод В).

Стадия А. Получение 4-хлор-2-(3-(трифторметил)бензил)пиридина.

2-Бром-4-хлорпиридин (2,00 г, 10,39 ммоль) и POPd2 (106 мг, 0,156 ммоль) помещали в толстостенный флакон объемом 20 мл для проведения реакций при микроволновом облучении. Добавляли 0,5М (3-(трифторметил)бензил)цинка(II) хлорида в THF (20,79 мл, 10,39 ммоль). Флакон герметизировали, продували азотом и нагревали традиционным способом при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха, и остаток очищали колоночной хроматографией (0-40-60% EtOAc/гексан) с получением названного соединения (2,28 г, 8,396 ммоль, 80,8%) в виде желтого масла. LCMS $m/z=272$ $[M+1, ^{35}\text{Cl}]^+$, 274 $[M+1, ^{37}\text{Cl}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 4,18 (с, 2H), 7,12-7,14 (м, 1H), 7,17 (дд, $J=5,34, 1,98$ Гц, 1H), 7,42-7,45 (м, 2H), 7,50-7,53 (м, 2H), 8,46 (д, $J=5,36$ Гц, 1H).

Стадия В. Получение метил 1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксилата.

Метил индолин-4-карбоксилат (0,273 г, 1,542 ммоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен (0,147 г, 0,308 ммоль), ацетат палладия(II) (34,63 мг, 0,154 ммоль), карбонат цезия (0,754 г, 2,314 ммоль) и 4-хлор-2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин (0,419 г, 1,542 ммоль) помещали в диоксан (10,000 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 3 ч (в толстостенной герметизированной колбе). Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и концентрировали досуха. Неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией (0-50-80% EtOAc/гексан) с получением названного соединения (0,4984 г, 1,209 ммоль, 62,7%) в виде желтого твердого вещества. LCMS $m/z=413,2$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 3,51 (т, $J=8,45$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,99 (т, $J=8,46$ Гц, 2H), 4,18 (с, 2H), 6,94-6,96 (м, 1H), 6,92 (дд, $J=5,86, 2,38$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,95$ Гц, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 3H), 7,57 (с, 1H), 8,38 (д, $J=5,84$ Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

Метил 1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксилат (0,485 г, 1,176 ммоль) помещали в THF (6,00 мл)/MeOH (2,00 мл)/ H_2O (2,00 мл). Добавляли твердый гидроксид натрия (0,214 г, 5,340 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли с помощью 1 М HCl до pH ~5 для осаждения продукта. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали ледяной водой и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением названного соединения (0,425 г, 1,067 ммоль, 90,7%) в виде белого твердого вещества. LCMS $m/z=399,4$ $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 3,51 (т, $J=8,07$ Гц, 2H), 4,20 (т, $J=8,13$ Гц, 2H), 4,40 (с, 2H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,55-7,58 (м, 1H), 7,59-7,63 (м, 1H), 7,65-7,69 (м, 2H), 7,75-7,83 (м, 2H), 7,91 (с, 1H), 8,38 (д, $J=7,13$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(2-(3-(трифтор-метил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид.

1-(2-(3-(Трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоновую кислоту (0,050 г, 0,126 ммоль), НАТУ (59,65 мг, 0,157 ммоль) и DIEA (65,58 мкл, 0,377 ммоль) помещали в DMF (2,000 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем добавляли 2-аминоэтанол (38,33 мг, 0,628 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли, нейтрализовывали с помощью NaHCO_3 , экстрагировали с помощью EtOAc , сушили, фильтровали и концентрировали досуха с получением названного соединения (43,3 мг, 98,09 мкмоль, 78,2%) в виде желтоватого белого твердого вещества. LCMS $m/z=442,4$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,27-3,34 (м, 4H), 3,51 (кв, $J=6,04$ Гц, 2H), 3,97 (т, $J=8,45$ Гц, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,69 (т, $J=5,62$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J=5,80, 2,40$ Гц, 1H), 7,10-7,15 (м, 2H), 7,17-7,22 (м, 1H), 7,36-7,42 (м, 1H), 7,50-7,59 (м, 2H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,19 (т, $J=5,62$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=5,80$ Гц, 1H).

Пример 1.8. Получение 1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 1) (метод C).

Стадия А. Получение 2-хлор-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридина.

К 2,6-дихлорпиридину (450 мг, 3,041 ммоль) и POPd_2 (61,95 мг, 91,22 мкмоль) добавляли 0,5 М (3-(трифторметил)бензил)цинка(II) хлорид (6,081 мл, 3,041 ммоль) в THF. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч. Реакционную смесь выдерживали в течение нескольких недель. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением названного соединения. LCMS $m/z=272,0$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 4,16 (с, 2H), 7,00 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,40-7,59 (м, 5H).

Стадия В. Получение метил 1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

К смеси метил индолин-4-карбоксилата (19,57 мг, 0,110 ммоль), 2-хлор-6-(3-(трифторметил)бензил)пиридина (30 мг, 0,110 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (5,787 мг, 12,15 мкмоль) в диоксане (0,6 мл) добавляли ацетат палладия(II) (1,240 мг, 5,5 мкмоль) и карбонат цезия (53,97 мг, 0,166 ммоль). Реакционную смесь нагревали путем воздействия микроволнового излучения при 135°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в DCM и экстрагировали водой. Органическую фазу концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением названного соединения. LCMS $m/z=413,4$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 3,56 (т, $J=8$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 4,02 (т, $J=8$ Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 6,54 (д, $J=8$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,11 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,40-7,58 (м, 5H), 7,63 (с, 1H), 8,30 (д, $J=8$ Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

К раствору метил 1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (30 мг, 72,74 мкмоль) в MeOH (0,6 мл) добавляли гидроксид натрия (29,10 мкл, 0,145 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали. Остаток обрабатывали 4 М раствором хлористого водорода в диоксане (36,37 мкл, 0,145 ммоль). Смесь концентрировали с получением названного соединения. LCMS $m/z=399,2$ $[\text{M}+1]^+$.

Стадия D. Получение 1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид.

К раствору 1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (14 мг, 35,14 мкмоль), 7 М аммиака в метаноле (75,31 мкл, 0,527 ммоль) и триэтиламина (12,25 мкл, 87,86 мкмоль) в DMF (0,1 мл) добавляли НАТУ (16,70 мг, 43,93 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ACN (0,2 мл) и 2 М HCl (0,2 мл). Осадок собирали фильтрацией. Твердое вещество промывали с помощью MTBE и сушили с получением названного соединения. LCMS $m/z=398,2$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 3,53 (т, $J=8$ Гц, 2H), 4,01 (т, $J=10$ Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 5,56 (уш.с, 1H), 5,92 (уш.с, 1H), 6,53 (д, $J=6$ Гц, 1H), 6,67 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,10 (т, $J=8$ Гц, 1H), 7,40-7,57 (м, 4H), 7,64 (с, 1H), 8,24 (д, $J=8$ Гц, 1H).

Пример 1.9. Получение 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 8) (метод D).

Стадия А. Получение 3-хлор-5-(3-(трифторметил)бензил)пиридина.

К 3,5-дихлорпиридину (1,2 г, 8,109 ммоль) и POPd_2 (0,110 г, 0,162 ммоль) добавляли 0,5 М (3-(трифторметил)бензил)цинка(II) хлорида (16,22 мл, 8,109 ммоль) в THF. Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением названного соединения. LCMS $m/z=272,2$ $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 4,03 (с, 2H), 7,35 (д, $J=8$ Гц, 1H), 7,42-7,48 (м, 3H), 7,53 (д, $J=8$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=2$ Гц, 1H), 8,46 (д, $J=2$ Гц, 1H).

Стадия В. Получение метил 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксилата.

К смеси метил индолин-4-карбоксилата (0,130 г, 0,736 ммоль), 3-хлор-5-(3-(трифторметил)бензил)пиридина (200 мг, 0,736 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (38,58 мг, 80,98 мкмоль) в диоксане (3 мл) добавляли ацетат палладия(II) (8,264 мг, 36,81 мкмоль) и карбонат цезия (0,360 г, 1,104 ммоль). Реакционную смесь нагревали путем воздействия микроволнового излучения при 135°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением названного соединения. LCMS $m/z=413,4$ $[M+1]^+$.

Стадия С. Получение 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

К раствору метил 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксилата (131 мг, 0,318 ммоль) в MeOH (1,2 мл) добавляли гидроксид натрия (0,127 мл, 0,635 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали. Остаток обрабатывали 4 М раствором хлористого водорода в диоксане (0,159 мл, 0,635 ммоль). Смесь концентрировали с получением названного соединения. LCMS $m/z=399,2$ $[M+1]^+$.

Стадия D. Получение 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид.

К раствору 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (20 мг, 50,20 мкмоль), 7 М аммиака в метаноле (0,108 мл, 0,753 ммоль) и триэтиламина (17,49 мкл, 0,126 ммоль) в DMF (0,1 мл) добавляли NATU (23,86 мг, 62,75 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью ACN (0,2 мл) и 2 М HCl (0,3 мл). Смесь очищали методом ВЭЖХ с получением названного соединения. LCMS $m/z=398,2$ $[M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 3,57 (т, J=8 Гц, 2H), 4,05 (т, J=8 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 6,15 (уш.с, 2H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,22-7,28 (м, 1H), 7,41 (д, J=8 Гц, 1H), 7,48-7,56 (м, 2H), 7,61 (д, J=8 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,66 (с, 1H).

Пример 1.10. Получение 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид (соединения 28) (метод E).

Стадия А. Получение 2-хлор-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридина.

Смесь 1-(бромметил)-3-фтор-5-(трифторметил)бензола (1,307 г, 5,084 ммоль), (2-хлорпиридин-4-ил)бороновой кислоты (2,00 г, 12,71 ммоль), Pd(dppf)₂ DCM (0,627 г, 0,763 ммоль) и карбоната калия (1,405 г, 10,17 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали до 120°C в течение 2 ч в толстостенной герметизированной пробирке объемом 20 мл путем воздействия микроволнового излучения. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и очищали хроматографией на Biotage® (элюируя с помощью 15% EtOAc/гексан). Соответствующие фракции концентрировали с получением названного соединения (432,6 мг, 1,493 ммоль, 29,4%) в виде масла. LCMS $m/z=290,0$ $[M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 4,03 (с, 2H), 7,04 (д, J=4,80 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,81 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,28 (д, J=6,02 Гц, 2H), 8,35 (д, J=5,22 Гц, 1H).

Стадия В. Получение метил 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

К смеси метил индолин-4-карбоксилата (0,264 г, 1,491 ммоль), 2-хлор-4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридина (432 мг, 1,491 ммоль) и 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (0,117 г, 0,246 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли ацетат палладия(II) (33,48 мг, 0,149 ммоль) и карбонат цезия (0,972 г, 2,983 ммоль). Реакционную смесь нагревали путем воздействия микроволнового излучения при 150°C в течение 3 ч. Неочищенную реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали хроматографией на Biotage® (20-40% EtOAc/гексан) с получением названного соединения (21 мг, 48,79 мкмоль, 3,3%) в виде желтого твердого вещества. LCMS $m/z=431,2$ $[M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 3,58 (т, J=8,60 Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,99 (с, 2H), 4,03 (т, J=8,60 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 6,61 (дд, J=1,20, 5,20 Гц, 1H), 7,09 (д, J=9,20 Гц, 1H), 7,21-7,29 (м, 3H), 7,52 (дд, J=1,20, 8,00 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,60 Гц, 1H), 8,51 (дд, J=0,8, 8,40 Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

Смесь метил 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (21 мг, 48,79 мкмоль) и гидроксида натрия (23,42 мг, 0,586 ммоль) в MeOH (1,5 мл)/THF (0,5 мл)/ вода (0,5 мл) перемешивали при 65°C в течение 3,5 ч. Растворитель концентрировали, подкисляли с помощью 2 М HCl, разбавляли водой и затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением названного соединения (22,1 мг, 53,08 мкмоль) в виде оранжевого твердого вещества. LCMS $m/z=417,4$ $[M+1]^+$.

Стадия D. Получение 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид.

К смеси 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (22,1 мг, 53,08 мкмоль), NATU (30,27 мг, 79,62 мкмоль) и триэтиламина (16,28 мкл, 0,117 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли 2-аминоэтанол (13,88 мкл, 0,239 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Неочищенный продукт очищали методом ВЭЖХ (градиент CH₃CN/H₂O+0, 1% TFA). Соответствующие фракции обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃,

экстрагировали с помощью EtOAc, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением названного соединения (22 мг, 47,88 мкмоль, 90,2%) в виде белого твердого вещества. LCMS m/z=460,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 3,54 (т, J=8,80 Гц, 2H), 3,64 (т, J=5,00 Гц, 2H), 3,82-3,87 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 4,01-4,05 (м, 2H), 6,47 (уш.с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,61 (дд, J=1,20, 5,20 Гц, 1H), 7,04 (д, J=7,20 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,80 Гц, 1H), 7,21-7,24 (м, 2H), 7,27-7,29 (м, 1H), 8,28 (д, J=5,20 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,00 Гц, 1H).

Пример 1.11. Получение 1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 54) (метод FA).

Стадия А. Получение 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

К суспензии метил 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (2,00 г, 7,035 ммоль, см. пример 1.5 по поводу его получения) в MeOH/THF/H₂O=3:1:1 (30 мл) добавляли гидроксид натрия (0,647 г, 16,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Суспензию охлаждали до 0°C и подкисляли с помощью 2 М HCl до pH ~4. Твердое вещество отфильтровывали в холодном виде и промывали холодной водой (3×10 мл), сушили под вакуумом с получением названного соединения (1,66 г, 6,142 ммоль, 87,3%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS m/z=271,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,50 (т, J=8,71 Гц, 2H), 4,04 (т, J=8,73 Гц, 2H), 4,54 (д, J=3,44 Гц, 2H), 5,39 (т, J=5,58 Гц, 1H), 6,80-6,84 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,95 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=2,91 Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,72 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=2,98 Гц, 1H), 12,82 (с, 1H).

Стадия В. Получение 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид.

К суспензии 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (1,60 г, 5,920 ммоль), карбоната калия (1,800 г, 13,02 ммоль) и аммиака (7М в MeOH) (1,860 мл, 13,02 ммоль) в DMA (20,00 мл) добавляли HATU (2,476 г, 6,512 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. По данным, полученным методом LC/MS, реакция проходила только приблизительно на 50%. Реакционную смесь фильтровали, и твердые вещества промывали смесью 20% IPA:CHCl₃ (3×25 мл). Фильтрат промывали водой, и водный слой опять экстрагировали смесью 20% IPA:CHCl₃ (3×50 мл). Некоторые твердые вещества, которые не растворялись в органическом слое или водном слое отфильтровывали и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (0,3786 г, 1,406 ммоль, 23,7%) в виде желтовато-белого твердого вещества. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердое вещество растирали с MeCN. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом, промывали с помощью MeCN (3×5 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (0,2118 г, 0,786 ммоль, 13,3%) в виде желтовато-белого твердого вещества. Фильтрат концентрировали еще раз, и твердое вещество растирали с MeCN. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом и промывали с помощью MeCN (3×5 мл), сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (0,1923 г, 0,714 ммоль, 12,1%) в виде светло-желтого твердого вещества. Все 3 партии объединяли с получением названного соединения (0,783 г, 2,908 ммоль, 49,1%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS m/z=270,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,42 (т, J=8,67 Гц, 2H), 4,00 (т, J=8,71 Гц, 2H), 4,53 (д, J=5,76 Гц, 2H), 5,38 (т, J=5,78 Гц, 1H), 6,80-6,84 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 2H), 7,27 (уш.с, 1H), 7,72 (уш.с, 1H), 8,23 (д, J=5,68 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=2,94 Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(4-(бромметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид.

К суспензии 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (1,95 г, 7,241 ммоль) в THF (20,00 мл) при комнатной температуре медленно добавляли трибромфосфин (1,390 мл, 14,84 ммоль), при этом выделялось небольшое количество тепла. Смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили ледяной водой и подщелачивали насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой разбавляли с помощью DCM, некоторые твердые вещества отфильтровывали и промывали водой и DCM. Твердые вещества сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением 1,024 г желтовато-коричневого твердого вещества, которое содержало продукт. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением влажного твердого вещества. Влажное твердое вещество растирали с MTBE. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом с получением 0,3787 г желтовато-коричневого твердого вещества. Оба осадка объединяли и очищали препаративной ВЭЖХ (5-50% MeCN/H₂O). Подобные фракции объединяли и лиофилизировали (в лиофилизаторе) с получением названного соединения (0,548 г, 1,650 ммоль, 22,8%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS m/z=332,2, 334,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,43 (т, J=8,67 Гц, 2H), 4,01 (т, J=8,65 Гц, 2H), 4,65 (с, 2H), 6,91-6,95 (м, 2H), 7,15-7,23 (м, 2H), 7,27 (уш.с, 1H), 7,73 (уш.с, 1H), 8,29 (д, J=5,04 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=1,64, 7,37 Гц, 1H).

Стадия D. Получение 1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид.

Суспензию 1-(4-(бромметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (50,0 мг, 0,151 ммоль), (3-фтор-4-метоксифенил)-бороновой кислоты (30,70 мг, 0,181 ммоль), карбоната натрия (35,10 мг, 0,331 ммоль) в диоксане (0,50 мл) и воде H₂O (0,10 мл) перемешивали в течение 5 мин в атмосфере азота. Добавляли Pd(dppf)₂ DCM (12,38 мг, 15,05 мкмоль) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 4 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через Celite® и промывали с помощью DMSO (3×1 мл). Фильтрат подкисляли с помощью 1 М HCl и очищали методом полупрепаративной ВЭЖХ (5-95% MeCN/H₂O). Подобные фракции объединяли, нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO₃, и летучий растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом, промывали с помощью H₂O (3×10 мл), сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением названного соединения в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS m/z=378,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,41 (т, J=8,57 Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,98 (т, J=8,55 Гц, 2H), 6,71 (д, J=4,96 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,05-7,21 (м, 5H), 7,26 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,18 (д, J=4,92 Гц, 1H), 8,41 (д, J=7,09 Гц, 1H).

Пример 1.12. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 92) (метод FB).

Стадия А. Получение 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

К суспензии метил 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (3,0 г, 10,55 ммоль, см. пример 1.5 по поводу его получения) в THF/MeOH/H₂O=3:1:1 (25 мл) добавляли гидроксид натрия (0,971 г, 24,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Суспензию охлаждали до 0°C и подкисляли с помощью 1 М HCl до pH ~4. Твердое вещество отфильтровывали и промывали ледяной водой (3×5 мл), сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением названного соединения (2,7863 г, 10,31 ммоль, 97,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS m/z=271,1 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ ppm 3,53 (т, J=8,62 Гц, 2H), 4,06 (т, J=8,64 Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 6,82 (д, J=5,64 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 7,18 (т, J=7,92 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=0,92, 7,80 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5, 12 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=0,70, 7,98 Гц, 1H).

Стадия В. Получение 1-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

К 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоте (1,786 г, 6,608 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли тионилхлорид (1,928 мл, 26,43 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили льдом с H₂O. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали ледяной водой (3×10 мл) и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением названного соединения (1,794 г, 6,213 ммоль, 94,0%) в виде желтого твердого вещества. LCMS m/z=289,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,51 (т, J=8,68 Гц, 2H), 4,06 (т, J=8,72 Гц, 2H), 4,77 (с, 2H), 6,93-6,96 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,94 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=0,98, 7,78 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,40 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=0,66, 8,03 Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

К раствору 1-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (300 мг, 1,039 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли Pd(dppf)₂ DCM (85,48 мг, 0,104 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли карбонат натрия (0,242 г, 2,286 ммоль), (3,4,5-трифторфенил)бороновую кислоту (0,311 г, 1,766 ммоль) и H₂O (1,000 мл), и содержимое затем нагревали при 100°C в течение 4 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и промывали с помощью DMSO. Фильтрат очищали методом препаративной ВЭЖХ, концентрировали и сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением названного соединения (241 мг, 0,627 ммоль, 60,3%) в виде коричневого твердого вещества. LCMS m/z=385,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,49 (т, J=8,68 Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 4,04 (т, J=8,70 Гц, 2H), 6,79 (дд, J=1,04, 5,20 Гц, 1H), 6,86 (с, 1H), 7,24 (т, J=7,96 Гц, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H), 7,40 (дд, J=1,00, 7,80 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,12 Гц, 1H), 8,50 (дд, J=0,83, 8,07 Гц, 1H).

Стадия D. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид.

К смеси 1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (95 мг, 0,148 ммоль), карбоната калия (26,64 мг, 0,193 ммоль) и HATU (73,31 мг, 0,193 ммоль) в DMA (1,5 мл) добавляли 2-аминоэтанол (13,59 мг, 0,222 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 21°C в течение 1 ч. Неочищенную смесь очищали методом полупрепаративной ВЭЖХ, соответствующие фракции обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃, ацетонитрил удаляли при пониженном давлении, и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и затем сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением названного соединения (23,3 мг, 54,51 мкмоль, 36,8%) в виде твердого вещества. LCMS m/z=428,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,28-3,33 (м, 2H), 3,38 (т, J=8,61 Гц, 2H), 3,51 (кв, J=6,07 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 4,00 (т, J=8,73 Гц, 2H), 4,69 (т, J=5,62 Гц, 1H), 6,76 (дд, J=1,03, 5,08 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,10 (дд, J=0,95, 7,73 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,88 Гц, 1H), 7,29-7,35 (м, 2H), 8,16 (т, J=5,68 Гц, 1H), 8,21 (д,

J=5,04 Гц, 1H), 8,41 (дд, J=0,83, 8,05 Гц, 1H).

Пример 1.13. Получение 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид (соединения 174) (метод FC).

Стадия А. Получение метил 1-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

К раствору метил 1-(4-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (1,90 г, 6,683 ммоль) в CH_2Cl_2 (15 мл) добавляли тионилхлорид (1,950 мл, 26,73 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь гасили льдом с H_2O и экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали и затем сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением названного соединения (2,02 г, 6,678 ммоль, 99%) в виде желтого твердого вещества. LCMS m/z=303,2, 305,0 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 3,60 (т, J=8,64 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 4,12 (т, J=8,62 Гц, 2H), 4,54 (с, 2H), 6,81 (уш.с, 1H), 6,82 (д, J=5,20 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,98 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=0,82, 7,86 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,64 Гц, 1H), 8,48 (д, J=7,80 Гц, 1H).

Стадия В. Получение метил 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

Суспензию метил 1-(4-(хлорметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (1,00 г, 3,303 ммоль), бензофуран-5-илбороновой кислоты (0,642 г, 3,964 ммоль), карбоната натрия (0,770 г, 7,267 ммоль) в диоксане (10,00 мл) и H_2O (2,000 мл) перемешивали в течение 5 мин в атмосфере азота. Добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})_2$, DCM (0,272 г, 0,330 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч в герметизированной пробирке. Реакционную смесь фильтровали под вакуумом через Celite® и промывали с помощью EtOAc (3×40 мл). Органический слой промывали солевым раствором (1×100 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на Biotage® (5-10% EtOAc /гексаны, силикагель; колонка 50g Ultra Snap) с получением метил 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (0,7826 г, 2,036 ммоль, 61,6%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS m/z=385,4 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,47 (т, J=8,69 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,98-4,07 (м, 4H), 6,76 (дд, J=2,05 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,91 (дд, J=1,03 Гц, 1H), 7,22-7,27 (м, 2H), 7,38 (дд, J=2,94 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,49 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,36 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,12 Гц, 1H), 8,56 (дд, J=2,99 Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты.

К суспензии метил 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (0,783 г, 2,037 ммоль) в $\text{THF}/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}=3:1:1$ (10,00 мл) добавляли гидроксид натрия (0,187 г, 4,685 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч, и за это время реакция прошла до конца. Добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (0,187 г, 4,685 ммоль), и реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч. Методом LC/MS определяли, что реакция прошла до конца. Неочищенную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли до pH ~4, используя 1 М водный раствор HCl . Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом, промывали с помощью H_2O (3×20 мл) и сушили (в вакуумном сушильном шкафу) при 40°C с получением 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (0,691 г, 1,866 ммоль, 91,6%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS m/z=371,2 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,47 (т, J=8,69 Гц, 3H), 3,97 (т, J=8,69 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 6,72 (д, J=6,00 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,91 (кв, J=1,04 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,91 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=3,42 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=2,88 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,45 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,36 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,16 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,12 Гц, 1H), 8,39 (д, J=7,89 Гц, 1H).

Стадия D. Получение 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид.

К суспензии 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (50,0 мг, 0,121 ммоль), 2-аминоэтанола (11,13 мг, 0,182 ммоль) и карбоната калия (21,83 мг, 0,158 ммоль) в DMA (1,00 мл) добавляли NATU (60,05 мг, 0,158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч, реакционную смесь затем разбавляли 1 мл DMSO , подкисляли с помощью 1 М водного раствора HCl , фильтровали под вакуумом через Celite® и Celite® промывали с помощью DMSO (3×1 мл). Продукт очищали методом полупрепаративной ВЭЖХ (5-50% $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$). Соответствующие фракции объединяли, нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 , и легучий растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный осадок собирали фильтрацией под вакуумом, промывали с помощью H_2O (3×5 мл), сушили (в вакуумном сушильном шкафу) при 50°C с получением 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид (32,4 мг, 78,36 мкмоль, 64,5%) в виде желтовато-белого твердого вещества. LCMS m/z=414,4 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,31 (кв, J=6,06 Гц, 2H), 3,37 (т, J=8,65 Гц, 2H), 3,51 (т, J=6,29 Гц, 2H), 3,98 (т, J=8,69 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 6,74 (дд, J=1,99 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,91 (кв, J=1,03 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,84 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,89 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=3,39 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,45 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,28 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,16 Гц, 1H), 8,12-8,21 (м, 2H), 8,38 (д, J=7,53 Гц, 1H).

Пример 1.14. Получение 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)фенокси)пиридин-2-ил)-N-(2-

гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамида и 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамида (соединения 23) (метод G).

Стадия А. Получение 2-бром-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридина).

Смесь 2-бром-4-хлорпиридина (354 мг, 1,840 ммоль), 3-фтор-5-(трифторметил)фенола (330 мг, 1,832 ммоль) и карбоната цезия (630 мг, 1,934 ммоль) в 10 мл DMF перемешивали при 60°C в течение пятницы, субботы и воскресенья. Смесь разбавляли водой и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы концентрировали и остаток очищали методом ВЭЖХ (градиент CH₃CN/H₂O+0,1% TFA). Содержащие продукт фракции частично концентрировали и остаток экстрагировали 1 М NaOH и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридина (196 мг, 31,8%) в виде бесцветного масла. LCMS m/z=336,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 6,87 (дд, J₁=5,7 Гц, J₂=2,3 Гц, 1H), 7,00-7,04 (м, 1H), 7,07 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,17-7,19 (м, 1H), 7,25-7,28 (м, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H).

Стадия В. Получение метил 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата.

Смесь 2-бром-4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридина (99,6 мг, 0,296 ммоль), метил индолин-4-карбоксилата (58 мг, 0,327 ммоль), диацетоксипалладия (7,6 мг, 33,85 мкмоль), 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцена (327 мг, 0,692 ммоль) (14,6 мг, 30,91 мкмоль) и карбоната цезия (260 мг, 0,798 ммоль) в 3 мл диоксана перемешивали при 120°C (масляная баня) в течение ночи. Смесь очищали методом ВЭЖХ (градиент CH₃CN/H₂O+0, 1% TFA). Содержащие продукт фракции частично концентрировали и остаток экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением метил 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (64,7 мг, 45,7%) в виде твердого вещества. LCMS m/z=433,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 3,59 (т, J=8,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,99 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,42 (дд, J₁=5,6 Гц, J₂=2,0 Гц, 1H), 6,99-7,03 (м, 1H), 7,17-7,20 (м, 2H), 7,24-7,28 (м, 1H), 7,54 (дд, J₁=7,7 Гц, J₂=1,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,54 (дд, J₁=8,1 Гц, J₂=0,7 Гц, 1H).

Стадия С. Получение 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата лития.

Смесь метил 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата (60,9 мг, 0,141 ммоль) и гидрата гидроксида лития (20 мг, 0,477 ммоль) в 1,5 мл (THF/MeOH/H₂O 3:1:1) перемешивали при 60°C (масляная баня) в течение 2 ч. Смесь концентрировали и сушили под высоким вакуумом с получением 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата лития (80% чистоты, 75 мг, 100%) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D. Получение 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамида.

К раствору 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксилата лития (80% чистоты, 30 мг, 56,57 мкмоль) и 2-аминоэтанола (50 мкл, 0,841 ммоль) в 1 мл DMF добавляли НАТУ (60 мг, 0,158 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь очищали методом ВЭЖХ (градиент CH₃CN/H₂O+0,1% TFA). Содержащие продукт фракции частично концентрировали и остаток экстрагировали 1 М NaOH и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамида (14,7 мг, 56,3%) в виде белого твердого вещества. LCMS m/z=462,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 2,51 (с, 1H), 3,53 (т, J=8,6 Гц, 2H), 3,60-3,64 (м, 2H), 3,83-3,86 (м, 2H), 3,98 (т, J=8,5 Гц, 2H), 6,34 (д, J=2,1 Гц, 1H), 6,42 (дд, J₁=5,7 Гц, J₂=1,9 Гц, 1H), 6,47-6,52 (м, 1H), 6,99-7,03 (м, 1H), 7,06-7,08 (м, 1H), 7,17-7,25 (м, 3H), 8,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,44-8,47 (м, 1H).

Пример 1.15. Получение 3-(4-карбамоилиндолин-1-ил)-5-(3-(трифторметил)бензил)пиридина 1-оксида (соединения 12) (метод H).

К смеси 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамида (8,2 мг, 20,63 мкмоль) в CHCl₃ (0,1 мл) добавляли 3-хлорпербензойную кислоту (9,249 мг, 41,27 мкмоль). Реакционную смесь нагревали путем воздействия микроволнового излучения при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали 1 М раствором NaOH. Органический слой концентрировали, и остаток очищали методом ВЭЖХ с получением названного соединения. LCMS m/z=414,2 [M+1]⁺.

Пример 1.16. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиазин-2-ил)индолин-4-карбоксамида (соединения 38).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе А. LCMS m/z=443,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 3,58 (т, J=8,80 Гц, 2H), 3,63 (т, J=4,80 Гц, 2H), 3,85 (т, J=4,60 Гц, 2H), 4,10 (т, J=8,60 Гц, 2H), 4,16 (с, 2H), 6,46 (уш.с, 1H), 7,07 (д, J=7,60 Гц, 1H), 7,14 (т, J=7,60 Гц, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 7,49-7,54 (м, 2H), 7,66 (с, 1H), 8,02 (д, J=10,4 Гц, 2H), 8,18 (д, J=8,00 Гц, 1H).

Пример 1.17. Получение 1-(4-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-

карбоксамид (соединения 43).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS $m/z=426,4 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,28-3,33 (м, 2H), 3,38 (т, $J=8,78$ Гц, 2H), 3,51 (кв, $J=5,43$ Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 4,00 (т, $J=8,85$ Гц, 2H), 4,69 (т, $J=5,12$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=1,04, 5,12$ Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=0,96, 7,78$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,74$ Гц, 1H), 7,19-7,28 (м, 2H), 7,28 (д, $J=1,76$ Гц, 1H), 8,15 (т, $J=5,56$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=7,96$ Гц, 1H), 8,41 (дд, $J=0,79, 7,96$ Гц, 1H).

Пример 1.18. Получение 1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид (соединения 69).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FB. LCMS $m/z=422,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,25-3,33 (м, 2H), 3,38 (т, $J=8,69$ Гц, 2H), 3,51 (кв, $J=6,02$ Гц, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,98 (т, $J=8,66$ Гц, 2H), 4,69 (т, $J=5,64$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=1,06, 5,10$ Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 7,05-7,12 (м, 3H), 7,14-7,20 (м, 2H), 8,15 (т, $J=5,61$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=5,12$ Гц, 1H), 8,40 (дд, $J=0,99, 8,04$ Гц, 1H).

Пример 1.19. Получение 1-(4-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид (соединения 70).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FB. LCMS $m/z=426,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,25-3,33 (м, 2H), 3,38 (т, $J=8,76$ Гц, 2H), 3,51 (кв, $J=6,02$ Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,99 (т, $J=8,70$ Гц, 2H), 4,69 (т, $J=5,54$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=5,12$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=0,84, 7,74$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,84$ Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,55 (дд, $J=1,62, 7,52$ Гц, 1H), 8,16 (т, $J=5,62$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=5,12$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=8,00$ Гц, 1H).

Пример 1.20. Получение 1-(4-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид (соединения 76).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FB. LCMS $m/z=416,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,13 (т, $J=8,70$ Гц, 2H), 3,26-3,33 (м, 2H), 3,37 (т, $J=8,66$ Гц, 2H), 3,51 (кв, $J=6,07$ Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,98 (т, $J=8,68$ Гц, 2H), 4,47 (т, $J=8,70$ Гц, 2H), 4,69 (т, $J=5,60$ Гц, 1H), 6,68 (д, $J=8,16$ Гц, 1H), 6,70 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 7,00 (дд, $J=1,64, 8,12$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=0,90, 7,72$ Гц, 1H), 7,13 (с, 1H), 7,18 (т, $J=7,85$ Гц, 1H), 8,15 (т, $J=5,80$ Гц, 1H), 8,17 (д, $J=5,04$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=8,00$ Гц, 1H).

Пример 1.21. Получение 1-(4-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 90).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FB. LCMS $m/z=509,4 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 1,86-2,08 (м, 4H), 3,05-3,19 (м, 4H), 3,37 (т, $J=8,50$ Гц, 2H), 3,52-3,58 (м, 2H), 3,78 (т, $J=5,17$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 4,03 (т, $J=8,63$ Гц, 2H), 3,90-4,07 (уш.с, 2H), 6,80 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,13 (д, $J=7,37$ Гц, 1H), 7,16-7,25 (м, 2H), 7,26-7,30 (м, 1H), 7,29 (д, $J=1,73$ Гц, 1H), 8,21 (д, $J=5,20$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=8,18$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=7,44$ Гц, 1H).

Пример 1.22. Получение (R)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 137).

Стадия А. Получение (R)-1-амино-3-метоксипропан-2-ола.

Смесь (R)-2-(метоксиметил)оксирана (2,00 г, 22,70 ммоль) в 7М аммиака в MeOH (64,86 мл, 454,0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное желтое масло сушили (в вакуумном сушильном шкафу) с получением (R)-1-амино-3-метоксипропан-2-ола (2,0055 г, 19,08 ммоль, 84,0%) в виде желтого масла. LCMS $m/z=106,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 2,67-2,73 (м, 1H), 2,81 (дд, $J=4,04, 12,86$ Гц, 1H), 3,33-3,44 (м, 3H), 3,38 (с, 3H), 3,69-3,75 (м, 1H).

Стадия В. Получение (R)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид.

К смеси 1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоновой кислоты (50 мг, 0,130 ммоль), карбоната калия (23,37 мг, 0,169 ммоль) и HATU (64,30 мг, 0,169 ммоль) в DMA (1,5 мл) добавляли (R)-1-амино-3-метоксипропан-2-ол (17,78 мг, 0,169 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 21°C в течение 30 мин. Неочищенный продукт очищали методом полупрепаративной ВЭЖХ, соответствующие фракции обрабатывали насыщенным раствором NaHCO_3 , ацетонитрил удаляли при пониженном давлении, и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и затем сушили с получением названного соединения (32,5 мг, 68,93 мкмоль, 53,0%) в виде белого твердого вещества. LCMS $m/z=472,6 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,14-3,21 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,25-3,35 (м, 3H), 3,38 (т, $J=8,64$ Гц, 2H), 3,78 (кв, $J=5,25$ Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 4,00 (т, $J=8,70$ Гц, 2H), 4,94 (д, $J=5,08$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=1,04, 5,04$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=0,92, 7,74$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,89$ Гц, 1H), 7,27-7,35 (м, 2H), 8,13 (т, $J=5,72$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=5,12$ Гц, 1H), 8,41 (дд, $J=0,81, 7,96$ Гц, 1H).

Пример 1.23. Получение (S)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамида (соединения 138).

Стадия А. Получение (S)-1-амино-3-метоксипропан-2-ола.

Смесь (S)-2-(метоксиметил)оксирана (2,00 г, 22,70 ммоль) в 7 М аммиаке в MeOH (64,86 мл, 454,0 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и полученное масло сушили в вакуумном сушильном шкафу с получением названного соединения (1,8796 г, 17,88 ммоль, 78,8%) в виде бледно-желтого масла. LCMS $m/z=106,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 2,64-2,74 (м, 1H), 2,81 (дд, $J=4,06, 12,89$ Гц, 1H), 3,33-3,45 (м, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,69-3,75 (м, 1H).

Стадия В. Получение (S)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамида.

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FB, используя (S)-1-амино-3-метоксипропан-2-ол. LC/MS $m/z=472,6 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,14-3,21 (м, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,26-3,35 (м, 3H), 3,38 (т, $J=8,78$ Гц, 2H), 3,78 (кв, $J=5,77$ Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 4,01 (т, $J=8,72$ Гц, 2H), 4,95 (уш.с, 1H), 6,76 (дд, $J=1,06, 5,10$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=0,94, 7,68$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,28-7,35 (м, 2H), 8,12 (т, $J=5,64$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=5,08$ Гц, 1H), 8,41 (дд, $J=0,82, 8,05$ Гц, 1H).

Пример 1.24. Получение (R)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамида (соединения 166).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FB. LCMS $m/z=460,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,38 (т, $J=8,56$ Гц, 2H), 3,44-3,69 (м, 4H), 3,94 (с, 2H), 4,01 (т, $J=8,54$ Гц, 2H), 4,54-4,71 (м, 1H), 4,97 (т, $J=5,74$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=4,84$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,10 (д, $J=7,61$ Гц, 1H), 7,20 (т, $J=7,85$ Гц, 1H), 7,32 (т, $J=7,74$ Гц, 2H), 8,21 (д, $J=4,96$ Гц, 1H), 8,42 (д, $J=8,04$ Гц, 2H).

Пример 1.25. Получение (S)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамида (соединения 182).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS $m/z=446,6 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,37 (т, $J=8,68$ Гц, 2H), 3,45 (т, $J=5,80$ Гц, 1H), 3,48-3,69 (м, 3H), 3,99 (т, $J=8,68$ Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,55-4,72 (м, 1H), 4,96 (т, $J=5,78$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J=0,95, 5,08$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,91 (дд, $J=0,95, 2,24$ Гц, 1H), 7,09 (дд, $J=0,92, 7,79$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,88$ Гц, 1H), 7,24 (дд, $J=1,76, 8,48$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,44$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=1,40$ Гц, 1H), 7,95 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=5,08$ Гц, 1H), 8,39-8,43 (м, 2H).

Пример 1.26. Получение (R)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамида (соединения 201).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FB. LCMS $m/z=460,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 3,24-3,35 (м, 2H), 3,38 (т, $J=8,62$ Гц, 2H), 3,81-3,92 (м, 1H), 3,94 (с, 2H), 4,01 (т, $J=8,72$ Гц, 2H), 4,25-4,49 (м, 2H), 5,26 (д, $J=5,28$ Гц, 1H), 6,76 (дд, $J=1,05, 5,08$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,11 (дд, $J=0,94, 7,72$ Гц, 1H), 7,19 (т, $J=7,89$ Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 8,20 (д, $J=5,20$ Гц, 1H), 8,25 (т, $J=5,78$ Гц, 1H), 8,42 (дд, $J=0,80, 8,00$ Гц, 1H).

Пример 1.27. Получение 6-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамида (соединения 108).

Стадия А. Получение 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индола.

5-Фтор-1H-индол (2,5 г, 18,50 ммоль) и хлортриизопропил-силан (4,355 мл, 20,35 ммоль) растворяли в THF (74,00 мл) и охлаждали до -78°C . К смеси добавляли по каплям бутиллитий (10,17 мл, 20,35 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Полученную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией с получением 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индола (4,43 г, 15,20 ммоль, 82,2%). LCMS $m/z=292,4 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ ppm 1,13-1,15 (д, $J=7,53$ Гц, 18H), 1,62-1,73 (м, 3H), 6,57-6,58 (дд, $J=0,78, 3,12$ Гц, 1H), 6,85-6,90 (тд, $J=2,63$ Гц, 9,06 Гц, 1H), 7,23-7,26 (дд, $J=2,83$ Гц, 9,39 Гц, 1H), 7,27-7,28 (д, $J=3,10$ Гц, 1H), 7,38-7,42 (дд, $J=4,36$ Гц, 9,02 Гц, 1H).

Стадия В. Получение 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-карбоновой кислоты.

К раствору бутиллития (10,43 мл, 26,07 ммоль) в THF при -78°C добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (4,437 мл, 26,07 ммоль), затем 2-метилпропан-2-олеат калия (2,926 г, 26,07 ммоль), и затем 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол (3,8 г, 13,04 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при -78°C , реакционную смесь выливали в стакан со свежераздробленным сухим льдом и перемешивали в течение 45 мин, гасили 40 мл воды и затем экстрагировали этилацетатом (3×25 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индоле-4-карбоновой кислоты (3,69 г, 11,00 ммоль, 84,4%). LCMS $m/z=336,4 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ ppm 1,07-1,09 (д, $J=7,49$ Гц, 1H), 1,71-1,79 (м, 1H), 6,99-7,04 (м, 2H),

7,55-7,56 (д, J=3,20 Гц, 1H), 7,70-7,73 (дд, J=3,87 Гц, 9,03 Гц, 1H), 12,95 (уш.с, 1H).

Стадия С. Получение метил 5-фториндолин-4-карбоксилата.

К 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-карбоновой кислоте (594 мг, 1,771 ммоль) в DCM (17,71 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,339 мл, 1,948 ммоль) и затем триметилоксония тетрафторборат (0,288 г, 1,948 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного метил 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-карбоксилата. Неочищенный метил 5-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-4-карбоксилат затем сразу же растворяли в триэтилсилане (2 мл, 12,52 ммоль) и TFA (4 мл, 52,23 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь затем выливали в насыщенный водный раствор NaHCO₃ до тех пор, пока не достигали щелочной величины pH, и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, концентрировали и очищали колоночной хроматографией с получением метил 5-фториндолин-4-карбоксилата (265 мг, 1,358 ммоль, 76,7%). LCMS m/z=196,0 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,09-3,13 (т, J=8,70 Гц, 2H), 3,43-3,47 (т, J=8,69 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 6,64-6,67 (дд, J=4,00 Гц, 8,50 Гц, 1H), 6,84-6,89 (т, J=8,54 Гц, 11,21 Гц 1H).

Стадия D. Получение 6-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид.

Названное соединение получали так же, как это описано в методе А, используя метил 5-фториндолин-4-карбоксилат: LCMS m/z=460,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,20-3,24 (т, J=8,63 Гц, 2H), 3,29-3,33 (кв, J=6,12 Гц, 2H), 3,49-3,52 (т, J=6,33 Гц, 2H), 3,99-4,04 (т, J=8,71 Гц, 2H), 4,06 (с, 2H), 6,73-6,75 (дд, J=1,06 Гц, 5,14 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,97-7,01 (дд, J=9,12 Гц, 9,89 Гц, 1H), 7,53-7,63 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 8,18-8,19 (д, J=5,16 Гц, 1H), 8,29-8,34 (м, 2H).

Пример 1.28. Получение 6-Фтор-N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 140).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC, используя метил 5-фториндолин-4-карбоксилат. LCMS m/z=446,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,20-3,24 (т, J=8,65 Гц, 2H), 3,30-3,34 (т, J=6,04 Гц, 2H), 3,48-3,51 (кв, J=5,72 Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 4,00-4,05 (т, J=8,71 Гц, 2H), 4,67-4,70 (т, J=5,50 Гц, 1H), 6,74-6,75 (д, J=5,08 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,97-7,02 (т, J=9,49 Гц, 1H), 7,29-7,33 (дд, J=6,82 Гц, 8,92 Гц, 2H), 8,18-8,19 (д, J=5,12 Гц, 1H), 8,29-8,35 (м, 2H).

Пример 1.29. Получение (R)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 202).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS m/z=454,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,35-3,40 (т, J=9,48 Гц, 2H), 3,44-3,66 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,97-4,02 (т, J=8,61 Гц, 2H), 4,54-4,72 (м, 1H), 4,95-4,98 (т, J=5,67 Гц, 1H), 6,71-6,73 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 7,05-7,21 (м, 5H), 8,18-8,19 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,40-8,42 (м, 2H).

Пример 1.30. Получение N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-((3-(трифторметил)фенил)тио)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид и 1-(4-((3-(трифторметил)фенил)тио)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 29).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе G, исходя из 3-(трифторметил)бензолтиола. LCMS m/z=460,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ ppm 2,46 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,49 (т, J=8,3 Гц, 2H), 3,60-3,64 (м, 2H), 3,82-3,86 (м, 2H), 3,93 (т, J=8,7 Гц, 2H), 6,44-6,53 (м, 3H), 7,03 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,53-7,57 (м, 1H), 7,66-7,73 (м, 2H), 7,82 (с, 1H), 8,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,1 Гц, 1H).

Пример 1.31. Получение N-(2-фторэтил)-1-(2-(3,4,5-трифтор-бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 190).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе B. LCMS m/z=430,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,33 (т, J=8,25 Гц, 2H), 3,54 (дкв, J=26,95, 5,31 Гц, 2H), 3,99 (т, J=8,47 Гц, 2H), 4,03 (с, 2H), 4,54 (дт, J=47,30, 5,15 Гц, 2H), 7,04 (дд, J=5,84, 2,40 Гц, 1H), 7,13-7,18 (м, 2H), 7,21-7,32 (м, 3H), 7,46 (д, J=7,69 Гц, 2H), 8,28 (д, J=5,84 Гц, 1H), 8,50 (т, J=5,52 Гц, 1H).

Пример 1.32. Получение 1-(4-(3-хлор-4-фторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 58).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FA. LCMS m/z=382,4, 384,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ ppm 3,41 (т, J=8,65 Гц, 2H), 3,93-4,02 (м, 4H), 6,74 (дд, J=2,00 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,31-7,38 (м, 2H), 7,55 (дд, J=2,95 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,41 (дд, J=3,02 Гц, 1H).

Пример 1.33. Получение 1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 65).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FA. LCMS $m/z=384,4 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,41 (т, J=8,63 Гц, 2H), 3,94 (с, 2H), 4,00 (т, J=8,77 Гц, 2H), 6,76 (д, J=5,04 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,13-7,20 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 7,29-7,36 (м, 2H), 7,72 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,04 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=3,00 Гц, 1H).

Пример 1.34. Получение 1-(4-((2,3-дигидробензофуран-5-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 66).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FA. LCMS $m/z=372,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,13 (т, J=8,71 Гц, 2H), 3,40 (т, J=8,65 Гц, 2H), 3,85 (с, 2H), 3,98 (т, J=8,69 Гц, 2H), 4,47 (т, J=8,69 Гц, 2H), 6,69 (т, J=7,57 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 7,00 (д, J=8,49 Гц, 1H), 7,11-7,20 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 8,17 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=2,91 Гц, 1H).

Пример 1.35. Получение 1-(4-(3-ацетилбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 78).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FA. LCMS $m/z=372,0 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 2,57 (с, 3H), 3,41 (т, J=8,65 Гц, 2H), 3,98 (т, J=8,69 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 6,74 (д, J=5,12 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,12-7,20 (м, 2H), 7,27 (с, 1H), 7,47 (т, J=7,65 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,65 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,83 (д, J=2,10 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,19 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=3,00 Гц, 1H).

Пример 1.36. Получение 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 106).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FA. LCMS $m/z=370,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,40 (т, J=8,67 Гц, 2H), 3,98 (т, J=8,69 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 6,74 (дд, J=2,03 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,91 (кв, J=1,03 Гц, 1H), 7,11-7,19 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 2H), 7,52 (дд, J=8,45 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,36 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,95 (д, J=2,16 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=3,02 Гц, 1H).

Пример 1.37. Получение (R)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид (соединения 176).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS $m/z=446,4 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,37 (т, J=8,68 Гц, 2H), 3,43-3,71 (м, J=8,31 Гц, 4H), 3,99 (т, J=8,70 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,53-4,73 (м, J=6,34 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 6,74 (дд, J=2,01 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,91 (кв, J=1,04 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=2,84 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,88 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=3,40 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,36 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,38-8,45 (м, 2H).

Пример 1.38. Получение 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид (соединения 177).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS $m/z=446,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,21-3,29 (м, 2H), 3,32-3,42 (м, 2H), 3,80-3,93 (м, 1H), 3,99 (т, J=8,71 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,25-4,50 (м, 2H), 5,26 (д, J=5,28 Гц, 1H), 6,74 (д, J=5,96 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,91 (кв, J=1,03 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,86 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,91 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=3,40 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,49 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,32 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,12 Гц, 1H), 8,25 (т, J=5,70 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=2,90 Гц, 1H).

Пример 1.39. Получение (R)-N-(2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 179).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS $m/z=442,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 1,08 (д, J=6,24 Гц, 3H), 3,19 (т, J=6,00 Гц, 2H), 3,38 (т, J=8,72 Гц, 2H), 3,78 (кв, J=6,07 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 4,00 (т, J=8,70 Гц, 2H), 4,71 (с, 1H), 6,76 (д, J=5,08 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 7,11 (д, J=6,92 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,88 Гц, 1H), 7,28-7,36 (м, 2H), 8,13 (т, J=5,72 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,41 (д, J=7,44 Гц, 1H).

Пример 1.40. Получение (S)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид (соединения 199).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS $m/z=446,2 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,21-3,33 (м, 2H), 3,34-3,41 (м, 2H), 3,81-3,93 (м, 1H), 3,99 (т, J=8,70 Гц, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,24-4,49 (м, 2H), 5,26 (д, J=5,28 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=2,05 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,91 (кв, J=1,04 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=2,89 Гц, 1H), 7,18 (т, J=7,88 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=3,41 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,44 Гц, 1H), 7,56 (д, J=1,36 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,20 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,08 Гц, 1H), 8,24 (т, J=5,76 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=2,93 Гц, 1H).

Пример 1.41. Получение (R)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид (соединения 202).

Названное соединение получали так же, как это описано в методе FC. LCMS $m/z=454,4 [M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ ppm 3,35-3,40 (т, J=9,48 Гц, 2H), 3,44-3,66 (м, 4H), 3,80 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 3,97-4,02 (т, J=8,61 Гц, 2H), 4,54-4,72 (м, 1H), 4,95-4,98 (т, J=5,67 Гц, 1H), 6,71-6,73 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 7,05-7,21 (м, 5H), 8,18-8,19 (д, J=5,14 Гц, 1H), 8,40-8,42 (м, 2H).

Пример 2. Данные анализа и методы получения дополнительных соединений по настоящему изо-

бретению.

Соединения по настоящему изобретению получали так же, как описано в изобретении. Общие методы синтеза и данные анализа для этих соединений приведены ниже.

Следующие соединения получали так же, как в методе А, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 4, 468,2 [M+1]⁺; соединение № 5, 398,2 [M+1]⁺; соединение № 13, 442,4 [M+1]⁺; соединение № 14, 410,4 [M+1]⁺; соединение № 15, 366,2 [M+1]⁺; соединение № 16, 380,4 [M+1]⁺; соединение № 17, 412,4 [M+1]⁺; соединение № 18, 426,2 [M+1]⁺; соединение № 19, 436,2 [M+1]⁺; соединение № 20, 451,2 [M+1]⁺; соединение № 21, 472,2 [M+1]⁺; соединение № 22, 472,2 [M+1]⁺; соединение № 25, 456 [M+1]⁺; соединение № 26, 456,2 [M+1]⁺; соединение № 27, 437 [M+1]⁺; соединение № 36, 469,4 [M+1]⁺; соединение № 37, 472,2 [M+1]⁺; соединение № 38, 443,4 [M+1]⁺; соединение № 39, 399,2 [M+1]⁺; соединение № 53, 495,6 [M+1]⁺; соединение № 108, 460,4 [M+1]⁺; соединение № 109, 543,6 [M+1]⁺; и соединение № 122, 416,2 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе В, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 3, 468,2 [M+1]⁺; соединение № 6, 398,2 [M+1]⁺; соединение № 184, 442,4 [M+1]⁺; соединение № 186, 428,2 [M+1]⁺; соединение № 189, 472,4 [M+1]⁺; соединение № 190, 430,4 [M+1]⁺; соединение № 191, 472,2 [M+1]⁺; соединение № 192, 460,4 [M+1]⁺; соединение № 193, 460,4 [M+1]⁺; соединение № 194, 467,4 [M+1]⁺; соединение № 195, 442,4 [M+1]⁺; и соединение № 196, 442,4 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе С, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 1, 398,2 [M+1]⁺ и соединение № 2, 468,2 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе D, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 7, 468,4 [M+1]⁺; соединение № 8, 398,2 [M+1]⁺; соединение № 9, 412,4 [M+1]⁺; и соединение № 10, 442,4 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе D и методе H, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 11, 484,2 [M+1]⁺ и соединение № 12, 414,2 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе E, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 28, 460,2 [M+1]⁺; соединение № 31, 490,4 [M+1]⁺; соединение № 32, 490,4 [M+1]⁺; соединение № 33, 416,2 [M+1]⁺; соединение № 34, 487,4 [M+1]⁺; соединение № 35, 490,4 [M+1]⁺; соединение № 40, 443,4 [M+1]⁺; и соединение № 41, 399,2 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе FA,

данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 46, 365,4 [M+1]⁺; соединение № 47, 399,2 [M+1]⁺; соединение № 49, 367,4 [M+1]⁺; соединение № 50, 363,4 [M+1]⁺; соединение № 51, 399,4 [M+1]⁺; соединение № 52, 383,4 [M+1]⁺; соединение № 54, 378,4 [M+1]⁺; соединение № 55, 372,2 [M+1]⁺; соединение № 56, 428,2 [M+1]⁺; соединение № 57, 382,2 [M+1]⁺; соединение № 58, 382,4 [M+1]⁺; соединение № 59, 405,4 [M+1]⁺; соединение № 60, 373,4 [M+1]⁺; соединение № 61, 416,4 [M+1]⁺; соединение № 62, 390,4 [M+1]⁺; соединение № 63, 378,4 [M+1]⁺; соединение № 64, 414,4 [M+1]⁺; соединение № 65, 384,4 [M+1]⁺; соединение № 66, 372,2 [M+1]⁺; соединение № 67, 378,4 [M+1]⁺; соединение № 68, 373,2 [M+1]⁺; соединение № 71, 378,4 [M+1]⁺; соединение № 72, 362,6 [M+1]⁺; соединение № 73, 366,2 [M+1]⁺; соединение № 78, 372 [M+1]⁺; соединение № 81, 387,2 [M+1]⁺; соединение № 82, 390,2 [M+1]⁺; соединение № 83, 379,4 [M+1]⁺; соединение № 84, 395,4 [M+1]⁺; соединение № 85, 361,4 [M+1]⁺; соединение № 86, 356,2 [M+1]⁺; соединение № 87, 378,4 [M+1]⁺; соединение № 88, 373,4 [M+1]⁺; соединение № 96, 402,2 [M+1]⁺; соединение № 97, 364,4 [M+1]⁺; соединение № 98, 360,4 [M+1]⁺; соединение № 99, 374,4 [M+1]⁺; соединение № 100, 394,4 [M+1]⁺; соединение № 101, 374,2 [M+1]⁺; соединение № 102, 388,4 [M+1]⁺; соединение № 103, 320,2 [M+1]⁺; соединение № 104, 349,4 [M+1]⁺; соединение № 105, 320,2 [M+1]⁺; соединение № 106, 370,2 [M+1]⁺; соединение № 107, 394,4 [M+1]⁺; соединение № 110, 392,2 [M+1]⁺; соединение № 111, 381,4 [M+1]⁺; соединение № 112, 381,2 [M+1]⁺; соединение № 114, 364,4 [M+1]⁺; соединение № 115, 394,4 [M+1]⁺; соединение № 116, 366,2 [M+1]⁺; соединение № 119, 370,2 [M+1]⁺; соединение № 120, 369,2 [M+1]⁺; и соединение № 121, 396,2 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе FB, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 48, 443,6 [M+1]⁺; соединение № 69, 422,2 [M+1]⁺; соединение № 70, 426,2 [M+1]⁺; соединение № 74, 422,2 [M+1]⁺; соединение № 75, 460,4 [M+1]⁺; соединение № 76, 416,2 [M+1]⁺; соединение № 77, 434,4 [M+1]⁺; соединение № 79, 499,8 [M+1]⁺; соединение № 80, 517,6 [M+1]⁺; соединение № 89, 525,4 [M+1]⁺; соединение № 90, 509,4 [M+1]⁺; соединение № 91, 505,4 [M+1]⁺; соединение № 92, 428,4 [M+1]⁺; соединение № 93, 511,4 [M+1]⁺; соединение № 94, 511,4 [M+1]⁺; соединение № 95, 495,6

[M+1]⁺; соединение № 113, 458,4 [M+1]⁺; соединение № 117, 464,4 [M+1]⁺; соединение № 118, 494,6 [M+1]⁺; соединение № 123, 458,2 [M+1]⁺; соединение № 124, 458,2 [M+1]⁺; соединение № 125, 505,4 [M+1]⁺; соединение № 126, 505,4 [M+1]⁺; соединение № 127, 505,4 [M+1]⁺; соединение № 128, 481,4 [M+1]⁺; соединение № 129, 469,6 [M+1]⁺; соединение № 130, 472,2 [M+1]⁺; соединение № 131, 486,4 [M+1]⁺; соединение № 132, 495,5 [M+1]⁺; соединение № 133, 496,6 [M+1]⁺; соединение № 134, 472,6 [M+1]⁺; соединение № 135, 468,4 [M+1]⁺; соединение № 136, 468,4 [M+1]⁺; соединение № 137, 472,6 [M+1]⁺; соединение № 138, 472,6 [M+1]⁺; соединение № 139, 478,4 [M+1]⁺; соединение № 148, 505,4 [M+1]⁺; соединение № 149, 505,4 [M+1]⁺; соединение № 151, 467,2 [M+1]⁺; соединение № 152, 467,4 [M+1]⁺; соединение № 153, 478,4 [M+1]⁺; соединение № 154, 484,4 [M+1]⁺; соединение № 156, 466,4 [M+1]⁺; соединение № 157, 461,4 [M+1]⁺; соединение № 158, 485,4 [M+1]⁺; соединение № 159, 442,4 [M+1]⁺; соединение № 160, 496,4 [M+1]⁺; соединение № 161, 430,2 [M+1]⁺; соединение № 165, 460,2 [M+1]⁺; соединение № 166, 460,2 [M+1]⁺; соединение № 172, 469,4 [M+1]⁺; соединение № 181, 460,4 [M+1]⁺; соединение № 183, 460,4 [M+1]⁺; и соединение № 201, 460,2 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе FC, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 42, 382,4 [M+1]⁺; соединение № 43, 426,4 [M+1]⁺; соединение № 44, 453,2 [M+1]⁺; соединение № 45, 459,2 [M+1]⁺; соединение № 140, 446,2 [M+1]⁺; соединение № 141, 476 [M+1]⁺; соединение № 142, 476,2 [M+1]⁺; соединение № 143, 523,4 [M+1]⁺; соединение № 144, 490,4 [M+1]⁺; соединение № 145, 487,1 [M+1]⁺; соединение № 146, 485,4 [M+1]⁺; соединение № 147, 485,4 [M+1]⁺; соединение № 150, 490,4 [M+1]⁺; соединение № 155, 502,2 [M+1]⁺; соединение № 162, 440,4 [M+1]⁺; соединение № 163, 442,4 [M+1]⁺; соединение № 164, 481,2 [M+1]⁺; соединение № 167, 472,2 [M+1]⁺; соединение № 168, 470,4 [M+1]⁺; соединение № 169, 456,4 [M+1]⁺; соединение № 170, 458,2 [M+1]⁺; соединение № 171, 465,2 [M+1]⁺; соединение № 173, 458,2 [M+1]⁺; соединение № 174, 414,4 [M+1]⁺; соединение № 175, 453 [M+1]⁺; соединение № 176, 446,4 [M+1]⁺; соединение № 177, 446,2 [M+1]⁺; соединение № 178, 458,4 [M+1]⁺; соединение № 179, 442,2 [M+1]⁺; соединение № 180, 442,4 [M+1]⁺; соединение № 182, 446,6 [M+1]⁺; соединение № 185, 416,6 [M+1]⁺; соединение № 187, 426,2 and 428,2 [M+1]⁺; соединение № 188, 460,2 [M+1]⁺; соединение № 197, 454,4 [M+1]⁺; соединение № 198, 454,4 [M+1]⁺; соединение № 199, 446,2 [M+1]⁺; соединение № 200, 446,4 [M+1]⁺; соединение № 202, 454,4 [M+1]⁺; соединение № 203, 424,2 [M+1]⁺; соединение № 204, 478,4 [M+1]⁺; соединение № 205, 466,4 [M+1]⁺; соединение № 206, 472,2 [M+1]⁺; соединение № 207, 458,2 [M+1]⁺; и соединение № 208, 416,4 [M+1]⁺.

Следующие соединения получали так же, как в методе G, данные по MS m/z [M+1]⁺ для каждого соединения приведены сразу после номера каждого соединения:

соединение № 23, 462,2 [M+1]⁺; соединение № 24, 418,2 [M+1]⁺; соединение № 29, 460,2 [M+1]⁺; и соединение № 30, 416,2 [M+1]⁺.

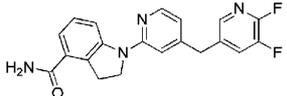
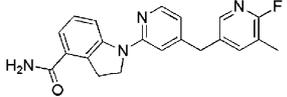
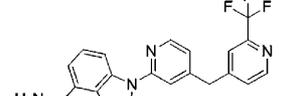
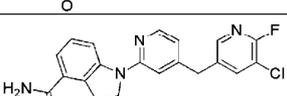
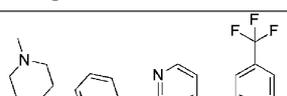
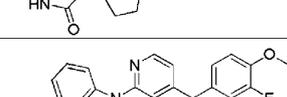
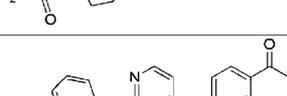
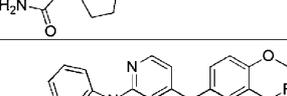
Соединения по настоящему изобретению дополнительно подвергали анализу методом LCMS. Данные по MS m/z [M+1]⁺ и временам удерживания приведены в следующей таблице.

Соединение №	Химическая структура	Метод синтеза	MS	Время удерживания (мин)
1		C	398,2	4,14
2		C	468,2	4,18
3		B	468,2	2,79
4		A	468,2	3,05
5		A	398,2	2,95
6		B	398,2	2,57
7		D	468,4	2,79
8		D	398,2	2,68
9		D	412,4	2,76
10		D	442,4	2,56
11		D, H	484,2	3,62
12		D, H	414,2	3,54
13		A	442,4	2,83
14		A	410,4	2,62

15		A	366,2	2,83
16		A	380,4	2,90
17		A	412,4	3,05
18		A	426,2	3,12
19		A	436,2	2,92
20		A	451,2	3,18
21		A	472,2	2,73
22		A	472,2	2,70
23		G	462,2	3,15
24		G	418,2	3,44
25		A	456,0	2,78
26		A	456,2	2,83
27		A	437,0	3,09
28		E	460,2	2,84

29		G	460,2	3,12
30		G	416,2	3,37
31		E	490,4	2,80
32		E	490,4	2,80
33		E	416,2	3,16
34		E	487,4	2,91
35		E	490,4	2,78
36		A	469,4	2,76
37		A	472,2	2,67
38		A	443,4	3,59
39		A	399,2	3,88
40		E	443,4	2,47
41		E	399,2	2,64

42		FC	382,4	2,74
43		FC	426,4	2,61
44		FC	453,2	2,58
45		FC	459,2	3,54
46		FA	365,4	2,29
47		FA	399,2	2,45
48		FB	443,6	2,27

49		FA	367,4	2,31
50		FA	363,4	2,28
51		FA	399,4	2,43
52		FA	383,4	2,52
53		A	495,6	2,63
54		FA	378,4	2,87
55		FA	372,2	2,35
56		FA	428,2	2,90

57		FA	382,2	2,92
58		FA	382,4	2,89
59		FA	405,4	2,01
60		FA	373,4	2,65
61		FA	416,4	3,10
62		FA	390,4	2,49
63		FA	378,4	2,11
64		FA	414,4	3,00
65		FA	384,4	2,88
66		FA	372,2	2,46
67		FA	378,4	2,56
68		FA	373,2	2,82
69		FB	422,2	2,82
70		FB	426,2	3,08

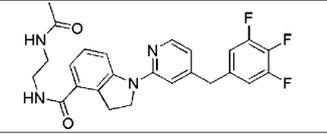
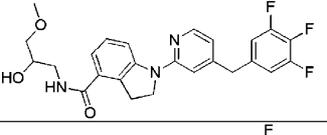
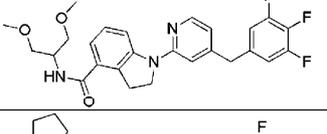
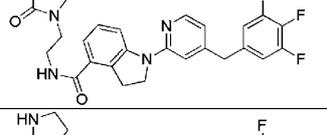
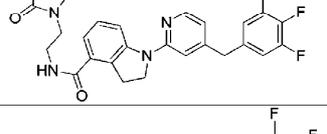
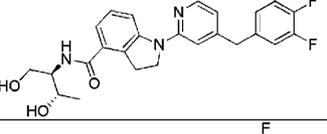
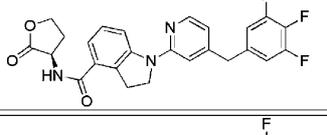
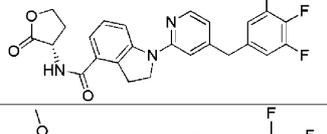
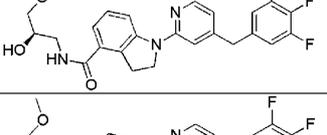
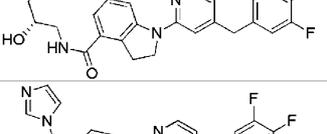
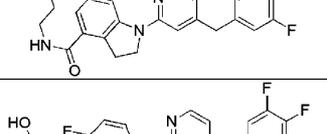
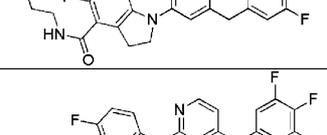
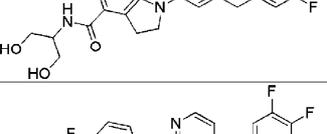
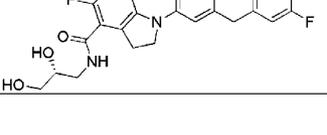
71		FA	378,4	2,69
72		FA	362,6	1,89
73		FA	366,2	2,05
74		FB	422,2	2,63
75		FB	460,4	3,04
76		FB	416,2	2,56
77		FB	434,4	2,56
78		FA	372,0	2,32
79		FB	499,8	2,59
80		FB	517,6	2,63
81		FA	387,2	1,66
82		FA	390,2	2,85
83		FA	379,4	2,43
84		FA	395,4	2,64

85		FA	361,4	2,54
86		FA	356,2	2,09
87		FA	378,4	2,05
88		FA	373,4	2,59
89		FB	525,4	3,25
90		FB	509,4	3,22
91		FB	505,4	3,21
92		FB	428,4	3,08
93		FB	511,4	3,11
94		FB	511,4	2,30
95		FB	495,6	3,44
96		FA	402,2	3,18
97		FA	364,4	2,81
98		FA	360,4	2,75

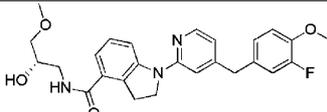
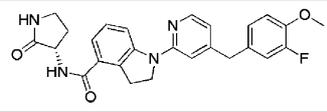
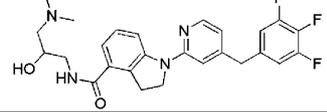
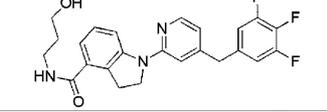
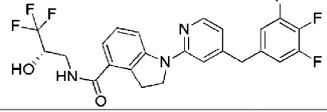
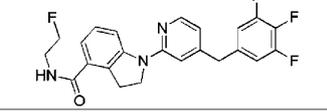
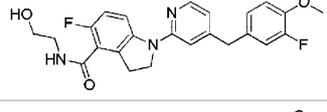
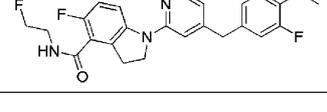
99		FA	374,4	3,04
100		FA	394,4	2,73
101		FA	374,2	2,46
102		FA	388,4	2,42
103		FA	320,2	2,58
104		FA	349,4	2,35
105		FA	320,2	2,46
106		FA	370,2	2,96

107		FA	394,4	3,18
108		A	460,4	3,18
109		A	543,6	3,42
110		FA	392,2	3,09
111		FA	381,4	2,27
112		FA	381,2	2,12
113		FB	458,4	3,23

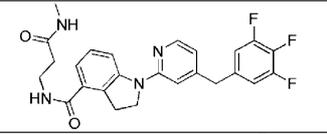
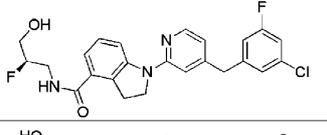
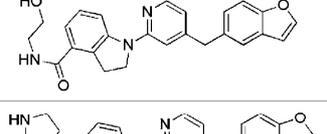
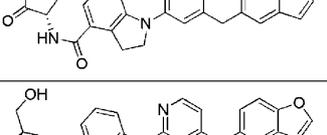
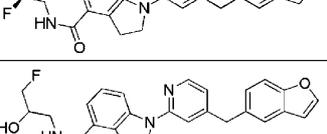
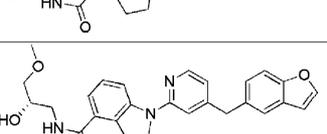
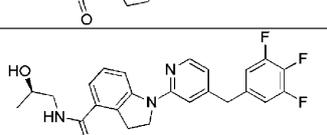
114		FA	364,4	2,16
115		FA	394,4	2,74
116		FA	366,2	2,69
117		FB	464,4	3,80
118		FB	494,6	2,87
119		FA	370,2	2,89
120		FA	369,2	2,36
121		FA	396,2	3,04
122		A	416,2	3,39
123		FB	458,2	3,24
124		FB	458,2	3,22
125		FB	505,4	2,50
126		FB	505,4	3,23
127		FB	505,4	3,22
128		FB	481,4	3,60

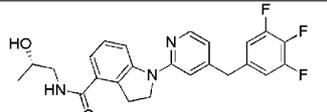
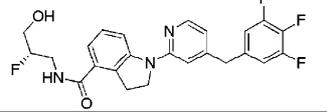
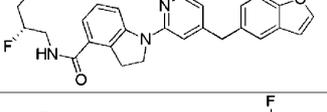
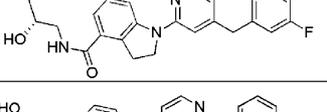
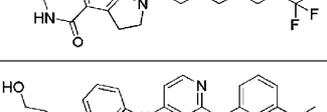
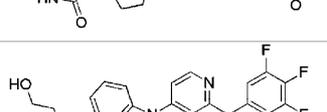
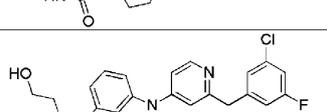
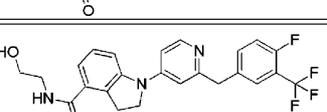
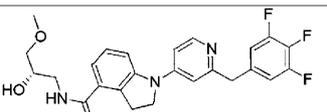
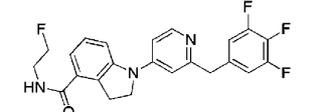
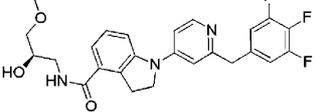
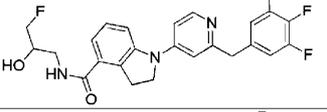
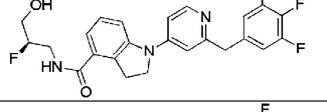
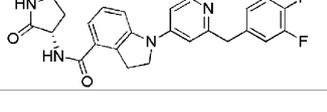
129		FB	469,6	3,17
130		FB	472,2	3,07
131		FB	486,4	3,08
132		FB	495,5	2,94
133		FB	496,6	2,87
134		FB	472,6	2,62
135		FB	468,4	3,70
136		FB	468,4	3,30
137		FB	472,6	3,60
138		FB	472,6	2,81
139		FB	478,4	3,52
140		FC	446,2	3,15
141		FC	476,0	2,94
142		FC	476,2	2,96

143		FC	523,4	3,43
144		FC	490,4	3,24
145		FC	487,1	2,95
146		FC	485,4	2,93
147		FC	485,4	2,93
148		FB	505,4	2,61
149		FB	505,4	2,62
150		FC	490,4	2,97
151		FB	467,2	3,59
152		FB	467,4	3,60
153		FB	478,4	3,55
154		FB	484,4	3,64
155		FC	502,2	3,72

156		FB	466,4	3,03
157		FB	461,4	2,42
158		FB	485,4	2,46
159		FB	442,4	2,70
160		FB	496,4	3,02
161		FB	430,2	2,95
162		FC	440,4	2,53
163		FC	442,4	2,88

164		FC	481,2	2,59
165		FB	460,2	2,71
166		FB	460,2	2,70
167		FC	472,2	3,06
168		FC	470,4	2,83
169		FC	456,4	3,30
170		FC	458,2	2,77
171		FC	465,2	3,28

172		FB	469,4	2,77
173		FC	458,2	2,77
174		FC	414,4	2,53
175		FC	453,0	2,58
176		FC	446,4	2,60
177		FC	446,2	3,28
178		FC	458,4	2,57
179		FC	442,2	2,78

180		FC	442,4	2,77
181		FB	460,4	2,68
182		FC	446,6	2,53
183		FB	460,4	2,69
184		B	442,4	2,43
185		FC	416,6	2,02
186		B	428,2	2,35
187		FC	426,2 и 428,2	2,39
188		FC	460,2	2,55
189		B	472,4	2,45
190		B	430,4	3,38
191		B	472,2	3,06
192		B	460,4	3,14
193		B	460,4	3,11
194		B	467,4	3,05

195		B	442,4	2,43
196		B	442,4	2,44
197		FC	454,4	3,24
198		FC	454,4	3,16
199		FC	446,2	3,30
200		FC	446,4	2,60
201		FB	460,2	2,78
202		FC	454,4	3,15
203		FC	424,2	3,45
204		FC	478,4	3,13
205		FC	466,4	3,18
206		FC	472,2	3,46
207		FC	458,2	2,48
208		FC	416,4	2,72

Информация по устройствам жидкостного хроматомасс-спектрометра (LCMS).
Интегрированная система - контроллер Shimadzu SCL10Avp, ROM Version 5.40.
Насос - Shimadzu LC10ADvp, ROM Version 5.27.
Автоматический дозатор - CTC PAL, Vendor Driver Ver 1.3.0.40, Device FW Ver 2.3.6.
УФ-детектор - Shimadzu SPD10Avp, ROM Version 5.23.
Масс-спектрометр - одноквадропольный масс-спектрометр API 150 EX.

Производитель - AB Sciex Instruments.

Информация по колонке жидкостного хроматома-спектрометра (LCMS).

Марка колонки - GRACE Prevail.

Фаза - C18.

Размер частиц - 5 мкм.

Внутренний диаметр x длина - 4,6 мм x 50 мм.

Параметры метода жидкостной хроматографии (LC).

1) Детектор.

Модель: SPD-10Avp.

Время обработки: 6,00.

Временная задержка: 0,00.

Частоты дискретизации: 10 Гц.

Длина волны (канал 1): 214 нм.

Длина волны (канал 2): 254 нм.

Лампа: D2.

Полярность: положительная.

2) Насосы.

Модель насоса А: LC-10ADvp.

Модель насоса В: LC-10ADvp.

Суммарный расход бинарного градиента: 2,0 мл/мин или 3,5 мл/мин.

Процент насоса В: 5,0.

Диапазон давления: 0,689-20,7 МПа.

3) Градиент.

Подвижная фаза А (насос А): 0,05% TFA в H₂O.

Подвижная фаза В (насос В): 0,05% TFA в ацетонитриле.

Исходный градиент: 5% насос В в момент времени 0 мин.

Конечный градиент: 95% насос В в момент времени 5,00 мин.

4) Характеристики автоматического дозатора CTC PAL.

Объем пробоотборной петли 1 (мкл): 100.

Объем пробоотборной петли 2 (мкл): 100.

Объем вводимой пробы (мкл): 10,000.

Характеристики масс-спектрометра API 150 EX.

Тип сканирования: Q1 MS (Q1).

Полярность: положительная.

Режим сканирования: профилированный.

Источник ионов: турбораспыление.

Версия программного продукта для анализа данных: Analyst 1.4.1.

Пример 3. Прямое определение циклического аденозинмонофосфата (сАМР) методом гомогенной флуоресценции с временным разрешением (HTRF®).

Определения сАМР методом HTRF проводили с использованием серийно выпускаемых наборов для анализа в соответствии с инструкциями фирмы-производителя (сАМР Dynamic 2 Assay Kit, # 62AM4PEJ, Cisbio Bioassays, Bedford, MA). Отбирали для анализа клетки линии CHO-K1 или HEK293, стабильно экспрессирующие рекомбинантный GPR52, и ресуспендировали их в буфере для анализа (PBS, содержащем 0,5 мМ IBMX и 0,1% BSA) с плотностью $1,2 \times 10^6$ клеток на миллилитр. Эту клеточную суспензию добавляли в 384-луночные аналитические планшеты (ProxiPlate # 6008280, PerkinElmer, Waltham, MA) по 5 мкл на лунку. В столбцы 23 и 24 на планшетах не добавляли клеток, и они были резервированы для получения стандартной кривой сАМР. Испытуемые соединения солибилизировали и последовательно разбавляли в DMSO с 5-кратными разведениями для получения кривых дозовой зависимости по 10 точкам. Эти последовательно разбавленные образцы затем дополнительно разбавляли в PBS для получения 2X исходного раствора. Разбавленные соединения переносили в три дублируемых экземпляра аналитических планшетов (5 мкл на лунку для достижения 1X конечной концентрации для анализа). В каждом эксперименте использовали положительный контроль. После инкубации в течение 1 ч при комнатной температуре, в каждую лунку добавляли 5 мкл реагента сАМР D2, разбавленного в лизисном буфере, а затем добавляли 5 мкл криптанного реагента. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч перед считыванием данных. Измерения флуоресценции с временным разрешением регистрировали с помощью планшет-ридера, поддерживающем HTRF (например, EnVision® (PerkinElmer, Waltham, MA) или PHERAstar (BMG LABTECH, Cary, NC)). Для определения количества сАМР в каждой исследуемой лунке, сигналы планшет-ридера соотносили со стандартной кривой сАМР, присутствующей на каждом планшете. Из данных сАМР получали кривые дозовой зависимости и анализировали их с использованием компьютерной программы для нелинейной аппроксимации методом наименьших квадратов с получением величин EC₅₀. Средние величины EC₅₀ рассчитывали по средней

величине $\log EC_{50}$, и они приведены в табл. В.

Таблица В

Соединение №	EC ₅₀						
2	106 нМ	49	61,6 нМ	92	8,87 нМ	155	55,9 нМ
3	10,3 нМ	50	17,4 нМ	96	212 нМ	158	6,76 нМ
4	12,3 нМ	54	5,57 нМ	97	35,9 нМ	160	292 нМ
7	5,21 нМ	55	16 нМ	102	21,4 нМ	164	10,9 нМ
9	7,45 нМ	59	223 нМ	111	61 нМ	166	12,2 нМ
13	12,6 нМ	60	11,7 нМ	117	23,6 нМ	167	18,2 нМ
17	80,4 нМ	63	36,5 нМ	118	9,74 нМ	168	31,6 нМ
20	36,3 нМ	64	23,1 нМ	119	38,7 нМ	172	18 нМ
23	98,4 нМ	69	3,11 нМ	131	307 нМ	187	12,9 нМ
30	428 нМ	77	10,7 нМ	133	18,3 нМ	189	21,9 нМ
31	72 нМ	78	11,2 нМ	135	142 нМ	203	5,54 нМ
38	601 нМ	81	3,75 мкМ	140	30,1 нМ	205	8,56 нМ
43	9,76 нМ	91	1,06 нМ	148	37 нМ		

Было обнаружено, что каждое из соединений, приведенных в табл. А, имеет величину GPR52 EC₅₀ в диапазоне от приблизительно 1,1 нМ до примерно 6,1 мкМ.

Пример 4. Экспрессия GPR52 в тканях грызунов и человека.

а) Приготовление ткани грызунов.

Собирали головной мозг у самцов крыс линии Sprague-Dawley (Harlan, Livermore, CA) и самцов мышей линии C57BL/6J (Jackson Laboratories, Sacramento, CA), немедленно замораживали путем погружения в 2-метилбутан (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) и хранили в пластиковом пакете при -80°C перед приготовлением срезов. Головной мозг рассекали на криостате (-20°C, толщина среза 14-20 мкм) вдоль фронтальной плоскости в соответствии с атласом головного мозга крысы и мыши (G. Paxinos and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th ed., 2007, Academic Press; G. Paxinos and K. B. J. Franklin, *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd ed. 2001, Academic Press), и были получены равные 1:10 срезы в двух экземплярах от переднего обонятельного ядра до шейного отдела спинного мозга. Из срезов готовили препараты для микроскопических исследований на предметных стеклах Superfrost™ Plus Slides (VWR, West Chester, PA) и хранили при -80°C до момента использования.

б) Приготовление ткани человека.

Были взяты три цельных человеческих головных мозга у индивидуумов с неизвестной анамнезом заболевания (у двух мужчин и одной женщины) в течение интервалов времени после наступления смерти, не превышающих 24 ч (Asterand Bioscience, Detroit, MI). Головной мозг немедленно погружали в охлажденную до 0°C транспортную среду (среду Игла, модифицированную по способу Дульбекко, забуференный фосфатом физиологический раствор (PBS) или гистидин-триптофан-кетоглутарат или буферы Висконсинского университета (University of Wisconsin)) в герметичном пластиковом пакете и транспортировали на натуральном льду. После доставки, головной мозг удаляли из пакета и вручную делали срезы во фронтальной плоскости с помощью анатомического скальпеля и специально изготовленной доски с направляющими для нарезки на ломтики с интервалами от 1 до 3 см. Фронтальные срезы головного мозга герметизировали в пластиковом пакете и сразу же замораживали путем погружения в 2-метилбутан, охлажденный до -30°C сухим льдом. Затем фронтальные срезы головного мозга иссекали с помощью дисковой пилы или медной пилы на кусочке в соответствии с Атласом головного мозга человека (J. K. Mai, J. Assheuer and G. Paxinos, *Atlas of the Human Brain*, 2nd ed., 2004, Academic Press), для того чтобы они соответствовали по размеру стандартным предметным стеклам для микроскопических исследований (25×60 мм). Срезы с толщиной в двадцать микрометров получали путем рассечения каждого кусочка головного мозга на криостате, и их хранили при -80°C до момента последующей обработки.

с) Гистохимические исследования методом радиоактивной *in situ* гибридизации у грызунов.

Для создания зондов кРНК GPR52, получали ПЦР фрагмент всей кодирующей области GPR52 крысы или GPR52 мыши и вставляли его в экспрессионный вектор pBlueScript ДНК (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). ПЦР-фрагменты секвенировали для проверки ориентации. Плазмиды линейаризировали с помощью соответствующих ферментов, очищали и впоследствии использовали для *in vitro* транскрипции. Смысловые и антисмысловые меченные радиоактивным изотопом ³³P зонды получали, используя *in*

in vitro транскрипцию, путем инкубации линейризованных плазмид в транскрипционном буфере, содержащем RNasin (40 единиц), DTT (2 мМ), АТФ, СТР и GTP (0,33 мМ), [альфа-³³P]-UTP (50 милликюри, NEG307 H001MC, PerkinElmer, Waltham, MA) и соответствующую полимеразу (T7, Sp6 50 единиц или T3, 20 единиц). Зонды обрабатывали дезоксирибонуклеазой, очищали этанольным осаждением и ресуспендировали в 2X гибридационной смеси (8X SET, 2X раствор Денхардта, 0,4% SDS, 200 мМ дитиотреитол (DTT), 500 мкг/мл тРНК, 50 мг/мл polyA и 50 мг/мл polyC),

Срезы тканей вынимали из морозильника и высушивали на воздухе в течение 30 мин. Затем срезы фиксировали в 4% параформальдегиде в фосфатном буфере (0,1 М, pH 7,4) в течение 30 мин при комнатной температуре, промывали 3 раза в 1X PBS и ацетиловали в 0,1 М триэтанолamina, pH 8,0 (TEA, Sigma-Aldrich, St-Louis, MO) в течение 2 мин, затем кратковременно в том же буфере, содержащем 0,25% уксусного ангидрида. Затем промывали предметные стекла в течение 5 мин в 1X PBS и обезвоживали их с помощью спирта с возрастающей его концентрацией и сушили на воздухе. Меченные радиоактивным изотопом зонды разбавляли в 2X гибридационном буфере с получением приблизительной концентрации $8-10 \times 10^6$ импульсов в минуту на один микроскопический препарат. Добавляли декстрансульфат/формамид (20%) с получением соотношением 1:1 с 2X гибридационным буфером. Разбавленные зонды помещали на предметные стекла и инкубировали при 55°C в течение 16-18 ч в пластиковых лотках, увлажненных 1X PBS. Покровные стекла снимали с помощью 1 мМ DTT/4X SSC (600 мМ хлорида натрия и 60 мМ цитрата натрия, pH 7,2), и срезы затем промывали один раз в 4X SSC в течение 10 мин, инкубировали в рибонуклеазе А (200 мкг/мл) в течение 60 мин при 37°C с использованием шейкера, затем промывали в 2X, 1X и 0,5X SSC по 5 мин в каждом. Срезы промывали до конечного содержания 0,1X SSC при 65°C в течение 1 ч, затем промывали дважды в 0,1X SSC для охлаждения до комнатной температуры. Микроскопические препараты затем обезвоживали с помощью спирта с возрастающей его концентрацией (70% и 95%), содержащего 300 ммоль ацетата аммония, и затем 100% спиртом, наносили рентгеночувствительную пленку (Kodak BioMax®, Eastman Kodak Co., Rochester, NY) в течение 2-7 дней и погружали в фотоэмульсию (IB1654433, Kodak), сушили и хранили в коробках для микроскопических препаратов с осушителем при 4°C в течение 2-4 недель (в зависимости от уровня экспрессии). После приготовления погруженных микроскопических препаратов в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя (Kodak D19), срезы тщательно промывали в воде, окрашивали тионином, обезвоживали в спирте и заливали заливочной средой на основе ксилола для микроскопического исследования.

d) Гистохимические исследования методом нерадиоактивной *in situ* гибридизации у грызунов и человека.

Срезы обрабатывали для обнаружения мРНК на клеточном уровне путем гибридизации *in situ* с использованием технологии обнаружения методом разветвленной ДНК, например, RNAscope® 2-plex (Advanced Cell Diagnostics, Inc., Hayward, CA) или ViewRNA® ISH tissue 2-plex assay (Affymetrix Panomics Solutions, Santa Clara, CA) (см., например, публикацию Wang F, Flanagan J, Su N, Wang L-C, Bui S, Nielson A, Wu X, Vo H-T, Ma X-J and Luo Y. RNAscope®: a Novel *In situ* RNA analysis Platform for formalin-fixed paraffin-Embedded Tissues. *J. Mol. Diagnostics*, 2012, 14:22-2). Срезы мозга фиксировали в 4% параформальдегиде в PBS, обезвоживали, обрабатывали протеиназой и гибридизировали коктейлем из олигонуклеотидных зондов (см. табл. С). Зонды были спроектированы и изготовлены фирмой Advanced Cell Diagnostics, Inc. и фирмой Affymetrix и визуализированы хромогенным детектированием с несколькими этапами амплификации. Затем микроскопические препараты докрашивали гематоксилином Джилла II (American MasterTech Scientific, Lodi, CA), сушили и заливали с помощью заливочной среды EcoMount (Biocare Medical, Concord, CA) или Ultramount (Dako, Carpinteria, CA) перед микроскопическим исследованием.

Таблица С

Олигонуклеотидные зонды для исследований коэкспрессии GPR52

Название зонда	Сокращенное обозначение зонда	Код зонда в Национальном центре биотехнологической информации (NCBI)
Мышиный GPR52	mGPR52	NM_001146330
Мышиный дофаминовый рецептор 1	mDRD1	NM_010076
Мышиный дофаминовый рецептор 2	mDRD2	NM_010077
Крысиный GPR52	rGPR52	NM_001289935
Крысиный дофаминовый рецептор 1	rDRD1	NM_012546
Крысиный дофаминовый рецептор 2	rDRD2	NM_012547
Крысиная глутаматдекарбоксилаза 1	rGAD	NM_017007, 1
Крысиный везикулярный глутаматный транспортер 1	rGlut1	NM_053859, 2
Человеческий GPR52	hGPR52	NM_005684
Человеческий дофаминовый рецептор 1	hDRD1	NM_000794
Человеческий дофаминовый рецептор 2	hDRD2	NM_000795
Человеческая глутаматдекарбоксилаза 1	hGAD	NM_000817
Человеческий везикулярный глутаматный транспортер 1	hGlut1	NM_020309

е) Микроскопическое исследование клеток с одной меткой.

Микроскопические исследования проводили на поляризационном микроскопе Olympus BX51, подключенном к цифровой камере CX9000 (MBF Biosciences, Williston, VT), под контролем программного обеспечения Stereo Investigator (v 11.05, MBF Biosciences, Williston, VT). Изображения получали с использованием объективов с увеличением 10x и 40x, а анатомические локализации генерировали с использованием объектива с увеличением 40x при одновременном освещении яркого поля и бокового темного поля, используя устройство для подсветки Darklite (Micro Video Instruments, Inc., Avon, MA). Клетки головного мозга грызунов считали положительными на присутствие GPR52 мРНК (радиоактивная *in situ* гибридизация), когда количество микрокристаллов галогенидов серебра, скопившихся над телом клетки, было в пять раз выше фона (область, свободная от клеток, такая как мозолистое тело). Мозговые структуры и ядра визуализировали под ярким освещением и идентифицировали в соответствии с атласом мозга крыс и мышей (G. Paxinos and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th ed., 2007, Academic Press; G. Paxinos and K. B. J. Franklin, *The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*, 2nd ed. 2001, Academic Press).

Хромогенные клетки с одной меткой головного мозга грызунов и человека определяли количественно при 20x или 40x кратном увеличении, когда сигнал над телом клетки (выявляемый окрашиванием гематоксилином) состоял по меньшей мере из 3 точек на одну клетку. Клетки подсчитывались только в том случае, если они характеризовались хорошо распознаваемой клеточной морфологией, и их размер находился в пределах среднего размера клеток в наблюдаемой области. Когда обнаруживали кластер клеток, подсчитывали только клетки с четко видимыми ядрами. Выделяли границы вызывающих интерес областей при малом увеличении, используя зонд слежения с программным обеспечением Stereo Investigator (MBF Biosciences, Williston, VT), и в этих границах подсчитывали количество клеток с одной меткой. Для конкретной вызывающей интерес области, количество клеток с одной меткой рассчитывали как процент от общего числа количественно определенных клеток. Вызывающая интерес область (ROI), численно определенная для вентрального и дорзального стриатума у человека, состояла из квадратов размером $500 \text{ мкм}^2 \times 500 \text{ мкм}^2$. Для человеческого кортекса, идентифицировали слои I-VI, и внутри каждого слоя прорисовывали ROI для определения количества клеток с одной меткой.

Обобщенные результаты по распределению и относительным уровням экспрессии GPR52 в головном мозге крысы приведены на фиг. 15. Сравнение уровней экспрессии GPR52 в головном мозге крысы и мыши приведено на фиг. 16. Обобщенные результаты по относительным уровням экспрессии GPR52 в выбранных структурах мозга человека представлены на фиг. 17. Уровни экспрессии в головном мозге крысы и мыши были очень похожи. Наивысшие уровни экспрессии в мозге человека были обнаружены в стриатуме. Более низкие, но значительные уровни экспрессии, были обнаружены в нескольких других структурах человеческого мозга, в том числе в кортексе.

Пример 5. Коэкспрессия GPR52 в тканях крысы и человека.

Образцы тканей крысы и человека для гистохимического исследования методом нерадиоактивной *in situ* гибридизации готовили, как описано в примере 4.

Микроскопическое исследование клеток с двумя метками.

Микроскопические исследования проводили на поляризационном микроскопе Olympus BX51, подключенном к цифровой камере CX9000 (MBF Biosciences, Williston, VT), под контролем программного обеспечения Stereo Investigator (v 11.05, MBF Biosciences, Williston, VT). Изображения получали с использованием объективов с увеличением 10x и 40x, а анатомические локализации генерировали с использованием объектива с увеличением 40x при ярком освещении.

Хромогенные клетки с двумя метками головного мозга крысы и человека определяли количественно при 20x или 40x кратном увеличении, когда сигнал над телом клетки (выявляемый окрашиванием гематоксилином) состоял по меньшей мере из 3 точек на одну клетку. Клетки подсчитывались только в том случае, если они характеризовались хорошо распознаваемой клеточной морфологией, и их размер находился в пределах среднего размера клеток в наблюдаемой области. Когда обнаруживали кластер клеток, подсчитывали только клетки с четко видимыми ядрами. Выделяли границы вызывающих интерес областей при малом увеличении, используя зонд слежения с программным обеспечением Stereo Investigator (MBF Biosciences, Williston, VT), и в этих границах подсчитывали количество клеток с двумя метками. Для конкретной вызывающей интерес области, количество клеток с двумя метками рассчитывали как процент от общего числа количественно определенных клеток. Вызывающая интерес область (ROI), численно определенная для вентрального и дорзального стриатума у человека, состояла из квадратов размером $500 \text{ мкм}^2 \times 500 \text{ мкм}^2$. Для человеческого кортекса, идентифицировали слои I-VI, и внутри каждого слоя прорисовывали ROI для определения количества клеток с двумя метками.

GPR52 проявлял сильную коэкспрессию с D2 в стриатуме крысы, а коэкспрессию с D1 и vGlut1 у кортексе крысы. GPR52 проявлял сильную коэкспрессию с D2 в стриатуме человека и умеренную коэкспрессию с D1 в кортексе человека. GPR52 также характеризуется сильной коэкспрессией с vGlut1 в кортексе человека и низкими уровнями коэкспрессии с D2 и GAD1 (см. фиг. 18).

Пример 6. Внутриклеточные явления.

Исследования на мышах.

Для демонстрации того, что после однократного и субхронического введения агониста GPR52 происходит активация внутриклеточной сигнализации, мышам линии C57BL/6J перорально (P.O) вводили в течение девяти дней плацебо или 5, 10 или 20 мг/кг соединения 13. На 10-й день мышам, которым ранее вводили плацебо, начинали перорально вводить 5, 10 или 20 мг/кг соединения 13 ("однократное" введение) или плацебо. Мыши, которым вводили соединение 13 в течение первых девяти дней, продолжали получать те же дозы соединения 13 на 10-й день ("субхроническое" введение). Ткань собирали через 2 ч после введения дозы на 10 день и исследовали методом количественной полимеразной цепной реакции (qPCR), вестерн-блоттинга или твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

Самцам мышей линии C57BL/6J в возрасте девяти недель, полученным из учебно-научной организации Jackson Laboratories (Sacramento, CA), перорально вводили в течение девяти дней соединение 13 (5, 10 или 20 мг/кг, n=10 в каждой группе) или плацебо (0,5% метилцеллюлоза, n=40). На 10-й день мышам, которым ранее вводили плацебо, перорально вводили дозу соединения 13 (5, 10 или 20 мг/кг, n=10 в каждой группе) ("однократное" введение) или плацебо (0,5% метилцеллюлоза, n=10). Мыши, которым вводили соединение 13 в течение первых девяти дней, продолжали получать те же дозы соединения 13 на 10-й день ("субхроническое" введение). Мышей умерщвляли через 2 ч после введения дозы на 10-й день и вырезали кортекс и стриатум, используя матрикс головного мозга мыши. Ткани помещали в пробирки с лизирующим матриксом D (MP Biomedicals, Santa Ana, CA) и замораживали в жидком азоте. Образцы помещали при -70°C в препараты для последующего выделения РНК.

РНК выделяли из кортекса и стриарных образцов путем гомогенизации в 1 мл реагента TRIzol® (№ по каталогу 15596018, Life Technologies, Carlsbad, CA) с использованием гомогенизатора MP FastPrep® (скорость 4, время гомогенизации 30 с). Сразу же добавляли смесь особоочистый фенол:хлорформ:изоамиловый спирт (200 мкл, № по каталогу 15593-031, Life Technologies, Carlsbad, CA), и образцы инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем центрифугировали при 15000 об/мин (15 мин при 4°C). Верхнюю прозрачную фазу отделяли и помещали в новую пробирку, содержащую 500 мкл изопропанола. Пробирки инкубировали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин. Осадок РНК затем дважды промывали в ледяном 70% этаноле и центрифугировали при 10000 об/мин в течение 10 мин. Осадок РНК затем растворяли в стерильной воде, не содержащей RNase/DNase, и количественно определяли, используя NanoDrop™ Lite (Thermo Scientific, Waltham, MA). Затем образцы стриарной и кортикальной РНК обрабатывали дезоксирибонуклеазой (DNase I, № по каталоги 18068-015, Life Technologies, Carlsbad, CA) и подвергали обратному транскрибированию, используя набор для синтеза кДНК qScript™ (Quanta Biosciences Inc., Gaithersburg, MD) в соответствии с инструкциями фирмы-производителя для проведения количественной полимеразной цепной реакции (qPCR). Количественную полимеразную цепную реакцию проводили трижды, используя наборы праймера/зонда мышинный Fos (Mm00487425_m1; Life Technologies, Carlsbad, CA), мышинный нейротензин (Mm00481140_m1; Life Technologies, Carlsbad, CA) и мышинный Zif268 (EGR1; Mm00656724_m1; Life Technologies, Carlsbad, CA), и нормализовали в одной и той же

лунке, используя набор праймера/зонда мышинный бета-актин. iTaq™ Universal Supermix (номер по каталогу 172-5132; Bio-Rad Laboratories, Inc., Philadelphia, PA), и образцы запускали в системе ПЦР в реальном времени QuantStudio™ 6 Flex Real-Time PCR (Life Technologies, Carlsbad, CA). Для анализа данных использовали программное обеспечение QuantStudio™ 6 and 7 Flex.

Общий белок выделяли из кортекса и стриарных образцов в 500 мкл реагента для лизиса клеток RIPA Lysis and Extraction Buffer (№ по каталогу 89901; Pierce Biotechnology, Rockford, IL), содержащего ортованадат натрия (№ по каталогу S6508, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), протеазу (№ 87785, Life Technologies, Carlsbad, CA) и коктейли ингибитора фосфатазы (№ по каталогу 78420, Life Technologies, Carlsbad, CA). Для разрушения ткани использовался ручной пестиковый гомогенизатор. Все стадии проводили при 4°C для минимизации деградации белка. После смешения в течение 2 ч при 4°C, гомогенат центрифугировали при 12000 об/мин в течение 20 мин при 4°C. Осадок отбрасывали, брали аликвоту надосадочной жидкости и количественно определяли белок, используя набор для анализа белка Pierce Microplate BCA Protein Assay Kit (№ 23252, Life Technologies, Carlsbad, CA). Образцы белка (20 мкг) денатурировали в буфере для образцов LDS (NP0007, Life Technologies, Carlsbad, CA) и восстановители (№ NP0009, Life Technologies Corporation) и выдерживали при 70°C в течение 10 мин. Образцы подвергали электрофорезу на гелях 4-12% Bis-Tris (№ по каталогу NP0322, Life Technologies, Carlsbad, CA) в буфере MES SDS (№ по каталогу NP0002, Life Technologies, Carlsbad, CA), содержащем антиоксидант (№ по каталогу NP0005; Life Technologies, Carlsbad, CA) при 200 вольт в течение 30 мин. Затем отделенный белок переносили на предварительно вырезанную поливинилиденфторидную мембрану для блоттинга (LC2002, Life Technologies, Carlsbad, CA) в буфере для блоттинга (NP006, Life Technologies, Carlsbad, CA), используя модуль для блоттинга x-cell SureLock® Blot Module (Life Technologies, Carlsbad, CA) при 30 вольт в течение 1 ч. Мембраны блокировали в 5% молоке (№ по каталогу 170-6404EDU, Bio-Rad Laboratories, Inc., Philadelphia, PA) в течение 1 ч, затем инкубировали с первичными антителами против DARPP-32 (LS-C150127; LifeSpan BioSciences Inc., Seattle, WA), фосфорилировали DARPP-32 (Thr34) (sc-21601, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX) или актин (sc-130656, Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX) в 5% альбумине бычьей сыворотки (3 по каталогу 05470; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) в течение ночи при 4°C. Мембраны инкубировали со вторичными козьими антителами против кроличьего HRP (AP187P, EMD Millipore, Billerica, MA) или кроличьими антителами против козьего HRP (R21459, Life Technologies, Carlsbad, CA) в 5% молоке в течение 1 ч. Мембраны инкубировали в субстрате ECL (№ по каталогу 32106, Life Technologies, Carlsbad, CA) и проявляли на BioMax® Light-1 Film (Eastman Kodak Co., Rochester, NY), используя проявочный автомат для фотопленки AFP Mini-Med 90 (AFP Imaging Corporation, Mount Kisco, NY). Денситометрию проводили с использованием программного обеспечения UVP VisionWorks® LS (UVP, LLC, Upland, CA), где уровни общего DARPP и фосфорилированного DARPP-32 (Thr34) нормализовали относительно актина и затем рассчитывали фосфорилированный DARPP-32 (Thr34) относительно уровней общего DARPP. Протеинкиназу A (№ по каталогу ab139435; abcam, Cambridge, MA) и фосфорилированный фактор транскрипции CREB (pS133, № по каталогу ab176659, abcam, Cambridge, MA) определяли в образцах кортикального и стриарного белка методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA).

а) PKA, PP2A, DARPP-32 и CREB.

PKA активировали в стриатуме и кортексе и фосфорилировали протеинфосфатазу 2A (PP2A) в стриатуме. Кроме того, DARPP-32 (который, как было показано, активируется нейрореплетическими средствами и, как известно, регулирует стриарную функцию), активировали в стриатуме. Помимо этого, белок, связывающийся с cAMP-зависимым элементом (CREB) представляет собой нуклеарный фактор транскрипции, который связывается с элементами ответа cAMP (CRE), участвующими в формировании пространственной памяти. CREB фосфорилировали в стриатуме и кортексе после однократного введения (см. фиг. 19).

б) Немедленно-ранние гены (IEG) и нейротензин.

Повышали регуляцию немедленно-ранних генов (IEG) c-fos и zif268 в стриатуме и кортексе. Эти немедленно-ранние гены индуцируются нейрореплетическими средствами и участвуют в функциональной пластичности нейронов стриарной коры. В стриатуме также наблюдался (см. фиг. 19) повышенный уровень нейротензина (нейропептида, органически связанного с патофизиологией шизофрении и имеющего пониженную регуляцию в цереброспинальной жидкости (CSF) лиц с шизофренией, которая может быть восстановлена путем введения нейрореплетических средств).

Исследования на крысах.

Осуществляли уход за сорока самцами крыс линии Sprague-Dawley (массой 250-350 г, Harlan, Livemore, CA) в течение одной недели и вводили им воду (2,5 мл, перорально) в течение трех дней до начала исследования. Крысам вводили или 20% (2-гидроксипропил)-β-циклодекстрина (HPCD), или соединение 13 (5, 10 или 20 мг/кг перорально) и возвращали их в свои домашние клетки. Через 60 мин после этого их подвергали эвтаназии путем ингаляции CO₂, собирали их мозг, немедленно замораживали путем погружения в 2-метилбутан (Sigma-Aldrich, St-Louis, MO), охлажденный до -30°C, и хранили при -80°C. Мозги рассекали на криостате (-20°C, 20 мкм) вдоль фронтальной плоскости в соответствии с атласом

головного мозга крысы (G. Paxinos and C. Watson, *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, 6th ed., 2007, Academic Press), и были получены равные 1:10 срезы от переднего обонятельного ядра до шейного отдела спинного мозга. Из срезов готовили препараты для микроскопических исследований на предметных стеклах Superfrost™ Plus Slides (VWR, West Chester, PA) и хранили при -80°C до момента использования.

Зонд *c-fos* cRNA крысы приготавливали путем вставки фрагмента ПЦР, включающего 77bp 3'-нетранслируемую область и 770bp 3'-кодирующую область, в вектор экспрессии pBlueScript (Agilent Technologies, Santa Clara, CA). ПЦР-фрагменты секвенировали для проверки ориентации. Смысловые и антисмысловые меченые с помощью ³⁵S зонды синтезировали *in vitro* путем инкубации линейаризованных плазмид в транскрипционном буфере, содержащем дионтреитол (8 мМ), ингибитор RNase (40 единиц), АТФ и ГТФ (0,4 мМ), Т7 или Т3-полимеразу (40 единиц) и [альфа-³⁵S]-СТР и [alpha-³⁵S]-УТР (120 микрокюри, PerkinElmer, Waltham, MA), в течение 90 мин при 37°C. Затем зонды обрабатывали с помощью DNase, очищали, используя микроколону ProbeQuant™ G-50 (# 2890 3408, GE Healthcare, Little Chalfont, UK), и ресуспендировали в 2х смеси для гибридизации (8X SET, 2X Denhardt's, 0,4% SDS, 200 мМ дитиотреитола (DTT), 500 мкг/мл тРНК, 50 мг/мл polyA и 50 мг/мл polyC). Гистохимическую *in situ* гибридизацию проводили так же, как описано в примере 4.

На сухие микроскопические препараты наносили рентгеночувствительные пленки (Kodak BioMax®, Eastman Kodak Co., Rochester, NY) в течение 5-10 дней и определяли оптическую плотность для оценки уровней транскрипта. Один срез для каждого животного для всех групп (n=8-10) анатомически сопоставляли с атласом Paxinos and Watson (брегма: 2,04 мм) и одновременно обрабатывали с целью обеспечения прямых сравнений в этой же области. Проводили полуколичественные анализы с использованием программного обеспечения Scion Image на основе NIH Image (Scion Corporation, Frederick, MD). Цифровые изображения получали в линейном диапазоне уровней серого с рентгеновских пленок, освещаемых настольным осветительным прибором Northern Light Desktop Illuminator (Imaging Research Inc, St Catherine, Canada), с помощью камеры на приборе с зарядовой связью (CCD72, DAGE MTI, Michigan City, IN) с объективом Nikkor с фокусным расстоянием 55 мм. Сигнальные пиксели представляющей интерес области определяли как имеющие стандартные отклонения уровня яркости на 3,5 единицы выше среднего уровня яркости белого вещества (мозолистого тела), заданного в качестве фона. Умножали количество пикселей и средних значений уровня яркости выше заданного фона для каждой представляющей интерес области для получения относительной интегрированной оптической плотности. Для каждого животного с каждой стороны анализировали и усредняли прилежащие ядра (сердцевина и оболочка) и дорсомедиальный и дорсолатеральный стриатум.

Медиальные области головного мозга связаны с эффективностью применяемых в настоящее время нейролептических средств, в то время как латеральные области связаны с побочными эффектами. Было обнаружено, что немедленно-ранние гены (IEG) активируются в дорсомедиальной области головного мозга крысы (см. фиг. 21), демонстрируя тем самым, что область стриатума, связанная с эффективностью применяемых в настоящее время нейролептических средств, также зависит от введения агониста GPR52.

Введение агониста GPR52 вызывало заметные изменения внутриклеточных сигнальных маркеров в нейронах мышей и активацию немедленно-ранних генов в нейронах мышей и крыс. Изображение теоретического сигнального каскад представлено на рисунке 20.

Пример 7. GPR52 нокаутные мыши.

GPR52 нокаутных (КО) мышей получали, используя целевые стратегии для конститутивного нокаута GPR52 аллеля (Jackson Labs, Sacramento, CA). Направленный вектор образовывали, используя клоны из библиотеки C57BL/6J RPCIB-731 на основе искусственных хромосом бактерий (BAC). GPR52 экзон 1 содержит полностью открытую рамку считывания (ORF). Экзон 1 и приблизительно 1,5 тысяч пар нуклеотидов проксимальной промоторной области заменяли на F3-фланкированную кассету положительной селекции (устойчивость к пурамицину), экспрессируемую под контролем эукариотического промотора, и содержащую сигнал полиаденилирования. Гомологичные рекомбинантные клоны выделяли, используя положительную (резистентность к пурамицину) и отрицательную (тимидинкиназа) селекцию. Замена проксимального промотора и экзона 1 на кассету положительной селекции и Flp-опосредованное удаление кассеты положительной селекции приводили в результате к удалению полностью открытой рамки считывания (ORF). Направленный вектор затем электропорировали в ES-клеточную линию TaconicArtemis C57BL/6N Tac. Точно таргетированные ES-клетки микроинъецировали в зародышевые пузырьки и переносили суррогатным C57BL/6 самкам. Выращивали мужские химеры для самок C57BL/6J с целью получения мышей F1 с помощью трансмиссии зародышевой линии нокаутного аллеля, которые затем скрещивали с однопометными мышами для выведения гомозиготных нокаутных (КО) мышей.

GPR52 нокаутные мыши обнаруживали умеренное увеличение локомоторной активности, в том числе увеличение частоты вставания на задние лапы и увеличение частоты тыканья носом в модифицированной камере "открытом поле". Нокаутные мыши также характеризовались повышенным стартовым ответом (см. фиг. 22), улучшенным пониманием оперантной задачи, повышенным предпочтением к подслащенным растворам и поздним началом снижения массы тела.

Пример 8. Локомоторная активность.

Локомоторную активность оценивали в системе постоянного наблюдения за клеткой с помощью фотоэлементов (Kinder Scientific MotorMonitor System, Kinder Scientific, Poway, CA). Каждая клетка состояла из стандартной пластиковой клетки для грызунов (24×45,5 см), размещенной внутри заграждения из нержавеющей стали. Инфракрасные лучи фотоэлементов располагались поперек продольной оси заграждения. Регистрировали прерывание луча фотоэлементов за счет движения животного перед лучом, и использовали эти данные в качестве меры двигательной активности. Прерывания фотоэлементов автоматически регистрировались компьютерной системой. Во время испытаний сверху на испытательные заграждения устанавливали перфорированные крышки.

Для измерения базальной локомоторной активности самцов мышей линии C57/BL6 (в возрасте 8-16 недель) (Jackson Laboratories, Sacramento, CA) переносили в собственные клетки в комнату для проведения испытания приблизительно за 60 мин до начала испытания. Примерно через 15 мин после прибытия в комнату для проведения испытания, начинали проведение цикла в темноте, при выключенном освещении и при включенных источниках инфракрасного излучения для визуального контроля со стороны экспериментатора. Через 30 мин после выключения света каждого из животных взвешивали и вводили животному или плацебо (20% гидроксипропил-β-циклодекстрин), или соединение 13 (1, 2, 5, 10 или 20 мг/кг перорально) или другой агонист GPR52 (10 мг/кг перорально), и возвращали их в собственные клетки. 15 мин спустя мышей помещали в клетки для исследования локомоторной активности и регистрировали активность в течение 60 мин. Величина ED₅₀ для соединения 13 приведена в табл. D.

Таблица D

Соединение №	ED ₅₀ (% торможения базальной локомоторной активности у мыши) ¹
13	2,7 мг/кг

¹ Пероральное введение.

Величины торможения базальной локомоторной активности у мыши, выраженные в процентах, для соединений приведены в табл. E.

Таблица E

Соединение №	% торможения базальной локомоторной активности у мыши ¹	Соединение №	% торможения базальной локомоторной активности у мыши ¹
13	70	138	72
43	79	140	68
54	66	166	70
61	61	167	62
78	72	179	68
92	65	202	67
106	81		

¹ 10 мг/кг перорально

Генотип-зависимая локомоторная активность.

Затем проводили аналогичный эксперимент для измерения локомоторной активности у мышей немутантного типа (WT), GPR52 гетерозиготных (HET) мышей и GPR52 нокаутных (KO) мышей. Данные представлены как в виде результатов расчетов суммарной локомоторной активности для каждой группы, так и в процентах от оценок для плацебо (% торможения=[((плацебо - медикаментозное лечение)/медикаментозное лечение)×100]) (см. фиг. 23A-23C). Была обнаружена зависящая от генотипа потеря локомоторной активности (см. фиг. 23C), что указывает на то, что гипоактивность, связанная с соединением 13, является GPR52-опосредованной, и подтверждает наличие моторного компонента в функции GPR52.

Стимулированная амфетамином локомоторная активность.

Для измерения базальной локомоторной активности, самцам крыс линии Sprague-Dawley (массой 250-380 г) вводили соединение 13 в их собственных клетках (0,5, 1, 2, 5, 10 и 20 мг/кг перорально в объеме 3 мл/кг), и через 30 мин помещали в специальные клетки для исследования локомоторной активности. Затем измеряли активность в течение следующих 30 мин. До проведения испытания у животных не было контакта с оборудованием, используемым при испытании. Активность выражается как общее количество передвижений в течение 30 мин испытания локомоторной активности (т.е. через 30-60 мин после введения соединения).

Для исследования влияния соединения 13 на двигательную активность, вызванную амфетамином, крыс помещали в специальные клетки для исследования локомоторной активности на 60 мин, для того чтобы они привыкли к условиям проведения эксперимента, после чего им вводили соединение 13 (0,5, 1, 2, 5, 10 и 20 мг/кг перорально в объеме 3 мл/кг). Затем через 15 мин крысам вводили амфетамин (0,5 мг/кг подкожно в объеме 1 мл/кг). Затем измеряли активность в течение 90 мин. Активность выражается как общее количество передвижений в течение от 15 до 45 мин испытания локомоторной активности (т.е. в течение от 30 до 60 мин после введения соединения 13 и от 15 до 45 мин после введения амфетамина), так и в процентах от оценок для плацебо (% торможения=[((плацебо - медикаментозное

лечение)/медикаментозное лечение)×100]).

Стимулируемая амфетамином активность представляет собой гипердофаминергическое состояние (например, обнаруживаемое при психозе), тогда как блокада базальной активности представляет собой возможный побочный эффект. Соединение 13 блокировало стимулированную амфетамином двигательную активность при различных дозах (см. фиг. 24). В отличие от этого, значительное снижение базальной локомоторной активности наблюдалось только при самой высокой дозе соединения 13.

Пример 9. Преимпульсное ингибирование.

Проводили исследования преимпульсного ингибирования старт-ответа (PPI) для оценки взаимодействий с нейролептическими средствами и их сходства. Преимпульсное ингибирование старт-ответа (PPI) измеряет предсознательную способность фильтровать сенсорную информацию, и оно является кросс-модальным и межвидовым. Преимпульсное ингибирование старт-ответа (PPI) нарушается в некоторых клинических группах пациентов, в том числе в группах пациентов с шизофренией, обсессивно-компульсивным состоянием и синдромом Туретта. Кроме того, было показано, что преимпульсное ингибирование старт-ответа (PPI) нарушается при фармакологическом воздействии психотомиметических средств (например, антагонистов ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат, и агонистов дофаминового рецептора) и улучшается под воздействием нейролептических средств.

Преимпульсное ингибирование проводили в закрытых камерах, называемых "камерами испуга" (Kinder Scientific StartleMonitor System, Kinder Scientific, Poway, CA), в которых животных помещали в фиксаторы, присоединенные к пластинам, чувствительным к вздрагиваниям. В камерах во время испытания был слышен постоянный фоновый белый шум с громкостью 65 децибел. Сеансы испытаний состояли из 5-минутного периода акклиматизации, затем 10-минутного (в случае мышей) или 20-минутного (в случае крыс) периода тестов на привыкание к вызывающему испуг раздражителю (120 дБ), за которым следовали 35 следующих испытаний, проводимых в псевдослучайном порядке: вызывающий испуг раздражитель громкостью 120 децибел (6 испытаний), которому предшествует преимпульс, превышающий по громкости фон на 4 децибела (6 испытаний), вызывающий испуг раздражитель громкостью 120 децибел (6 испытаний), которому предшествует преимпульс, превышающий по громкости фон на 8 децибел (6 испытаний), вызывающий испуг раздражитель громкостью 120 децибел (6 испытаний), которому предшествует преимпульс, превышающий по громкости фон на 12 децибел (6 испытаний), вызывающий испуг раздражитель громкостью 120 децибел (6 испытаний), которому предшествует преимпульс, превышающий по громкости фон на 16 децибел (6 испытаний), и отсутствие вызывающего испуг раздражителя (5 испытаний). Внутренние интервалы между испытаниями на протяжении всего сеанса испытаний составляли от 5 до 15 с и предоставлялись в псевдослучайном порядке.

Для каждого животного рассчитывали среднюю амплитуду вздрагивания для каждого типа испытания на протяжении блока из 35 испытаний, и рассчитывали процент преимпульсного ингибирования (% PPI) для каждой интенсивности преимпульса как процентное уменьшение средней амплитуды вздрагивания в ответ на заданный преимпульс и вызывающий испуг раздражитель громкостью 120 децибел относительно средней амплитуды вздрагивания в ответ на воздействие только одного вызывающего испуг раздражителя громкостью 120 децибел. Затем рассчитывали % PPI для каждого животного как средний % PPI для всех четырех интенсивностей преимпульсов.

Был проведен сеанс исходных испытаний, в результате которого животных сортировали по группам "хорошо подходящих для исследования" и "плохо подходящих для исследования" с относительно высоким или низким исходным уровнем преимпульсного ингибирования старт-ответа (PPI), соответственно. Мыши или крысы, характеризовавшиеся низким средним значением вздрагивания при испуге (<0,2 Н) во время исходных испытаний, не использовались для дальнейших исследований.

Исследования на мышах.

Для исследований воздействия соединений, самцам мышей линии 129Sv/Ev (массой 20-26 г) с относительно низким уровнем преимпульсного ингибирования старт-ответа (PPI) вводили соединения или комбинации (соединение 13 10 мг/кг перорально в объеме 10 мл/кг, галоперидол 3 мг/кг перорально в объеме 10 мл/кг, клозапин 10 мг/кг перорально в объеме 10 мл/кг или комбинация соединения 13 и галоперидола перорально в виде коктейля в объеме 10 мл/кг), и мышей немедленно возвращали в их собственные клетки. Через 30 мин мышей помещали в "камеры испуга" и начали испытание.

МК-801 представляет собой антагонист ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат (NMDA), который используют для имитации психоза. Для исследований воздействия соединений на нарушение преимпульсного ингибирования старт-ответа, вызванного с помощью МК-801, мышам с относительно высоким уровнем преимпульсного ингибирования старт-ответа вводили соединения или комбинации (плацебо, соединение 13 10 мг/кг перорально в объеме 10 мл/кг, галоперидол 3 мг/кг перорально в объеме 10 мл/кг и комбинация соединения 13 и галоперидола в виде коктейля перорально объемом 10 мл/кг), мышей немедленно возвращали в их собственные клетки. Через 15 мин мышам вводили плацебо или МК-801 (0,3 мг/кг интраперитонеально в объеме 10 мл/кг), и мышей снова возвращали в их собственные клетки. Через 15 мин мышей помещали в "камеры испуга" и начали испытание.

Исследования на крысах.

Самцам крыс линии Sprague-Dawley (массой 250-380 г) с относительно высокими уровнем преимпульсного ингибирования старт-ответа (PPI) вводили плацебо или соединение 13 (5 или 20 мг/кг перорально в объеме 3 мл/кг) и возвращали их в собственные клетки. Через 15 мин крысам вводили плацебо, амфетамин (0,5 мг/кг подкожно в объеме 1 мл/кг) или МК-801 (0,3 мг/кг подкожно в объеме 1 мл/кг) и снова возвращали их в собственные клетки. Через 15 мин крыс помещали в "камеры испуга" и начали испытание.

Введение мышам соединения 13 увеличивало исходный уровень нарушения преимпульсного ингибирования старт-ответа (% PPI) у "плохо подходящих для исследования" мышей (см. фиг. 25А), а введение комбинации соединения 13 и галоперидола способствовало устранению нарушения преимпульсного ингибирования старт-ответа, вызванного МК-801, у "хорошо подходящих для исследования" мышей (см. фиг. 25В). Введение крысам соединения 13 способствовало устранению нарушения преимпульсного ингибирования старт-ответа (% PPI), вызванного амфетамином и МК-801, у "хорошо подходящих для исследования" крыс (см. фиг. 26А, В). Эти данные указывают на то, что в результате введения агониста GPR52 улучшается способность фильтрации сенсорной информации и устраняются эффекты, вызванные психотомиметическим веществом.

Пример 10. Каталепсия.

Каталепсию используют в качестве модели для выявления экстрапирамидных побочных эффектов нейролептических лекарственных средств. Для исследования каталепсии после введения агониста GPR52, самцам крыс линии Sprague-Dawley (массой 250-380 г) вводили плацебо или соединение 13 (5, 10, 20, 30 или 100 мг/кг перорально в объеме 3 мл/кг) (см. фиг. 27А), или плацебо или галоперидол (0,1, 0,3 или 1 мг/кг подкожно) (см. фиг. 27В) и возвращали крыс в их собственные клетки. Через 45 мин крыс забирали из их собственных клеток и помещали на вертикальную решетку из нержавеющей стали, и в течение максимум 30 с измеряли латентность при движении обеими передними лапками из исходного положения. Испытание повторяли три раза подряд.

Каталепсию выражают как среднее значение латентности при движении обеими передними лапками в течение трех испытаний. Латентность повышалась у крыс, которым вводили галоперидол (см. фиг. 27В), но не изменялась у крыс, которым вводили соединение 13 (см. фиг. 27А).

Пример 11. Пролактин.

Другим нежелательным побочным эффектом при применении некоторых нейролептических средств является гиперпролактинемия. Для исследования уровней пролактина после введения агониста GPR52, самцов крыс линии Sprague Dawley (Harlan Laboratories, San Diego, CA) каждого размещали в отдельной клетке, приручали и перемещали в индивидуальный виварий за неделю до начала испытания. Крыс индивидуально приручали и симулировали пероральное дозирование за четыре дня до испытания. Для оценки влияния галоперидола (0,1 и 1 мг/кг перорально) и соединения 13 (1, 10 и 100 мг/кг перорально) на высвобождение базального пролактина, крысам перорально вводили кислотный 20% НР-β-циклодекстрин (НВCD) или соединение при 3 мл/кг в их виварии за 60 мин до сбора биологического материала. Для исследований взаимодействия, крысам вводили 20% НР-β-циклодекстрин (НВCD) или соединение 13 (10 мг/кг перорально) за 90 мин до сбора биологического материала, а также плацебо 20% НР-β-циклодекстрин (НВCD) или галоперидол (0,3 и 1 мг/кг перорально) за 60 мин до сбора биологического материала. Каждую крысу переносили в комнату для сбора биологического материала, и после быстрого обезглавливания собирали кровь, слитую из туловища, в пробирки с ЭДТА объемом 4 мл. Образцы хранили на натуральном льду до тех пор, пока полностью не заканчивали сбор крови, затем образцы центрифугировали в охлаждающей центрифуге при 2400 об/мин в течение 20 мин. Собирали плазму и замораживали ее для последующего анализа с использованием набора Rat Prolactin ELISA (ALPCO Diagnostics: Cat # 55-PRLRT-E01).

Вкратце, замороженную плазму оттаивали на льду и перемешивали до начала проведения анализа ELISA. Двадцать пять микролитров пробы плазмы вместе с последовательно разбавленными стандартами (лиофилизированный очищенный пролактин крысы, разбавленный с помощью калибровочного стандарта пролактина крысы/проба разбавителя) и калибровочный стандарт/проба разбавителя, используемый в качестве холостой пробы, помещали в 96-луночный планшет, к которому прилагался набор для проведения анализа ELISA. Пробу, холостую пробу и стандарты измеряли дважды. В каждую лунку также добавляли пробу буфера (50 мкл), и планшет инкубировали в течение 2 ч при комнатной температуре на планшетном шейкере (Lab-Line Instruments: Model # 4625, Conquer Scientific, San Diego, CA), встряхивая при скорости более чем 900 об/мин. Планшет затем промывали четыре раза с помощью 300 мкл разбавленного 1-промывочного буфера. Затем во все лунки добавляли меченое ферментом антитело против пролактина крысы (200 мкл, меченое пероксидазой хрена поликлональное антитело против пролактина крысы), и планшет инкубировали в течение 1 ч на планшетном шейкере при скорости более чем 900 об/мин. Затем планшет промывали четыре раза с помощью 300 мкл 1-промывочного буфера и добавляли во все лунки 200 мкл жидкого раствора тетраметилбензидинового субстрата (3,3',5,5'-тетраметилбензидин в буферном пероксидном растворе, Life Technologies, Carlsbad, CA). Планшет затем

инкубировали в темноте в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли в лунки пятьдесят микролитров раствора стоп-реагента (2 М хлористоводородной кислоты) и затем считывали на 96-луночном планшет-ридере (SpectraMax® 340PC; Molecular Devices, Sunnyvale, CA) при 450 нм. Количество пролактина в каждом образце рассчитывали с использованием стандартной кривой.

Уровни пролактина повышались после введения галоперидола. В отличие от этого, уровни пролактина снижались после введения соединения 13 (см. фиг. 28А). Кроме того, введение соединения 13 при низкой дозе галоперидола приводило к нормализации повышенных уровней пролактина, вызванных галоперидолом (см. фиг. 28В).

Пример 12. Проникновение в мозг.

Для определения проникновения в мозг описанных в изобретении соединений, оценивали их воздействие на плазму и мозг. Самцам мышей линии C57BL6 перорально вводили разовую дозу соединения при 3 или 10 мг/кг (в форме свободного основания), приготовленную в 20% HP-β-циклодекстрине и 0,9% NaCl. Образцы крови и мозга собирали через 60 мин после введения дозы (n=3-6 животных). Кровь собирали путем сердечной пункции и хранили на льду перед отделением плазмы путем центрифугирования. Мозги извлекали из черепа и замораживали на сухом льду. До проведения биоаналитического исследования, образцы тканей хранили при приблизительно -80°C.

Концентрации соединений в плазме и головном мозге определяли методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (LC/MS/MS). Среднее отношение концентрации каждого соединения в мозге к концентрации в плазме приведено в табл. F.

Таблица F

Соединение №	Пероральная доза (мг/кг)	Отношение концентраций мозг/плазма ¹
5	3	4,49
13	3	3,51
42	10	12,40
43	10	5,45
47	10	4,67
54	10	6,32
58	10	7,76
69	10	0,87
78	10	1,36
79	10	0,16
92	10	3,00
108	10	1,67
166	10	2,85

¹ на момент времени 60 мин.

Пример 13. Концентрации в плазме и мозге.

Профили концентраций в плазме и мозге оценивали в течение 8 ч после введения самцам мышей линии CD-1 разовой пероральной дозы 5 мг/кг соединения 13. В каждый момент времени собирали биологические образцы, приготавливали их и анализировали, используя такой же протокол, как описанный в примере 12.

Профили концентраций в плазме и мозге для соединения 13 показаны на фиг. 29.

Действие агонистов GPR52 по настоящему изобретению также может быть определено описанными ниже методами.

Нейрочипы на многоэлектродных матрицах.

Для исследования воздействия агониста GPR52 на характеристики электрической активности в первичных кортикальных культурах, соединение можно протестировать в нейрочипах и сравнить с "характерными признаками" и фенотипическими эффектами нескольких имеющихся в продаже лекарственных средств, таких как, например, галоперидол (NeuroProof GmbH, Rostock, Germany).

Для этого предпринимают следующие действия. Выращивают на стеклянных нейрочипах размером 5×5 см² (Center for Network Neuroscience, University of North Texas, Denton, TX) ткань фронтального кортекса эмбриона мышей NRM1 в возрасте 15-16 дней. Каждый нейрочип содержит многоэлектродную матрицу (MEA) с двойной регистрирующей матрицей (с 32 пассивными электродами на матрицу) и про-

водники из сплава оксида индия и оксида олова. После установления стабильной характеристики активности в течение четырех недель, нейрочипы на многоэлектродных матрицах помещают в стерилизованные термостатированные камеры для непрерывной регистрации и тестируют их на собственную активность. Затем нейрочипы на многоэлектродных матрицах подвергают обработке возрастающими концентрациями испытуемого соединения (соединений) и сравнительного соединения (соединений) (1 пМ-1 мМ) и осуществляют регистрацию для получения профилей концентрации/ответа.

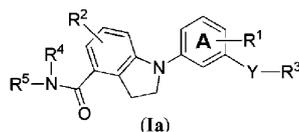
Нейрочипы на многоэлектродных матрицах позволяют проводить внеклеточную регистрацию потенциалов действия ("спайков") вплоть до 128 нейронов одновременно. Спайки регистрируют в последовательности спайков и объединяют в "всплески" (определяемые началом и концом коротких спайков). Всплески количественно характеризуют посредством прямого анализа последовательности спайков с использованием компьютерных программ NeuroEXplorer (Plexon Inc., Dallas, TX) и NPWaveX (NeuroProof GmbH, Rostock, Germany). Могут быть протестированы несколько параметров, в том числе общая активность (например, скорость спайка, скорость всплеска, период всплеска и частота события); структура всплеска (например, длительность всплеска, площадь всплеска, номер всплеска спайков и максимальная скорость спайка в всплесках); характеристика колебаний (например, стандартное отклонение скорости спайка, стандартное отклонение процента спайков в всплесках, стандартное отклонение расстояния между всплесками и максимальная амплитуда); и синхрония (например, коэффициент вариаций скорости спайка, коэффициент вариаций площади всплеска, средняя удаленность всплесков в популяции и среднее число единиц, участвующих в популяционном всплеске). Для каждого набора данных анализируют суммарно 200 параметров, описывающих активность последовательностей спайков, и классифицируют путем сопоставления с базой данных по имеющимся в продаже лекарственным средствам. Данные подвергают перекрестной проверке, анализу на сходство и характеризуют с помощью параметра.

Распознавание объекта.

Самцов мышей линии C57BL/6J приучали к нахождению в "открытом поле" (51 см × 38 см × 25 см) в течение 5 мин на протяжении двух дней подряд. В день тренировки (день 3), в соседние углы открытого поля помещали два одинаковых объекта, и испытуемым мышам предоставляли возможность беспрепятственно исследовать их в течение 10 мин. Сразу после тренировки, мышам вводили плацебо (20% гидроксипропил-β-циклодекстрин), испытуемое соединение (например, 2, 5 или 10 мг/кг интраперитонеально) или соединение для сравнения (например, 20 мг/кг интраперитонеально), и мышей возвращали в их собственные клетки. Испытание проводят через 24 ч, когда мышей помещают в открытое поле, на котором установлены как знакомый (ранее исследованный) объект, так и новый объект, и позволяют им исследовать объекты и арену в течение 5 мин. Исследование объектов записывают видеокамерой и затем количественно оценивают, и разница во времени, затрачиваемом на изучение каждого объекта во время сеанса испытания, используют для характеристики распознавания ранее исследованного объекта. Разница выражают в процентах от общего времени, затраченного на изучение обоих объектов ($d(N-F/N+F)$, где N обозначает новый объект, а F обозначает знакомый объект).

И наконец, один аспект настоящего изобретения относится к приведенным ниже предпочтительным вариантам осуществления.

i) Соединение, выбранное из соединений формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

кольцо A представляет собой пиридиндил или пиазин-2,6-дил;

R¹ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H или галоген;

R³ представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-ацилокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамиды, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси-C₁-C₆-алкили; и указанный C₁-C₆-алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино и оксо;

R⁴ представляет собой H; и

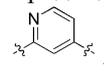
R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила, гетероарила, гетероарил-C₁-C₆-алкила, гетероциклила, гетероциклил-C₁-C₆-алкила и гидрокси-C₁-C₆-алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамиды, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси-C₁-C₆-алкокси, гидрокси-C₁-C₆-алкила и оксо.

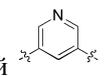
ii) Соединение по пункту i), где Y представляет собой -CH₂-.

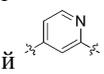
iii) Соединение по пункту i), где Y представляет собой -O-.

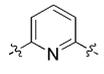
iv) Соединение по пункту i), где Y представляет собой -S-

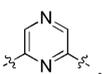
v) Соединение по любому одному из пунктов i)-iv), где кольцо А представляет собой пиридиндил.

vi) Соединение по любому одному из пунктов i)-iv), где кольцо А представляет собой 

vii) Соединение по любому одному из пунктов i)-iv), где кольцо А представляет собой 

viii) Соединение по любому одному из пунктов i)-iv), где кольцо А представляет собой 

ix) Соединение по любому одному из пунктов i)-iv), где кольцо А представляет собой 

x) Соединение по любому одному из пунктов i)-iv), где кольцо А представляет собой 

xi) Соединение по любому одному из пунктов i)-x), где R¹ представляет собой H или метил.

xii) Соединение по любому одному из пунктов i)-x), где R¹ представляет собой H.

xiii) Соединение по любому одному из пунктов i)-x), где R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил.

xiv) Соединение по любому одному из пунктов i)-x), где R¹ представляет собой метил.

xv) Соединение по любому одному из пунктов i)-xiv), где R² представляет собой H или фтор.

xvi) Соединение по любому одному из пунктов i)-xiv), где R² представляет собой H.

xvii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xiv), где R² представляет собой галоген.

xviii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xiv), где R² представляет собой фтор.

xix) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидроксид, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила.

xx) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидроксид, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила.

xxi) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из хлора, циано, фтора, метокси, метила и трифторметила.

xxii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-ацилокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксид и гидроксид-C₁-C₆-алкила; и где указанный C₁-C₆-алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино и оксо.

xxiii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-ацилокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамид, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксид и гидроксид-C₁-C₆-алкила; и где указанный C₁-C₆-алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино и оксо.

xxiv) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкила и галогена.

xxv) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метил, этокси, фтора, гидроксид, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила.

xxvi) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R³ представляет собой фенил, обяза-

тельно замещенный одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидроксид, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила.

xxvii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R^3 выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из хлора, циано, фтора, метокси, метила и трифторметила.

xxviii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R^3 выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетил-4-фторфенила, 3-ацетилфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетил-3-фторфенила, 4-ацетилфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилфенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-циано-пиримидин-3-ила, 6-фтор-5-метилпиридин-3-ила, 6-метокси-пиримидин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила.

xxix) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R^3 выбирают из 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетил-4-фторфенила, 3-ацетилфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетил-3-фторфенила, 4-ацетилфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила и 4-метокси-3-метилфенила.

xxx) Соединение по любому одному из пунктов i)-xviii), где R^3 выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-диметилизоксазол-4-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5, 6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-циано-пиримидин-3-ила, 6-фтор-5-метилпиридин-3-ила, 6-метокси-пиримидин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила.

xxxii) Соединение по любому одному из пунктов из i)-xxx), где R^5 выбирают из Н, C_1 - C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1 - C_6 -алкила, гетероциклила, гетероцикл- C_1 - C_6 -алкила и гидроксид- C_1 - C_6 -алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидроксид, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

xxxiii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xxx), где R^5 выбирают из Н, (оксетан-3-ил)метила, 1Н-пирозол-4-ила, 1-гидроксидбутан-2-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксидпропила, 3-гидроксидпропан-2-ила, 3-гидроксидпропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамидо, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксидо, гидроксид- C_1 - C_6 -алкокси, гидроксид- C_1 - C_6 -алкила и оксо.

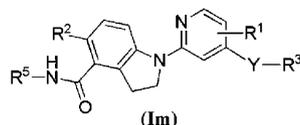
xxxiiii) Соединение по любому одному из пунктов i)-xxx), где R^5 выбирают из Н, (оксетан-3-ил)метила, 1Н-пирозол-4-ила, 1-гидроксидбутан-2-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-

ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

xxxiv) Соединение по любому одному из пунктов i)-xxx), где R^5 выбирают из H, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксибутан-2-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-метилпиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2,3-дигидроксипропила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фтор-3-гидроксипропила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидрокси-3-метоксипропила, 2-гидроксиэтила, 2-гидроксипропила, 2-морфолиноэтила, 2-оксопирролидин-3-ила, 2-оксотетрагидрофуран-3-ила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, 3-фтор-2-гидроксипропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила, пиридин-4-ила и тетрагидрофуран-3-ила.

xxxv) Соединение по любому одному из пунктов i)-xxx), где R^5 выбирают из H, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидроксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метил-1H-пиразол-4-ила, 1-метилпиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила и пиридин-4-ила.

xxxvi) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Im) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где Y выбирают из $-CH_2-$, -O- и -S-;

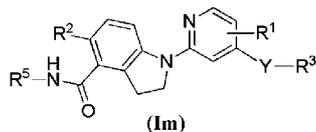
R^1 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R^5 выбирают из H, C_1-C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1-C_6 -алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_1-C_6 -алкила и гидрокси- C_1-C_6 -алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

xxxvii) Соединение по i), выбранное из соединений формулы (Im) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где Y выбирают из $-CH_2-$, -O- и -S-;

R^1 представляет собой H или C_1-C_6 -алкил;

R^2 представляет собой H или галоген;

R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-

ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-ацилокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамида, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксила и гидроксид-С₁-С₆-алкила; и где указанный C₁-C₆-алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино и оксо; и

R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1Н-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамида, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксила, гидроксид-С₁-С₆-алкокси, гидроксид-С₁-С₆-алкила и оксо.

xxxviii) Соединение по i), выбранное из соединений формулы (Im) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

R¹ представляет собой H или метил;

R² представляет собой H или фтор;

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтор, гидроксид, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1Н-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамида, циано, диметиламино, фтора, гидроксид, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

xxxix) Соединение по i), выбранное из соединений формулы (Im) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

R¹ представляет собой H или метил;

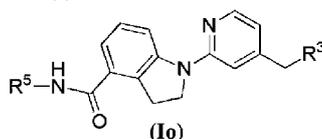
R² представляет собой H или фтор;

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилаизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетила-4-фторфенила, 3-ацетилафенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетила-3-фторфенила, 4-ацетилафенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилафенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-циано-пиримидин-3-ила, 6-фтор-5-метила-пиримидин-3-ила, 6-метокси-пиримидин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофу-

ран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; и

R^5 выбирают из H, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидроксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метила-1H-пиразол-4-ила, 1-метилапиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетаминоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила и пиридин-4-ила.

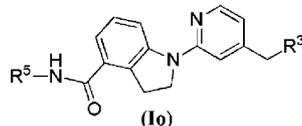
xl) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Io) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R^3 представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R^5 выбирают из H, C_1 - C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1 - C_6 -алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_1 - C_6 -алкила и гидрокси- C_1 - C_6 -алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтила, ацетамино, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

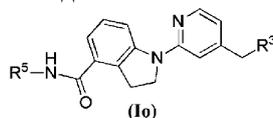
xli) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Io) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -ацилокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамид, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -галогеналкокси, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси- C_1 - C_6 -алкила; и где указанный C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино и оксо; и

R^5 выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамид, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси- C_1 - C_6 -алкокси, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила и оксо.

xlii) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Io) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов

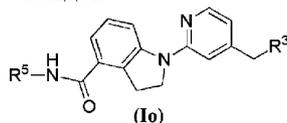


где R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C_1 - C_6 -ацила, C_1 - C_6 -ацилокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкилкарбоксамид, C_1 - C_6 -алкила, циано, C_1 - C_6 -алкиламино, C_2 - C_6 -диалкиламино, C_1 - C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси- C_1 - C_6 -алкокси, гидрокси- C_1 - C_6 -алкила и оксо.

пами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

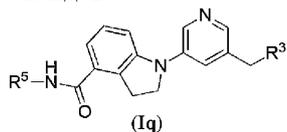
xliii) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Io) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилаизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетила-4-фторфенила, 3-ацетилафенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетила-3-фторфенила, 4-ацетилафенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилафенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-циано-пиримидин-3-ила, 6-фтор-5-метилапиридин-3-ила, 6-метокси-пиримидин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; и

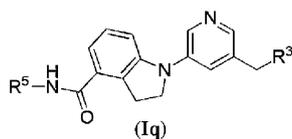
R⁵ выбирают из H, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метила-1H-пиразол-4-ила, 1-метилапиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила и пиридин-4-ила.

xliv) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



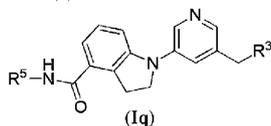
где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила и гетероцикла; и C₁-C₆-алкил необязательно замещен гидроксидом.

xlv) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



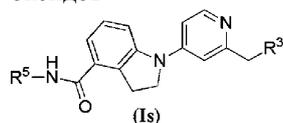
где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R⁵ выбирают из H, метила, этила и тетрагидрофуридила; и этил необязательно замещен гидроксильной группой.

xlvi) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил; и R⁵ выбирают из H, метила, 2-гидроксиэтила и тетрагидрофуран-3-ила.

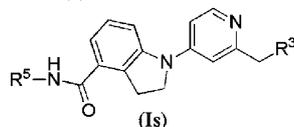
xlvi) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Is) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкила и галогена; и

R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила и гетероциклила; и C₁-C₆-алкил и гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкокси, галогена, гидроксильной группы и оксогруппы.

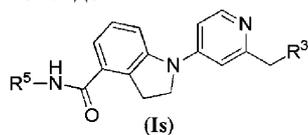
xlvi) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Is) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из ацетила, метокси, трифторметила, хлора и фтора; и

R⁵ выбирают из H, этила, пирролидинила и тетрагидрофуридила; и этил и пирролидинил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из метокси, фтора, гидроксильной группы и оксогруппы.

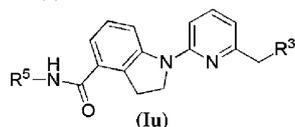
xlvi) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Is) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил, 3-ацетилфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-хлор-5-фторфенил, 4-фтор-3-(трифторметил)фенил и 3-фтор-4-метоксифенил; и

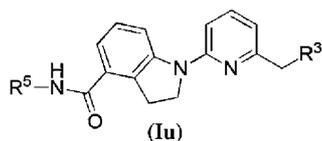
R⁵ выбирают из H, 2-фтор-3-гидроксипропила, 2-гидрокси-3-метоксипропила, 2-оксопирролидин-3-ила, 2-гидроксипропила, 3-фтор-2-гидроксипропила, тетрагидрофуран-3-ила, 2-фторэтила и 2-гидроксиэтила.

1) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iu) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



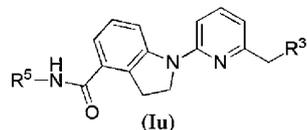
где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H и гетероциклила.

ii) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iu) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



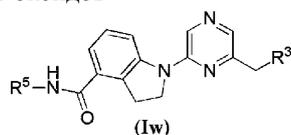
где R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R^5 выбирают из H и тетрагидрофуранила.

lii) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iu) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



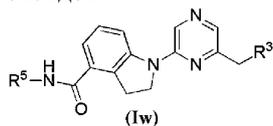
где R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил; и R^5 выбирают из H и тетрагидрофуран-3-ила.

liii) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iw) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



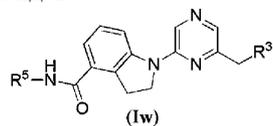
где R^3 представляет собой арил, необязательно замещенный C_1 - C_6 -галогеналкилом; и R^5 выбирают из H и C_1 - C_6 -алкила; и C_1 - C_6 -алкил необязательно замещен гидроксилом.

liv) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iw) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R^5 выбирают из H и этила; и этил необязательно замещен гидроксилом.

lv) Соединение по пункту i), выбранное из соединений формулы (Iw) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R^3 представляет собой 3-(трифторметил)фенил; и R^5 выбирают из H и 2-гидроксиэтила.

lvi) Соединение по пункту i), выбранное из следующих соединений и фармацевтически приемлемые солей, сольватов и гидратов:

1- (6- (3- (Трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S)-N- (Тетрагидрофуран-3-ил) -1- (6- (3- (трифторметил) - бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S)-N- (Тетрагидрофуран-3-ил) -1- (2- (3- (трифторметил) - бензил) пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S)-N- (Тетрагидрофуран-3-ил) -1- (4- (3- (трифторметил) - бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3- (Трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (2- (3- (Трифторметил) бензил) пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S)-N- (Тетрагидрофуран-3-ил) -1- (5- (3- (трифторметил) - бензил) пиридин-3-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (5- (3- (Трифторметил) бензил) пиридин-3-ил) индолин-4-карбоксамид;

N-Метил-1- (5- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-3-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (5- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-3-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S)-3- (4- (Тетрагидрофуран-3-илкарбамоил) индолин-1-ил) -5- (3- (трифторметил) бензил) пиридина 1-оксид;

3- (4-Карбамоилиндолин-1-ил) -5- (3- (трифторметил) бензил) - пиридина 1-оксид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3, 5-Дифторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3, 5-Дифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3, 5-Дифторбензил) пиридин-2-ил) -N-метилиндолин-4-карбоксамид;

1- (6-Метил-4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N-Метил-1- (6-метил-4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;

(S) -1- (4- (3, 5-Дифторбензил) пиридин-2-ил) -N- (тетрагидро-фуран-3-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Цианоэтил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) -индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2, 3-Дигидроксипропил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2, 3-Дигидроксипропил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Фтор-5- (трифторметил) фенокси) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Фтор-5- (трифторметил) фенокси) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (3-Гидроксипропил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Гидроксипропил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (Цианометил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) -индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Фтор-5- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (4- (3- (трифторметил) фенил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3- (Трифторметил) фенилтио) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2, 3-Дигидроксипропил) -1- (4- (3-фтор-5- (трифторметил) -бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2, 3-Дигидроксипропил) -1- (4- (3-фтор-5- (трифторметил) -бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Фтор-5- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2- (Диметиламино) этил) -1- (4- (3-фтор-5- (трифторметил) -бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (1, 3-Дигидроксипропан-2-ил) -1- (4- (3-фтор-5- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2- (Диметиламино) этил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (1, 3-Дигидроксипропан-2-ил) -1- (4- (3- (трифторметил) - бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (6- (3- (трифторметил) бензил) пиразин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (6- (3- (Трифторметил) бензил) пиразин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (4- ((6- (трифторметил) пиридин-2-ил) - метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- ((6- (Трифторметил) пиридин-2-ил) метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2- (диметил-амино) этил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (пиридин-4-ил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (4- ((5-Хлорпиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- ((5- (Трифторметил) пиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (4- ((5- (трифторметил) пиридин-3-ил) - метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- ((5, 6-Дифторпиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- ((6-Фтор-5-метилпиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (4- ((2- (Трифторметил) пиридин-4-ил) метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (4- ((5-Хлор-6-фторпиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;

N- (1-Метилпиперидин-4-ил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

- 1- (4- (4-Ацетилбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Метокси-3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Хлор-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Хлор-4-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Фтор-3- (метилкарбамоил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Циано-4-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Фтор-3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Ацетил-4-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Фтор-3- (гидроксиметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3- (Трифторметокси) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3, 4, 5-Трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((2, 3-Дигидробензофуран-5-ил) метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Фтор-3-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Циано-5-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Хлор-4-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) - индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Фтор-5-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((2-Метоксипиримидин-5-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

- 1- (4- ((2-Хлорпиримидин-5-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Фтор-3-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Фтор-3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((2, 3-Дигидробензофуран-5-ил) метил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Ацетил-4-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Ацетилбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((2, 3-Дигидробензофуран-5-ил) метил) пиридин-2-ил) -N- (1- (2-гидроксиэтил) пиперидин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Ацетил-4-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (1- (2-гидроксиэтил) пиперидин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3- ((Диметиламино) метил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Ацетил-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((5-Фтор-6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) -индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((5-Хлор-6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) -индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((6-Метоксипиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- ((6-Цианопиридин-3-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Фтор-4- (гидроксиметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (4-Циано-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- N- (1- (2-Гидроксиэтил) пиперидин-4-ил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
- 1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (1- (2-гидроксиэтил) пиперидин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-Фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (1- (2-гидроксиэтил) пиперидин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;
N- (2-Гидроксиэтил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;
N- (1- (2-Гидроксиэтил) пиперидин-4-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
N- (2-Морфолиноэтил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
N- (2- (Пирролидин-1-ил) этил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- ((3, 4-Дигидро-2H-бензо [b] [1, 4] диоксепин-7-ил) метил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (3-Фтор-4-гидроксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (3-Метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (4-Метокси-3-метилбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (3-Хлор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (Бензо [d] [1, 3] диоксол-5-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
3- ((2- (4-Карбамоилиндолин-1-ил) пиридин-4-ил) метил) фенил-ацетат;
1- (4- (Фуран-2-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- ((3, 5-Диметилизоксазол-4-ил) метил) пиридин-2-ил) - индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (Фуран-3-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (3-Хлор-5-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
5-Фтор-N- (2-гидроксиэтил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
5-Фтор-N- (1- (2-гидроксиэтил) пиперидин-4-ил) -1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (4-Этокси-3-фторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (Хинолин-3-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (Хинолин-5-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (1, 3-Дигидроксипропан-2-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (4-Фтор-3-гидроксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (4-Хлор-3-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3, 4-Дифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (1-Метил-1Н-пиразол-4-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (1- (2-Гидроксиэтил) -1Н-пиразол-4-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (Бензофуран-2-илметил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (1Н-Индол-4-ил) метил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3, 5-Дифтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

5-Фтор-1- (4- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2, 3-Дигидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2, 3-дигидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидрокси-2- (пиридин-2-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидрокси-2- (пиридин-3-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидрокси-2- (пиридин-4-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (6-Оксопиперидин-3-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Ацетамидоэтил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидрокси-3-метоксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (1, 3-Диметоксипропан-2-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2- (2-Оксопирролидин-1-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2- (2-Оксоимидазолидин-1-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- ((2R, 3S) -1, 3-Дигидроксипропан-2-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Оксотетрагидрофуран-3-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2-Оксотетрагидрофуран-3-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Гидрокси-3-метоксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2-Гидрокси-3-метоксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2- (1H-Имидазол-1-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

5-Фтор-N- (2-гидроксиэтил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (1, 3-Дигидроксипропан-2-ил) -5-фтор-1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2, 3-Дигидроксипропил) -5-фтор-1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

5-Фтор-N- (2-гидрокси-2- (пиридин-3-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -5-Фтор-N- (2-гидрокси-3-метоксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Ацетамидоэтил) -5-фтор-1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -5-Фтор-N- (2-оксопирролидин-3-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -5-Фтор-N- (2-оксопирролидин-3-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифтор-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Гидрокси-2- (пиридин-3-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2-Гидрокси-2- (пиридин-3-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -5-Фтор-N- (2-гидрокси-3-метоксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Оксопирролидин-3-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2-Оксопирролидин-3-ил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2- (1Н-Имидазол-5-ил) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- ((3- (Гидроксиметил) оксетан-3-ил) метил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

5-Фтор-N- ((3- (гидроксиметил) оксетан-3-ил) метил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидрокси-3-метоксипропил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2-оксопирролидин-3-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (3- (Диметиламино) -2-гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифтор-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (3-Гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (3, 3, 3-Трифтор-2-гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифтор-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Фторэтил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-2-ил) -индолин-4-карбоксамид;

5-Фтор-1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;

5-Фтор-1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2-фторэтил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Ацетамидоэтил) -5-фтор-1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) -пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (3-Фтор-2-гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) -
пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
(R) -N- (2-Фтор-3-гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) -
пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
(R) -5-Фтор-N- (2-фтор-3-гидроксипропил) -1- (4- (3-фтор-4-
метоксибензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
(S) -1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидрокси-
3-метоксипропил) индолин-4-карбоксамид;
N- (2-Гидроксиэтил) -1- (3-метил-4- (3- (трифторметил) бензил) -
пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (3-фтор-2-
гидроксипропил) индолин-4-карбоксамид;
(S) -1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2-оксо-
пирролидин-3-ил) индолин-4-карбоксамид;
N- (3- (Метиламино) -3-оксопропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) -
пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
(R) -1- (4- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-2-ил) -N- (2-фтор-3-
гидроксипропил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидрокси-
этил) индолин-4-карбоксамид;
(S) -1- (4- (Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (2-оксо-
пирролидин-3-ил) индолин-4-карбоксамид;
(R) -1- (4- (Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (2-фтор-3-
гидроксипропил) индолин-4-карбоксамид;
1- (4- (Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (3-фтор-2-
гидроксипропил) индолин-4-карбоксамид;
(S) -1- (4- (Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (2-гидрокси-
3-метоксипропил) индолин-4-карбоксамид;
(R) -N- (2-Гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-
2-ил) индолин-4-карбоксамид;
(S) -N- (2-Гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-
2-ил) индолин-4-карбоксамид;
(S) -N- (2-Фтор-3-гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) -
пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;
(S) -1- (4- (Бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (2-фтор-3-
гидроксипропил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (3-Фтор-2-гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (2- (3- (трифторметил) бензил) пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (2- (3-Ацетилбензил) пиридин-4-ил) -N- (2-гидроксиэтил) - индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Гидроксиэтил) -1- (2- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-4-ил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (2- (3-Хлор-5-фторбензил) пиридин-4-ил) -N- (2-гидроксиэтил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (2- (4-Фтор-3- (трифторметил) бензил) пиридин-4-ил) -N- (2-гидроксиэтил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2-Гидрокси-3-метоксипропил) -1- (2- (3, 4, 5-трифтор-бензил) пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2-Фторэтил) -1- (2- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-4-ил) - индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Гидрокси-3-метоксипропил) -1- (2- (3, 4, 5-трифтор-бензил) пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

N- (3-Фтор-2-гидроксипропил) -1- (2- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Фтор-3-гидроксипропил) -1- (2- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2-Оксопирролидин-3-ил) -1- (2- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-Гидроксипропил) -1- (2- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (2-Гидроксипропил) -1- (2- (3, 4, 5-трифторбензил) пиридин-4-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (3-фтор-2-гидроксипропил) -1- (4- (3-фтор-4-метокси-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -N- (3-фтор-2-гидроксипропил) -1- (4- (3-фтор-4-метокси-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(S) -1- (4- (бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (3-фтор-2-гидроксипропил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -1- (4- (бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (3-фтор-2-гидроксипропил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (3-фтор-2-гидроксипропил) -1- (4- (3, 4, 5-трифтор-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

(R) -N- (2-фтор-3-гидроксипропил) -1- (4- (3-фтор-4-метокси-бензил) пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2-фторэтил) - индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (3- (гидрокси-метил) оксетан-3-ил) метил индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (3-фтор-4-метоксибензил) пиридин-2-ил) -N- (2- (2-гидроксиэтокси) этил) индолин-4-карбоксамид;

N- (2- (2-гидроксиэтокси) этил) -1- (4- (3, 4, 5-трифторбензил) - пиридин-2-ил) индолин-4-карбоксамид;

1- (4- (бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (2- (2-гидрокси-этокси) этил) индолин-4-карбоксамид; и

1- (4- (бензофуран-5-илметил) пиридин-2-ил) -N- (2-фторэтил) - индолин-4-карбоксамид.

Ivii) Фармацевтический продукт, выбранный из фармацевтической композиции, лекарственной формы, лекарственной формы с однократной дозировкой и лекарственного набора; каждый из которых включает соединение по любому одному из пунктов i)-Ivi).

Iviii) Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому одному из пунктов i)-Ivi) и фармацевтически приемлемый носитель.

lix) Способ приготовления фармацевтической композиции, включающий стадию смешения соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) и фармацевтически приемлемого носителя.

lx) Способ лечения или предотвращения GPR52-опосредованного расстройства у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxi) Способ лечения или предотвращения экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxii) Способ лечения или предотвращения психического расстройства у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxiii) Способ лечения или предотвращения расстройства настроения, депрессивного расстройства или биполярного или связанного с ним расстройства у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxiv) Способ лечения или предотвращения синдрома дефицита внимания (ADHD), тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) или расстройства аутистического спектра у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxv) Способ лечения или предотвращения связанного с пролактином нарушения у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxvi) Способ лечения или предотвращения нейрокогнитивного расстройства у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxvii) Способ лечения или предотвращения связанного с травмой или со стрессом расстройства; расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения; или нарушения сна и бодрствования у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxviii) Способ лечения или предотвращения расстройства, вызванного психоактивными веществами, расстройства, связанного с наркотической привязанностью, или расстройства поведения у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxix) Способ лечения или предотвращения гипофронтальности у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxx) Способ лечения или предотвращения нарушения тубероинфундибулярного пути, мезолимбического пути,

мезокортикального пути или нигростриатного пути у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxxi) Способ повышения активности в стриатуме у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxxii) Способ улучшения кортикальной функции у индивидуума, включающий введение указанному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxxiii) Способ улучшения нейрокогнитивной функции у индивидуума, включающий введение ука-

занному индивидууму, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтического продукта по пункту lvii) или фармацевтической композиции по пункту lviii).

lxxiv) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения GPR52-опосредованного расстройства у индивидуума.

lxxv) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума.

lxxvi) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения психического расстройства у индивидуума.

lxxvii) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения расстройства настроения, депрессивного расстройства или биполярного или связанного с ним расстройства у индивидуума.

lxxviii) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения синдрома дефицита внимания (ADHD), тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) или расстройства аутистического спектра у индивидуума.

lxxix) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения связанного с пролактином нарушения у индивидуума.

lxxx) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения нейрокогнитивного расстройства у индивидуума.

lxxxi) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения связанного с травмой или со стрессом расстройства; расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения; или нарушения сна и бодрствования у индивидуума.

lxxxii) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения расстройства, вызванного психоактивными веществами, расстройства, связанного с наркотической привязанностью, или расстройства поведения у индивидуума.

lxxxiii) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения гипопонтальности у индивидуума.

lxxxiv) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для лечения или предотвращения нарушения тубероинфундибулярного пути, мезолимбического пути, мезокортикального пути или нигростриатного пути у индивидуума.

lxxxv) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для повышения активности в стриатуме у индивидуума.

lxxxvi) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для улучшения кортикальной функции у индивидуума.

lxxxvii) Применение соединения по любому одному из пунктов i)-lvi) в производстве лекарственного препарата для улучшения нейрокогнитивной функции у индивидуума.

lxxxviii) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе терапевтического лечения человека или животного.

lxxxix) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения GPR52-опосредованного расстройства у индивидуума.

xc) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума.

xc1) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения психического расстройства у индивидуума.

xcii) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения расстройства настроения, депрессивного расстройства или биполярного или связанного с ним расстройства у индивидуума.

xciii) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения синдрома дефицита внимания (ADHD), тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) или расстройства аутистического спектра у индивидуума.

xciv) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения связанного с пролактином нарушения у индивидуума.

хсv) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения нейрорасстройства у индивидуума.

хсvi) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения связанного с травмой или со стрессом расстройства; расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения; или нарушение сна и бодрствования у индивидуума.

хсvii) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения расстройства, вызванного психоактивными веществами, расстройства, связанного с наркотической привязанностью, или расстройства поведения у индивидуума.

хсviii) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения гиподиплопии у индивидуума.

хсix) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе лечения или предотвращения нарушения тубероинфундибулярного пути, мезолимбического пути, мезокортикального пути или нигростриатного пути у индивидуума.

с) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе повышения активности в стрипе у индивидуума.

сi) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе улучшения кортикальной функции у индивидуума.

сii) Соединение по любому одному из пунктов i)-lvi), фармацевтический продукт по пункту lvii) или фармацевтическая композиция по пункту lviii) для применения в способе улучшения нейрорасстройства у индивидуума.

сiii) Способ по пункту lx), применение по пункту lxxiv) или соединение по пункту lxxxix), где GPR52-опосредованное расстройство выбирают из болезни Хантингтона, шизофрении, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) и синдрома Туретта.

сiv) Способ по пункту lxi), применение по пункту lxxv) или соединение по пункту xc), где экстрапирамидное или двигательное расстройство выбирают из акатизии, ассоциированных движений, атетоза, атаксии, баллизма, гемибаллизма, хореи, болезни Хантингтона, хореоатетоза, дискинезии, поздней дискинезии, вызванной нейролептиком дискинезии, миоклонии, синдрома зеркального движения рук, пароксизмальной кинезиогенной дискинезии, синдрома усталых ног, спазмов, расстройства стереотипных движений, стереотипии, тикового расстройства, синдрома Туретта, тремора и болезни Вильсона.

сv) Способ по пункту lxi), применение по пункту lxxv) или соединение по пункту xc), где экстрапирамидное или двигательное расстройство представляет собой моторное нарушение.

сvi) Способ по пункту cv), применение по пункту cv) или соединение по пункту cv), где моторное нарушение выбирают из диспраксии, расстройства стереотипных движений и тикового расстройства.

сvii) Способ по пункту lxi), применение по пункту lxxv) или соединение по пункту xc), где экстрапирамидное или двигательное расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство.

сviii) Способ по пункту cvii), применение по пункту cvii) или соединение по пункту cvii), где гиперкинетическое двигательное расстройство выбирают из болезни Хантингтона, болезни Вильсона, синдрома усталых ног, постинсультного проявления и дентаторубральной-паллидо-люисовой атрофии.

сix) Способ по пункту lxi), применение по пункту lxxv) или соединение по пункту xc), где лечение или предотвращение экстрапирамидного или двигательного расстройства включает лечение или предотвращение экстрапирамидного синдрома.

сx) Способ по пункту lxii), применение по пункту lxxvi) или соединение по пункту xci), где психическое расстройство выбирают из шизотипического расстройства личности, бредового расстройства, кратковременного психического расстройства, шизофреноформного расстройства, шизофрении, шизоаффективного расстройства и расстройства, вызванного психоактивными веществами или лекарственным препаратом.

сxi) Способ по пункту lxii), применение по пункту lxxvi) или соединение по пункту xci), где лечение или предотвращение психического расстройства включает лечение или предотвращение позитивного симптома шизофрении.

сxii) Способ по пункту sxi), применение по пункту sxi) или соединение по пункту sxi), где позитивный выбирают из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления и сильно дезорганизованного или аномального двигательного поведения.

сxiii) Способ по пункту lxii), применение по пункту lxxvi) или соединение по пункту xci), где лече-

ние или предотвращение психического расстройства включает лечение или предотвращение негативного симптома шизофрении.

сxiv) Способ по пункту схiii), применение по пункту схiii) или соединение по пункту схiii), где негативный симптом выбирают из пониженного выражения эмоций, отсутствия мотивации, алогии, ангедонии и асоциальности.

сxv) Способ по пункту lxii), применение по пункту lxxvi) или соединение по пункту xcі), где психическое расстройство включает проявление шизофренического спектра, выбранного из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления, сильно дезорганизованного или аномального двигательного поведения и негативных симптомов.

сxvi) Способ по пункту lxii), применение по пункту lxxvi) или соединение по пункту xcі), где психическое расстройство характеризуется кататонией.

сxvii) Способ по пункту lxiii), применение по пункту lxxvii) или соединение по пункту xcii), где депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство.

сxviii) Способ по пункту lxiii), применение по пункту lxxvii) или соединение по пункту xcii), где биполярное или связанное с ним расстройство выбирают из биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, циклотимического расстройства, биполярное и связанных с ним расстройств, вызванных психоактивными веществами или лекарственным препаратом, и биполярное и связанных с ним расстройств, обусловленных другим медицинским состоянием.

сxix) Способ по пункту lxiv), применение по пункту lxxviii) или соединение по пункту xciii), где тревожное расстройство выбирают из тревожного расстройства, вызванного разлукой, селективного мутизма, специфической фобии, социального тревожного расстройства, панического расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства, вызванного психоактивными веществами или лекарственным препаратом, и тревожного расстройства, обусловленного другим медицинским состоянием.

сxx) Способ по пункту lxv), применение по пункту lxxix) или соединение по пункту xciv), где связанное с пролактином нарушение представляет собой гиперпролактинемия.

сxxi) Способ по пункту lxvi), применение по пункту lxxx) или соединение по пункту xcв), где нейрокогнитивное расстройство выбирают из бредового состояния, большого нейрокогнитивного расстройства и малого нейрокогнитивного расстройства.

сxxii) Способ по пункту lxvi), применение по пункту lxxx) или соединение по пункту xcв), где нейрокогнитивное расстройство выбирают из амнезии, деменции и бредового состояния.

сxxiii) Способ по пункту lxvii), применение по пункту lxxxi) или соединение по пункту xcvi), где связанное с травмой или со стрессом расстройство представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD).

сxxiv) Способ по пункту lxviii), применение по пункту lxxxii) или соединение по пункту xcvii), где психоактивное вещество выбирают из алкоголя, кофеина, каннабиса, галлюциногена, летучего растворителя, опиоида, седативного средства, снотворного средства, анксиолитического средства, возбуждающего средства и табака.

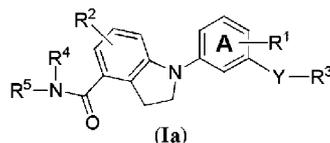
сxxv) Способ по пункту lxix), применение по пункту lxxxiii) или соединение по пункту xcviii), где гипопрофронтальность связана по меньшей мере с одним расстройством, выбранным из шизофрении, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства.

сxxvi) Способ по пункту lxxii), применение по пункту lxxxvi) или соединение по пункту ci), где кортикальную функцию выбирают из исполнительных функций, внимания и памяти.

сxxvii) Способ по пункту lxxiii), применение по пункту lxxxvii) или соединение по пункту cii), где нейрокогнитивная функция представляет собой по меньшей мере одно проявление, выбранное из комплексного внимания, исполнительных функций, обучения и памяти, языка, перцептивно-моторного и социального познания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из соединений формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

кольцо A представляет собой пиридиндиил или пиазин-2,6-диил;

R¹ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H или галоген;

R^3 представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -ацила, C_1-C_6 -ацилокси, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкилкарбоксамида, C_1-C_6 -алкила, циано, C_1-C_6 -галогеналкокси, C_1-C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси- C_1-C_6 -алкила; и указанный C_1-C_6 -алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -алкиламино, C_2-C_6 -диалкиламино и оксо;

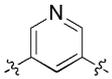
R^4 представляет собой H и

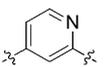
R^5 выбирают из H, C_1-C_6 -алкила, гетероарила, гетероарил- C_1-C_6 -алкила, гетероциклила, гетероциклил- C_1-C_6 -алкила и гидрокси- C_1-C_6 -алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкилкарбоксамида, C_1-C_6 -алкила, циано, C_1-C_6 -алкиламино, C_2-C_6 -диалкиламино, C_1-C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси- C_1-C_6 -алкокси, гидрокси- C_1-C_6 -алкила и оксо;

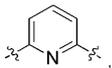
где арил относится к кольцевой системе, содержащей от 6 до 10 углеродных атомов, которая может содержать одно или два конденсированных кольца и в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим; и

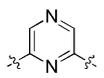
гетероарил относится к кольцевой системе, содержащей от 5 до 10 кольцевых атомов, которая может содержать одно кольцо, два конденсированных кольца или три конденсированных кольца, где по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и по меньшей мере один кольцевой атом является гетероатомом, выбранным из O, S и N.

2. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой 

3. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой 

4. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой 

5. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой 

6. Соединение по п.1, где кольцо А представляет собой пиазин-2,6-диил формулы 

7. Соединение по любому одному из пп.1-6, где R^1 представляет собой H или метил.

8. Соединение по любому одному из пп.1-6, где R^1 представляет собой H.

9. Соединение по любому одному из пп.1-8, где R^2 представляет собой H или фтор.

10. Соединение по любому одному из пп.1-8, где R^2 представляет собой H.

11. Соединение по любому одному из пп.1-10, где

R^3 представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; или

R^3 представляет собой арил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; или

R^3 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из хлора, циано, фтора, метокси, метила и трифторметила; или

R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -ацила, C_1-C_6 -ацилокси, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкила, циано, C_1-C_6 -галогеналкокси, C_1-C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси- C_1-C_6 -алкила; и где указанный C_1-C_6 -алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -алкиламино, C_2-C_6 -диалкиламино и оксо; или

R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -ацила, C_1-C_6 -ацилокси, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкилкарбоксамида, C_1-C_6 -алкила, циано, C_1-C_6 -галогеналкокси, C_1-C_6 -галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси- C_1-C_6 -алкила; и где указанный C_1-C_6 -алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C_1-C_6 -алкиламино, C_2-C_6 -диалкиламино и оксо; или

R^3 выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила,

хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкила и галогена; или

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; или

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из хлора, циано, фтора, метокси, метила и трифторметила; или

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилаизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетила-4-фторфенила, 3-ацетилафенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетила-3-фторфенила, 4-ацетилафенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилафенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-циано-пиримидин-3-ила, 6-фтор-5-метилапиридин-3-ила, 6-метокси-пиримидин-3-ила, бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; или

R³ выбирают из 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетила-4-фторфенила, 3-ацетилафенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетилафенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила и 4-метокси-3-метилафенила; или

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метокси-пиримидин-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[*b*][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-диметилаизоксазол-4-ила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метокси-пиримидин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-циано-пиримидин-3-ила, 6-фтор-5-метилапиридин-3-ила, 6-метокси-пиримидин-3-ила, бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила.

12. Соединение по любому одному из пп.1-10, где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила.

13. Соединение по любому одному из пп.1-12, где

R⁵ выбирают из Н, C₁-C₆-алкила, гетероарила, гетероарил-C₁-C₆-алкила, гетероциклила, гетероциклил-C₁-C₆-алкила и гидрокси-C₁-C₆-алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамино, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила; или

R⁵ выбирают из Н, (оксетан-3-ил)метила, 1Н-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая

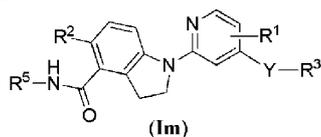
группа обязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамиды, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксиды, гидроксиды-C₁-C₆-алкокси, гидроксиды-C₁-C₆-алкила и оксо;

R⁵ выбирают из H, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксибутан-2-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метила-1H-пиразол-4-ила, 1-метилапиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2,3-дигидроксипропила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фтор-3-гидроксипропила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидрокси-3-метоксипропила, 2-гидроксиэтила, 2-гидроксипропила, 2-морфолиноэтила, 2-оксопирролидин-3-ила, 2-оксотетрагидрофуран-3-ила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, 3-фтор-2-гидроксипропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила, пиридин-4-ила и тетрагидрофуран-3-ила; или

R⁵ выбирают из H, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидроксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метила-1H-пиразол-4-ила, 1-метилапиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианометила, метила и пиридин-4-ила.

14. Соединение по любому одному из пп.1-12, где R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа обязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

15. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Im) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

R¹ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H или галоген;

R³ представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо обязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила, гетероарила, гетероарил-C₁-C₆-алкила, гетероциклила, гетероциклил-C₁-C₆-алкила и гидроксиды-C₁-C₆-алкила; и каждая группа обязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидроксиды, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила; или

где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

R¹ представляет собой H или C₁-C₆-алкил;

R² представляет собой H или галоген;

R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо обязательно замещено одной или более груп-

пами, выбранными независимо из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-ацилокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамид, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксила и гидрокси-C₁-C₆-алкила; и где указанный C₁-C₆-алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино и оксо; и

R⁵ выбирают из Н, (оксетан-3-ил)метила, 1Н-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамид, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксила, гидрокси-C₁-C₆-алкокси, гидрокси-C₁-C₆-алкила и оксо; или

где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

R¹ представляет собой Н или метил;

R² представляет собой Н или фтор;

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из Н, (оксетан-3-ил)метила, 1Н-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила; или

где Y выбирают из -CH₂-, -O- и -S-;

R¹ представляет собой Н или метил;

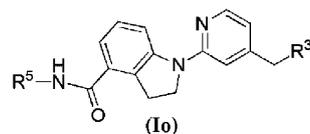
R² представляет собой Н или фтор;

R³ выбирают из 1Н-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метоксипиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилаизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетила-4-фторфенила, 3-ацетилафенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетила-3-фторфенила, 4-ацетилафенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилафенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метоксипиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метоксипиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-цианопиридин-3-ила, 6-фтор-5-метилапиридин-3-ила, 6-метоксипиридин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; и

R⁵ выбирают из Н, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидроксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метила-1Н-пиразол-4-ила, 1-метилапиперидин-4-ила, 2-(1Н-имидазол-1-ил)этила, 2-(1Н-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианоме-

тила, метила и пиридин-4-ила.

16. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Iо) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ представляет собой арил или гетероарил, где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила, гетероарила, гетероарил-C₁-C₆-алкила, гетероцикла, гетероцикл-ил-C₁-C₆-алкила и гидрокси-C₁-C₆-алкила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила; или

где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-ацилокси, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамиды, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-галогеналкокси, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксиды и гидрокси-C₁-C₆-алкила; и где указанный C₁-C₆-алкил необязательно замещен одной или более группами, выбранными независимо из C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино и оксо; и

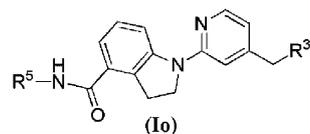
R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пирозол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-алкилкарбоксамиды, C₁-C₆-алкила, циано, C₁-C₆-алкиламино, C₂-C₆-диалкиламино, C₁-C₆-галогеналкила, галогена, гидроксиды, гидрокси-C₁-C₆-алкокси, гидрокси-C₁-C₆-алкила и оксо; или

где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2-(трифторметил)пиридин-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 2-хлорпиримидин-5-ила, 2-метоксипиримидин-5-ила, 3-((диметиламино)метил)фенила, 3-(трифторметокси)фенила, 3-(трифторметил)фенила, 3,4,5-трифторфенила, 3,4-дифторфенила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, 3,5-дифтор-4-метоксифенила, 3,5-дифторфенила, 3,5-диметилаизоксазол-4-ила, 3-ацетоксифенила, 3-ацетила-4-фторфенила, 3-ацетилафенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-хлор-4-метоксифенила, 3-хлор-5-фторфенила, 3-хлор-5-метоксифенила, 3-циано-4-фторфенила, 3-циано-5-фторфенила, 3-фтор-4-(гидроксиметил)фенила, 3-фтор-4-гидроксифенила, 3-фтор-4-метоксифенила, 3-фтор-5-(трифторметил)фенила, 3-фтор-5-метоксифенила, 3-метоксифенила, 4-ацетила-3-фторфенила, 4-ацетилафенила, 4-хлор-3-фторфенила, 4-хлор-3-метоксифенила, 4-циано-3-фторфенила, 4-этокси-3-фторфенила, 4-фтор-3-(гидроксиметил)фенила, 4-фтор-3-(метилкарбамоил)фенила, 4-фтор-3-(трифторметил)фенила, 4-фтор-3-гидроксифенила, 4-фтор-3-метоксифенила, 4-метокси-3-(трифторметил)фенила, 4-метокси-3-метилафенила, 5-(трифторметил)пиридин-3-ила, 5,6-дифторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-фторпиридин-3-ила, 5-хлор-6-метоксипиридин-3-ила, 5-хлорпиридин-3-ила, 5-фтор-6-метоксипиридин-3-ила, 6-(трифторметил)пиридин-2-ила, 6-цианопиридин-3-ила, 6-фтор-5-метилапиридин-3-ила, 6-метоксипиридин-3-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; и

R⁵ выбирают из H, (2R,3S)-1,3-дигидроксибутан-2-ила, (3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метила, (диметиламино)этила, (R)-2,3-дигидроксипропила, (R)-2-фтор-3-гидроксипропила, (R)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (R)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (R)-2-гидроксипропила, (R)-2-оксопирролидин-3-ила, (R)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-2,3-дигидроксипропила, (S)-2-фтор-3-гидроксипропила, (S)-2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этила, (S)-2-гидрокси-3-метоксипропила, (S)-2-гидроксипропила, (S)-2-оксопирролидин-3-ила, (S)-2-оксотетрагидрофуран-3-ила, (S)-3,3,3-трифтор-2-гидроксипропила, (S)-3-фтор-2-гидроксипропила, (S)-тетрагидрофуран-3-ила, 1-(2-гидроксиэтил)-1H-пирозол-4-ила, 1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ила, 1,3-дигидроксипропан-2-ила, 1,3-диметоксипропан-2-ила, 1-метила-1H-пирозол-4-ила, 1-метилапиперидин-4-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(2-гидроксиэтокси)этила, 2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-ацетамидоэтила, 2-цианоэтила, 2-фторэтила, 2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этила, 2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этила, 2-гидроксиэтила, 2-морфолиноэтила, 3-(диметиламино)-2-гидроксипропила, 3-(метиламино)-3-оксопропила, 3-гидроксипропила, 6-оксопиперидин-3-ила, цианоме-

тила, метила и пиридин-4-ила.

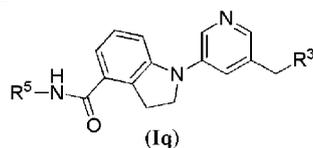
17. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Io) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ выбирают из 1H-индол-4-ила, 2,3-дигидробензофуран-5-ила, 3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ила, бензо[d][1,3]диоксол-5-ила, бензофуран-2-ила, бензофуран-5-ила, фуран-2-ила, фуран-3-ила, изоксазол-4-ила, фенила, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила, пиридин-4-ила, пиримидин-5-ила, хинолин-3-ила и хинолин-5-ила; где каждое кольцо необязательно замещено одной или более группами, выбранными независимо из ацетокси, ацетила, хлора, циано, (диметиламино)метила, этокси, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метилкарбамоила, трифторметокси и трифторметила; и

R⁵ выбирают из H, (оксетан-3-ил)метила, 1H-пиразол-4-ила, 1-гидроксибутан-2-ила, 2-(1H-имидазол-1-ил)этила, 2-(1H-имидазол-5-ил)этила, 2-(имидазолидин-1-ил)этила, 2-(пиридин-2-ил)этила, 2-(пиридин-3-ил)этила, 2-(пиридин-4-ил)этила, 2-(пирролидин-1-ил)этила, 2-гидроксипропила, 3-гидроксипропан-2-ила, 3-гидроксипропила, этила, 2-гидроксиэтила, метила, пиперидин-3-ила, пиперидин-4-ила, пропан-2-ила, пропила, пиридин-4-ила, пирролидин-3-ила и тетрагидрофуран-3-ила; и каждая группа необязательно замещена одной или более группами, выбранными независимо из 2-гидроксиэтокси, 2-гидроксиэтила, ацетамидо, циано, диметиламино, фтора, гидрокси, гидроксиметила, метокси, метила, метиламино, оксо и трифторметила.

18. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Iq) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



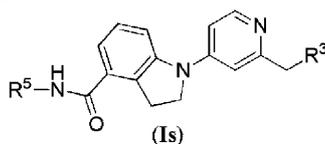
где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила и гетероциклила; и C₁-C₆-алкил необязательно замещен гидроксильом; или

где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R⁵ выбирают из H, метила, этила и тетрагидрофуранила; и этил необязательно замещен гидроксильом; или

где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил и

R⁵ выбирают из H, метила, 2-гидроксиэтила и тетрагидрофуран-3-ила.

19. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Is) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-ацила, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-галогеналкила и галогена; и

R⁵ выбирают из H, C₁-C₆-алкила и гетероциклила; и C₁-C₆-алкил и гетероциклил необязательно замещены одной или более группами, независимо выбранными из C₁-C₆-алкокси, галогена, гидроксила и оксо; или

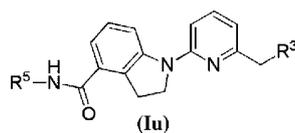
где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или более группами, независимо выбранными из ацетила, метокси, трифторметила, хлора и фтора; и

R⁵ выбирают из H, этила, пирролидинила и тетрагидрофуранила; и этил и пирролидинил, каждый необязательно, замещены одной или более группами, независимо выбранными из метокси, фтора, гидроксила и оксо; или

где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил, 3-ацетилфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-хлор-5-фторфенил, 4-фтор-3-(трифторметил)фенил и 3-фтор-4-метоксифенил и

R⁵ выбирают из H, 2-фтор-3-гидроксипропила, 2-гидрокси-3-метоксипропила, 2-оксопирролидин-3-ила, 2-гидроксипропила, 3-фтор-2-гидроксипропила, тетрагидрофуран-3-ила, 2-фторэтила и 2-гидроксиэтила.

20. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Iu) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов

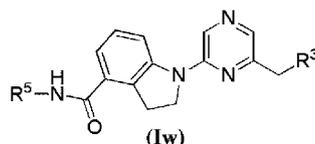


где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H и гетероцикла; или

где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R⁵ выбирают из H и тетрагидрофурила; или

где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил и R⁵ выбирают из H и тетрагидрофуран-3-ила.

21. Соединение по п.1, выбранное из соединений формулы (Iw) и их фармацевтически приемлемых солей, сольватов, гидратов и N-оксидов



где R³ представляет собой арил, необязательно замещенный C₁-C₆-галогеналкилом; и R⁵ выбирают из H и C₁-C₆-алкила; и C₁-C₆-алкил необязательно замещен гидроксилом; или

где R³ представляет собой фенил, необязательно замещенный трифторметилом; и R⁵ выбирают из H и этила; и этил необязательно замещен гидроксилом; или

где R³ представляет собой 3-(трифторметил)фенил и R⁵ выбирают из H и 2-гидроксиэтила.

22. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений и фармацевтически приемлемые солей, сольватов и гидратов:

- 1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (S)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1-(6-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (S)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (S)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (S)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид;
- N-метил-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид;
- N-(2-гидроксиэтил)-1-(5-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-3-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (S)-3-(4-(тетрагидрофуран-3-илкарбамоил)индолин-1-ил)-5-(3-(трифторметил)бензил)пиридина 1-оксид;
- 3-(4-карбамоилиндолин-1-ил)-5-(3-(трифторметил)бензил)пиридина 1-оксид;
- N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(4-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(4-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(4-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-N-метилиндолин-4-карбоксамид;
- 1-(6-метил-4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- N-метил-1-(6-метил-4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (S)-1-(4-(3,5-дифторбензил)пиридин-2-ил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)индолин-4-карбоксамид;
- N-(2-цианоэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (R)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)феноксипиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- N-(3-гидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- (R)-N-(2-гидроксипропил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- N-(цианометил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
- 1-(4-(3-фтор-5-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид;
- N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)фенил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;

1-(4-(4-ацетил-3-фторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-((5-фтор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-((5-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-((6-метоксипиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-((6-цианопиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(4-циано-3-фторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-морфолиноэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-(пирролидин-1-ил)этил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-((3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-фтор-4-гидроксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(4-метокси-3-метилбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-хлор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 3-((2-(4-карбамоилиндолин-1-ил)пиридин-4-ил)метил)фенилацетат;
 1-(4-(фуран-2-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(фуран-3-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-хлор-5-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 5-фтор-N-(2-гидроксиэтил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 5-фтор-N-(1-(2-гидроксиэтил)пиперидин-4-ил)-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(4-этокси-3-фторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(хинолин-3-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(хинолин-5-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(1,3-дигидроксипропан-2-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(4-фтор-3-гидроксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(4-хлор-3-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3,4-дифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(бензофуран-2-илметил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-((1H-индол-4-ил)метил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3,5-дифтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 5-фтор-1-(4-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(2,3-дигидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-гидрокси-2-(пиридин-2-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-гидрокси-2-(пиридин-3-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-гидрокси-2-(пиридин-4-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(6-оксопиперидин-3-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-ацетамидоэтил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-(2-оксоимидазолидин-1-ил)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;

- N-(3-(метиламино)-3-оксопропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-1-(4-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-гидроксиэтил)-1-(2-(3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(2-(3-ацетилбензил)пиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-гидроксиэтил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(2-(3-хлор-5-фторбензил)пиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(2-(4-фтор-3-(трифторметил)бензил)пиридин-4-ил)-N-(2-гидроксиэтил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-фторэтил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(2-гидрокси-3-метоксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(2-оксопирролидин-3-ил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(2-гидроксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(2-гидроксипропил)-1-(2-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-4-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (S)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(3-фтор-2-гидроксипропил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 (R)-N-(2-фтор-3-гидроксипропил)-1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-фторэтил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-((3-(гидроксиметил)оксетан-3-ил)метил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(3-фтор-4-метоксибензил)пиридин-2-ил)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)индолин-4-карбоксамид;
 N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)-1-(4-(3,4,5-трифторбензил)пиридин-2-ил)индолин-4-карбоксамид;
 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-(2-гидроксиэтокси)этил)индолин-4-карбоксамид и
 1-(4-(бензофуран-5-илметил)пиридин-2-ил)-N-(2-фторэтил)индолин-4-карбоксамид.
23. Фармацевтическая композиция для лечения GPR52-опосредованного нарушения, включающая соединение по любому одному из пп.1-22 и фармацевтически приемлемый носитель.
24. Способ приготовления фармацевтической композиции, включающий стадию смешения соединения по любому одному из пп.1-22 и фармацевтически приемлемого носителя.
25. Применение соединения по любому одному из пп.1-22 в
 лечении GPR52-опосредованного расстройства, выбранного из болезни Хантингтона, шизофрении, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) и синдрома Туретта; или
 лечении или предотвращении экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума;
 или

лечении или предотвращении психического расстройства у индивидуума; или
лечении или предотвращении расстройства настроения, депрессивного расстройства биполярного или связанного с ним расстройства у индивидуума; или

лечении или предотвращении синдрома дефицита внимания (ADHD), тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) или расстройства аутистического спектра у индивидуума; или

лечении или предотвращении связанного с пролактином нарушения у индивидуума; или

лечении или предотвращении нейрокогнитивного расстройства у индивидуума; или

лечении или предотвращении связанного с травмой или со стрессом расстройства; расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения, или нарушения сна и бодрствования у индивидуума; или

лечении или предотвращении расстройства, вызванного психоактивными веществами, расстройства, связанного с наркотической привязанностью, или расстройства поведения у индивидуума; или

лечении или предотвращении гиподорсальной функции у индивидуума; или

лечении или предотвращении нарушения тубероинфундибулярного пути, мезолимбического пути, мезокортикального пути или нигростриатного пути у индивидуума; или

повышении активности в стриатуме у индивидуума; или

улучшении кортикальной функции у индивидуума; или

улучшении нейрокогнитивной функции у индивидуума.

26. Применение фармацевтической композиции по п.23 в

лечении GPR52-опосредованного расстройства, выбранного из болезни Хантингтона, шизофрении, биполярного расстройства, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) и синдрома Туретта; или

лечении или предотвращении экстрапирамидного или двигательного расстройства у индивидуума; или

лечении или предотвращении психического расстройства у индивидуума; или

лечении или предотвращении расстройства настроения, депрессивного расстройства биполярного или связанного с ним расстройства у индивидуума; или

лечении или предотвращении синдрома дефицита внимания (ADHD), тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD) или расстройства аутистического спектра у индивидуума; или

лечении или предотвращении связанного с пролактином нарушения у индивидуума; или

лечении или предотвращении нейрокогнитивного расстройства у индивидуума; или

лечении или предотвращении связанного с травмой или со стрессом расстройства; расстройства социального поведения, расстройства контроля над побуждениями или расстройства поведения; или нарушения сна и бодрствования у индивидуума; или

лечении или предотвращении расстройства, вызванного психоактивными веществами, расстройства, связанного с наркотической привязанностью, или расстройства поведения у индивидуума; или

лечении или предотвращении гиподорсальной функции у индивидуума; или

лечении или предотвращении нарушения тубероинфундибулярного пути, мезолимбического пути, мезокортикального пути или нигростриатного пути у индивидуума; или

повышении активности в стриатуме у индивидуума; или

улучшении кортикальной функции у индивидуума; или

улучшении нейрокогнитивной функции у индивидуума.

27. Применение по п.25 или 26, где

экстрапирамидное или двигательное расстройство выбирают из акатизии, ассоциированных движений, атетоза, атаксии, баллизма, гемибаллизма, хореи, болезни Хантингтона, хореоатетоза, дискинезии, поздней дискинезии, вызванной нейролептиком, дискинезии, миоклонии, синдрома зеркального движения рук, пароксизмальной кинезиогенной дискинезии, синдрома усталых ног, спазмов, расстройства стереотипных движений, стереотипии, тикового расстройства, синдрома Туретта, тремора и болезни Вильсона; или

экстрапирамидное или двигательное расстройство представляет собой моторное нарушение; или

экстрапирамидное или двигательное расстройство представляет собой гиперкинетическое двигательное расстройство; или

лечение или предотвращение экстрапирамидного или двигательного расстройства включает лечение или предотвращение экстрапирамидного синдрома; или

психическое расстройство выбирают из шизотипического расстройства личности, бредового расстройства, кратковременного психического расстройства, шизофреноформного расстройства, шизофрении, шизоаффективного расстройства и расстройства, вызванного психоактивным веществом или лекарственным препаратом; или

лечение или предотвращение психического расстройства включает лечение или предотвращение позитивного симптома шизофрении; или

лечение или предотвращение психического расстройства включает лечение или предотвращение негативного симптома шизофрении; или

психическое расстройство включает проявление шизофренического спектра, выбранного из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления, сильно дезорганизованного или аномального двигательного поведения и негативных симптомов; или

психическое расстройство характеризуется кататонией; или

депрессивное расстройство представляет собой большое депрессивное расстройство; или

биполярное или связанное с ним расстройство выбирают из биполярного расстройства I типа, биполярного расстройства II типа, циклотимического расстройства, биполярного и связанные с ним расстройств, вызванных психоактивными веществами или лекарственным препаратом, и биполярное и связанные с ним расстройств, обусловленных другим медицинским состоянием; или

тревожное расстройство выбирают из тревожного расстройства, вызванного разлукой, селективного мутизма, специфической фобии, социального тревожного расстройства, панического расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, тревожного расстройства, вызванного психоактивными веществами или лекарственным препаратом, и тревожного расстройства, обусловленного другим медицинским состоянием; или

связанное с пролактином нарушение представляет собой гиперпролактинемию; или

нейрокогнитивное расстройство выбирают из бредового состояния, большого нейрокогнитивного расстройства и малого нейрокогнитивного расстройства; или

нейрокогнитивное расстройство выбирают из амнезии, деменции и бредового состояния; или

связанное с травмой или со стрессом расстройство представляет собой посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), или

психоактивное вещество выбирают из алкоголя, кофеина, каннабиса, галлюциногена, летучего растворителя, опиоида, седативного средства, снотворного средства, анксиолитического средства, возбуждающего средства и табака; или

гипофронтальность связана по меньшей мере с одним расстройством, выбранным из шизофрении, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD), биполярного расстройства и большого депрессивного расстройства; или

кортикальную функцию выбирают из исполнительных функций, внимания и памяти; или

нейрокогнитивная функция представляет собой по меньшей мере одно проявление, выбранное из комплексного внимания, исполнительных функций, обучения и памяти, языка, перцептивно-моторного и социального познания.

28. Применение по п.27, где

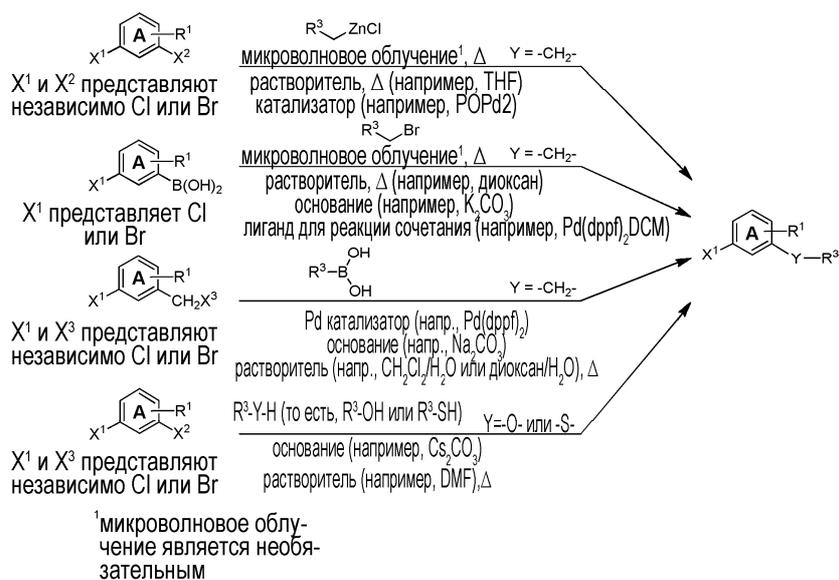
моторное нарушение выбирают из диспраксии, расстройства стереотипных движений и тикового расстройства; или

гиперкинетическое двигательное расстройство выбирают из болезни Хантингтона, болезни Вильсона, синдрома усталых ног, постинсультного проявления и дентаторубральной-паллидо-люисовой атрофии; или

позитивный симптом выбирают из бредовых состояний, галлюцинаций, дезорганизованного мышления и сильно дезорганизованного или аномального двигательного поведения; или

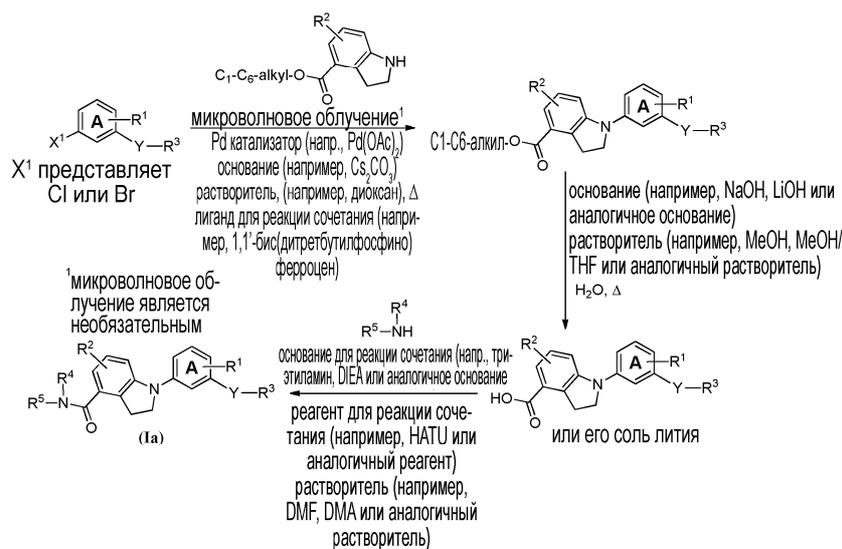
негативный симптом выбирают из пониженного выражения эмоций, отсутствия мотивации, алогии, ангедонии и асоциальности.

Общая схема синтеза для получения промежуточных соединений, используемых для синтеза соединений формулы (Ia)



Фиг. 1

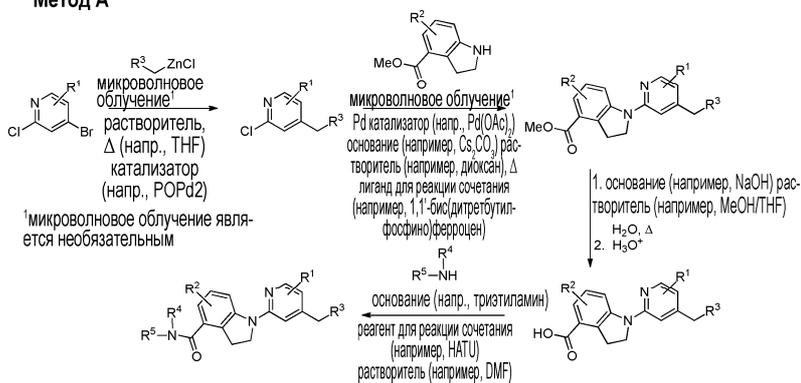
Общая схема синтеза для получения соединений формулы (Ia)



Фиг. 2

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил

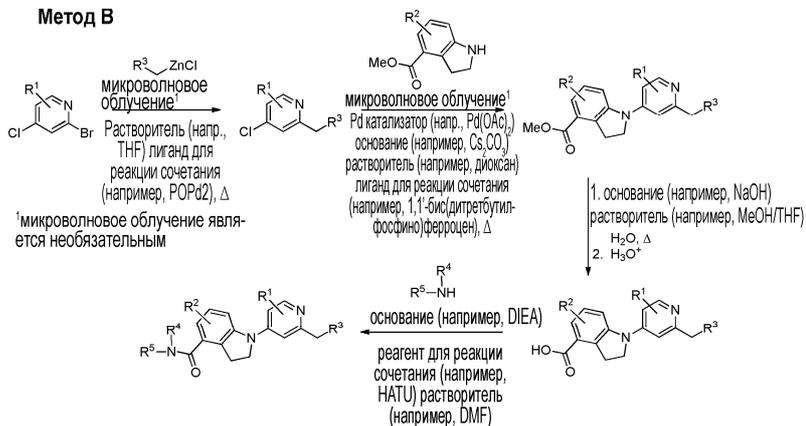
Метод А



Фиг. 3

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил

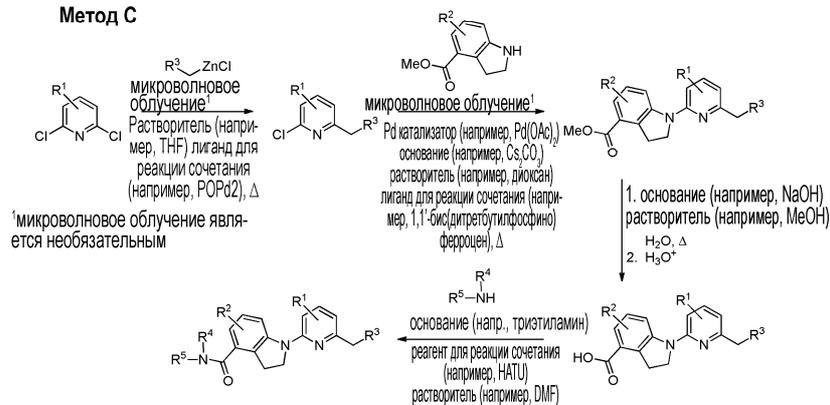
Метод В



Фиг. 4

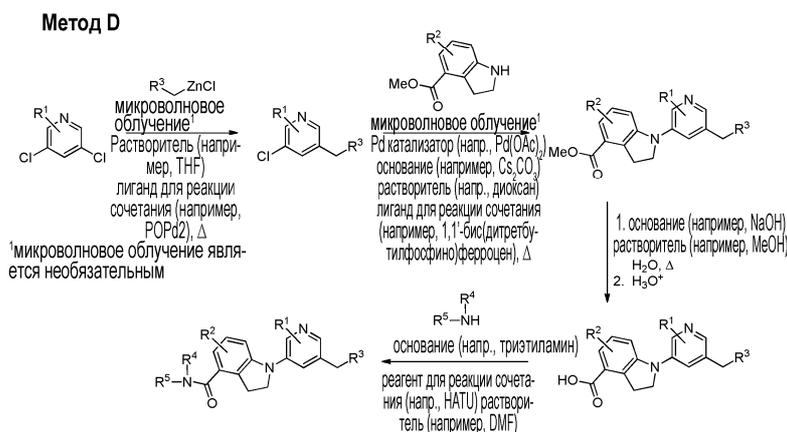
Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил

Метод С



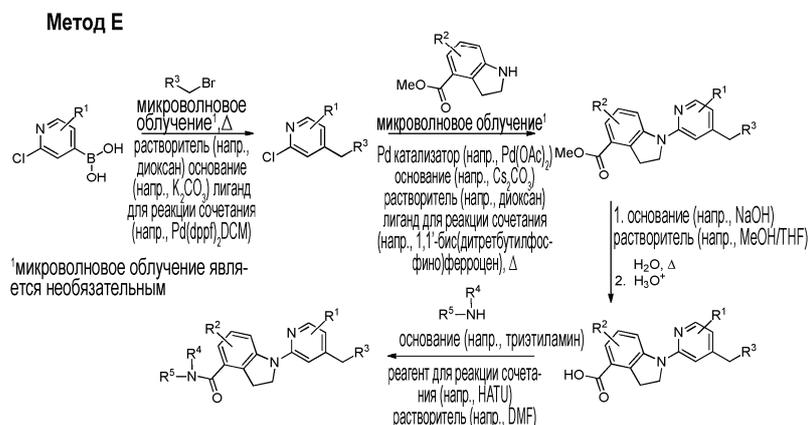
Фиг. 5

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил



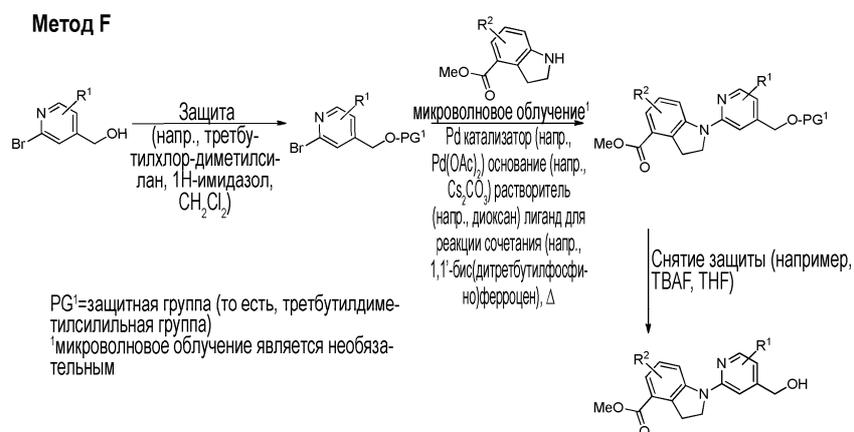
Фиг. 6

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил



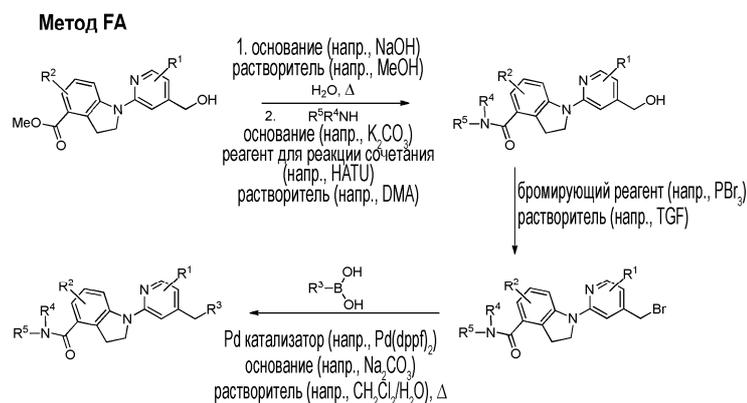
Фиг. 7

Общая схема синтеза для получения промежуточных соединений, применяемых для синтеза конкретных соединений формулы (Ia)



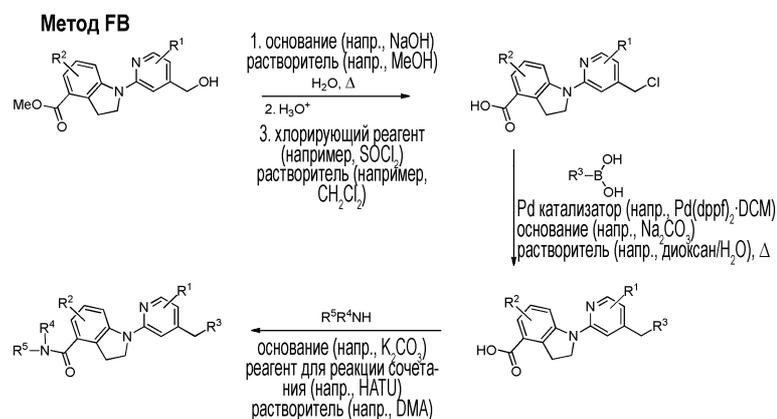
Фиг. 8

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил



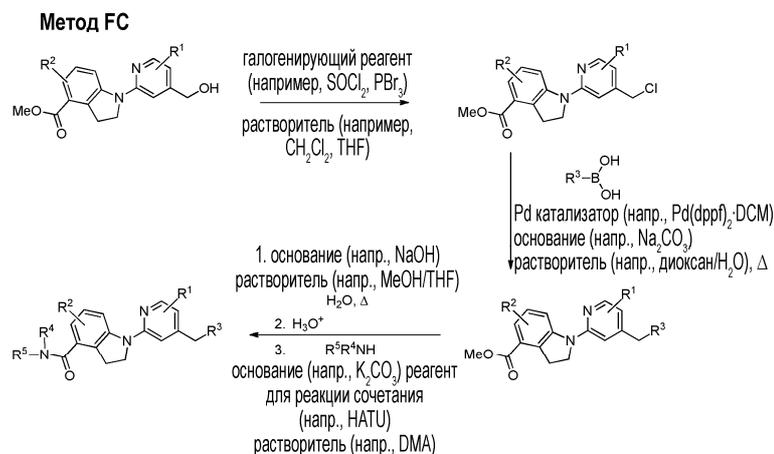
Фиг. 9

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил



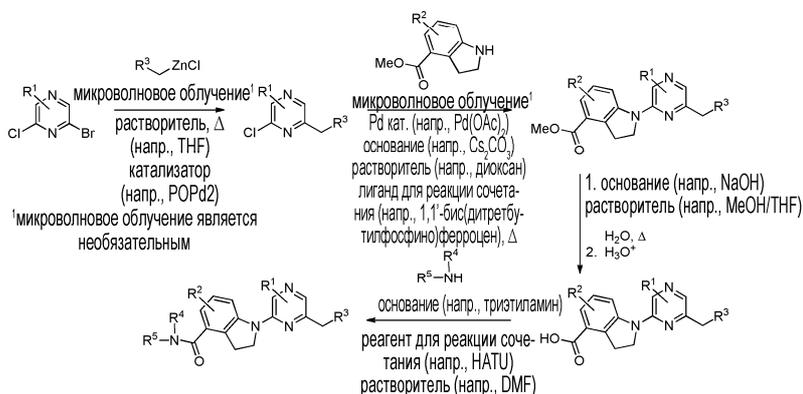
Фиг. 10

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиридинил



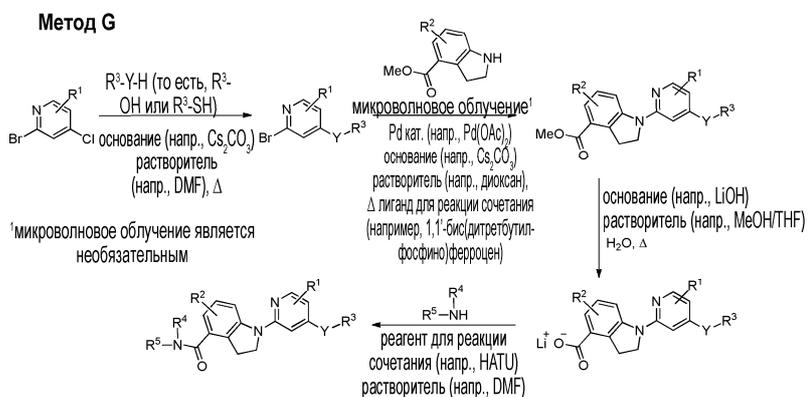
Фиг. 11

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -CH₂-, и кольцо А представляет собой пиазинил



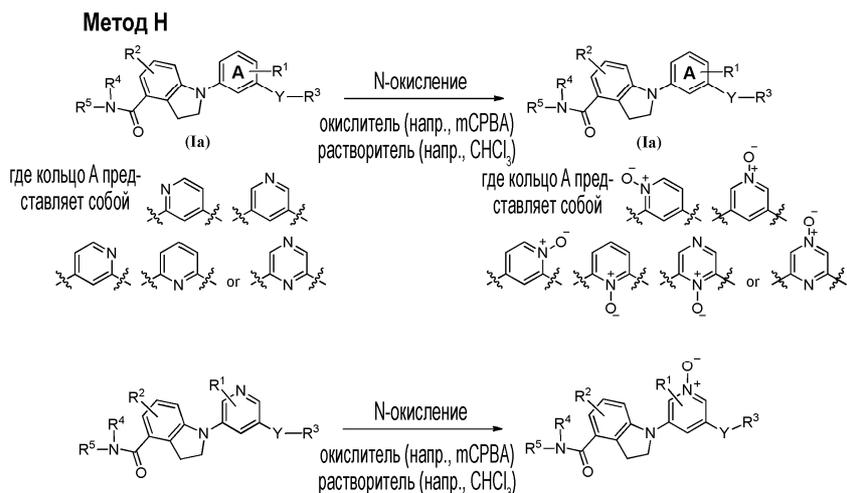
Фиг. 12

Общая схема синтеза для получения конкретных соединений формулы (Ia), где Y представляет собой -O- или -S-, и кольцо А представляет собой пиридинил



Фиг. 13

Общая схема синтеза получения N-оксидов соединений формулы (Ia)



Фиг. 14

Распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в кортексе и стриатуме головного мозга крысы

Название структуры	Интенсивность	Кортекс		Стриатум	
		Название структуры	Интенсивность	Название структуры	Интенсивность
переднее обонятельное ядро	++	предлимбическая кора	++	прилежащее ядро, седловина	+++
передняя поясная кора	++	первичная слуховая кора	++	прилежащее ядро, обонятельная кора	+++
ограда	++	первичная двигательная кора	++	дорсолатеральный отдел (стриатум)	+++
дистрангулярная островковая кора	+	первичная соматосенсорная кора	+	энтопедункулярное ядро	+
энторинальная область коры	++	первичная зрительная кора	+	бледный шар	+
гранулярная инсулярная кора	++	дистрангулярная ретроспленальная кора	+		
инфралимбическая кора	++	ретроспленальная гранулярная кора	++		
островки Калеха	++	вторичная слуховая кора	++		
латеральная орбитальная кора	++	вторичная двигательная кора	++		
обонятельный бугорок	+++	вторичная соматосенсорная кора	+		
теменная ассоциативная зона коры	+	височная ассоциативная зона коры	++		
периферическая кора	+	вентральная орбитальная кора	++		
грушевидная кора	++				

Названия структур головного мозга основаны на головном мозге крысы в стереотаксических координатах (G. Paxinos and C. Watson, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th ed., 2007, Academic Press).

+=низкий уровень экспрессии
 ++=средний уровень экспрессии
 +++=высокий уровень экспрессии

Фиг. 15А

Распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в гиппокампе и перегородке и таламусе и опорном ядре краевой полоски в головном мозге крысы

Название структуры	Интенсивность	Таламус и опорное ядро краевой полоски	
		Название структуры	Интенсивность
Гиппокамп и перегородка			
дорсальная ножковая кора	++	переднемедиальное таламическое ядро	+
дорсальный подушковидный мицелий	++	центролатеральное таламическое ядро	+
поле СА1 гиппокампа	+	центромедиальное таламическое ядро	+
поле СА2 гиппокампа	+	латеральное дорсальное таламическое ядро, вентролатеральная часть	+
поле СА3 гиппокампа	+	латеральное хабенулярное ядро	++
гранулярный слой зубчатой извилины	+	медииодорсальное таламическое ядро, латеральная часть	+
серый покров	++	медиальное хабенулярное ядро	+++
латеральное ядро перегородки	+	паравентрикулярное таламическое ядро	++
медиальное ядро перегородки	+	соединяющее таламическое ядро	++
полиморфный слой зубчатой извилины	+	ромбовидное таламическое ядро	+
после основания	++	ретикулярное таламическое ядро	++
предоснование	++	вентральное переднее таламическое ядро	+
слой пирамидальных клеток гиппокампа	+	вентромедиальное таламическое ядро	+

Названия структур головного мозга основаны на головном мозге крысы в стереотаксических координатах (G. Paxinos and C. Watson, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th ed., 2007, Academic Press)

+=низкий уровень экспрессии
 ++=средний уровень экспрессии
 +++=высокий уровень экспрессии

Фиг. 15В

Распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в гиппокампе и перегородке и таламусе и опорном ядре краевой полоски в головном мозге крысы

Название структуры	Интенсивность	Амигдала	
		Название структуры	Интенсивность
Гипоталамус			
передняя область гипоталамуса	+	переднее миндалевидное поле	++
дугобразное ядро гипоталамуса	+	миндалевидно-грушевидное переходное поле	++
дорсомедиальное ядро гипоталамуса	+	амигдалопитакампальная область, заднемедиальная часть	+++
латеральным гипоталамус	+	амигдалопитакампальная область, заднемедиальная часть	++
медиальная преоптическая область	+	латеральное амигдалоидное ядро, передняя часть	++
медиальное преоптическое ядро	+	базомедиальное амигдалоидное ядро, передняя часть	++
медиальное мамиллярное ядро, латеральная часть	+++	базомедиальное амигдалоидное ядро, постериоральная часть	++
медиальное мамиллярное ядро, медиальная часть	+++	центральное амигдалоидное ядро	+
медиальное мамиллярное ядро, средняя часть	+	латеральное амигдалоидное ядро, дорсолатеральная часть	++
паравентрикулярное гипоталамическое ядро	+	латеральное амигдалоидное ядро, вентролатеральная часть	++
паравентрикулярное гипоталамическое ядро	+	латеральное амигдалоидное ядро, вентромедиальная часть	++
субталамическое ядро	++	медиальное амигдалоидное ядро, передняя дорсальная часть	+
супраимамиллярное ядро	+	медиальное амигдалоидное ядро, передняя вентральная часть	+
премамиллярное ядро, дорсальная часть	++	медиальное амигдалоидное ядро, задняя дорсальная часть	+
премамиллярное ядро, вентральная часть	++	медиальное амигдалоидное ядро, задняя вентральная часть	+
вентромедиальное гипоталамическое ядро	+	заднее латеральное кортикальное амигдалоидное ядро	+++
неопределенная зона	+	заднее медиальное кортикальное амигдалоидное ядро	+++

Названия структур головного мозга основаны на головном мозге крысы в стереотаксических координатах (G. Paxinos and C. Watson, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th ed., 2007, Academic Press)

+=низкий уровень экспрессии
 ++=средний уровень экспрессии
 +++=высокий уровень экспрессии

Фиг. 15С

Распределение и относительные уровни экспрессии GPR52 мРНК в среднем мозге, варолиевом мосту и продолговатом мозге и мозжечке в головном мозге крысы

Название структуры	Интенсивность	Название структуры	Интенсивность
Средний мозг, варолиев мост и продолговатый мозг		Мозжечок	
латеральное околоводопроводное серое вещество	+	Все доли	++
медиальное вестибулярное ядро, мелкоклеточная часть	+		
ядро подъязычного нерва	+		
черное вещество, компактная часть	+		
черное вещество, сетчатая часть	+		

Названия структур головного мозга основаны на головном мозге крысы в стереотаксических координатах (G. Paxinos and C. Watson, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th ed., 2007, Academic Press)

+ = низкий уровень экспрессии
 ++ = средний уровень экспрессии
 +++ = высокий уровень экспрессии

Фиг. 15D

Сравнение экспрессии GPR52 мРНК в головном мозге крысы и мыши

Название структуры	Крыса	Мышь	Название структуры	Крыса	Мышь
Кора головного мозга			Стриатум		
слуховая кора	++	+	прилежащее ядро	+++	++
поясная кора	++	+	дорсолатеральный отдел (стриатум)	+++	+++
ограда	++	++	Гиппокамп и перегородка		
энторинальная кора	++	++	поле CA1-CA3 гиппокампа	+	+
латеральная орбитальная кора	++	+	дорсальное основание	++	+
лимбическая кора	++	+	зубчатая извилина	+	+
двигательная кора	++	+	латеральная перегородка	+	+
обонятельное ядро	++	++	предоснование	++	++
обонятельный бугорок	+++	+++	вентральное основание	+++	++
орбитальная кора	++	+	Таламус и опорное ядро терминальной полоски		
теменная ассоциативная кора	+	+	центролатеральное таламическое ядро	+	+
периринальная кора	+	+	латеральное хабенулярное ядро	++	++
грушевидная кора	++	+	медиальное хабенулярное ядро	+++	+++
ретроспленальная кора	+	+	паравентрикулярное таламическое ядро	++	+++
ретроспленальная кора	++	+	соединяющее таламическое ядро	++	+
соматосенсорная кора	+	+	ретикулярное таламическое ядро	++	+

Названия структур головного мозга основаны на головном мозге крысы в стереотаксических координатах (G. Paxinos and C. Watson, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th ed., 2007, Academic Press)

+ = низкий уровень экспрессии
 ++ = средний уровень экспрессии
 +++ = высокий уровень экспрессии

Фиг. 16A

Сравнение экспрессии GPR52 мРНК в головном мозге крысы и мыши

Название структуры	Крыса	Мышь	Название структуры	Крыса	Мышь
Гипоталамус			Амигдала		
дугообразное гипоталамическое ядро	+	+++	амигдалогиппокампальная область	++	++
латеральный гипоталамус	+	+	базолатеральное амигдалоидное ядро	++	++
медиальное мамиллярное ядро, латеральная часть	+++	+++	базомедиальное амигдалоидное ядро	++	++
медиальное мамиллярное ядро, медиальная часть	+++	+++	латеральное амигдалоидное ядро	++	++
вентромедиальное гипоталамическое ядро	+	+	заднее медиальное кортикальное амигдалоидное ядро	+++	+++
неопределенная зона	+	+	Средний мозг, варолиев мост и продолговатый мозг		
премамиллярное ядро, дорсальная часть	++	+	латеральное околоводопроводное серое вещество	+	+
премамиллярное ядро, вентральная часть	++	+++	черное вещество	+	+
			Мозжечок		
			Все доли	++	++

Названия структур головного мозга основаны на головном мозге крысы в стереотаксических координатах (G. Paxinos and C. Watson, The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 6th ed., 2007, Academic Press)

+ = низкий уровень экспрессии
 ++ = средний уровень экспрессии
 +++ = высокий уровень экспрессии

Фиг. 16B

Экспрессия GPR52 мРНК в областях головного мозга человека

Структура мозга	мРНК интенсивность	Структура мозга	мРНК интенсивность
Кортекс		Гипоталамус	
прямая извилина	+	дорсомедиальное гипоталамическое ядро	+
медиальная глазничная извилина	+	латеральная гипоталамическая зона	+
островковая извилина	+	медиальное мамиллярное ядро, медиальная часть	+
поясная извилина	+	перифорничальное ядро	+
верхняя височная извилина	+	постериальная гипоталамическая зона	+
нижняя лобная извилина	+	вентромедиальное гипоталамическое ядро	+
Стриатум		Гиппокамп	
прилежащее ядро, центральная (субвентрикулярная) часть (сердцевина)	+++	зубчатая извилина	+
прилежащее ядро, латеральная (субвентрикулярная) часть (сердцевина)	+++		
прилежащее ядро, медиальная (субвентрикулярная) часть (оболочка)	+++		
область хвостатого дна	+++		
медиальное хвостатое ядро	++		
медиальная подкорлуповая дорсальная часть	+		
латеральное хвостатое ядро	+		
дно области скорлупы	+++		

Названия структур головного мозга основаны на атласе головного мозга человека (Jürgen K. Mei, J. Assheueur and G. Paxinos, Atlas of the Human Brain, 2nd ed., 2004, Academic Press)

+низкий уровень экспрессии, ++средний уровень экспрессии, +++высокий уровень экспрессии

Фиг. 17

Процент нейронов, коэкспрессирующих GPR52 и либо GAD1, vGlut1, DRD1, либо DRD2, в головном мозге крысы и человека

Стриатум		Крыса	Человек
GPR52	DRD2	+++	+++
GPR52	DRD1	0	+
Лобный отдел коры			
GPR52	DRD2	N.D.	+
GPR52	DRD1	+++	++
GPR52	vGlut1	+++	+++
GPR52	GAD1	N.D.	++
vGlut1	GPR52	N.D.	+++
GAD1	GPR52	N.D.	+

0=коэкспрессия отсутствует
 +=низкий уровень экспрессии
 ++=средний уровень экспрессии
 +++=высокий уровень экспрессии
 N.D.=не определяли

Фиг. 18

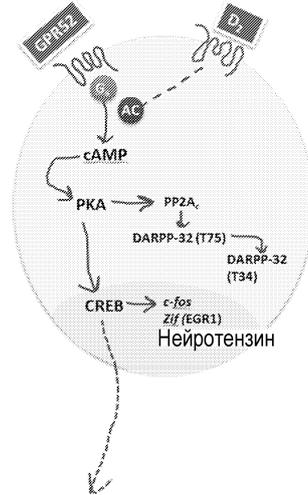
Измерения внутриклеточной передачи сигнала в кортексе и стриатуме после введения соединения 13 у мышей

	ОДНОКРАТНОЕ ВВЕДЕНИЕ		СУБХРОНИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ	
	КОРТЕКС	СТРИАТУМ	КОРТЕКС	СТРИАТУМ
PKA	↑	↑	N.D.	N.D.
c-fos	↑	↑	-	-
zif 268	↑	↑	↑	↑
Нейротензин	N.D.	↑	N.D.	↑
PP2A _c	-	↑	-	↑
pDARPP(Thr34)	N.D.	↑	N.D.	-
pCREBs133	↑	↑	N.D.	N.D.

Обозначения: N.D.=не определяли, -=нет изменений, ↑=повышается

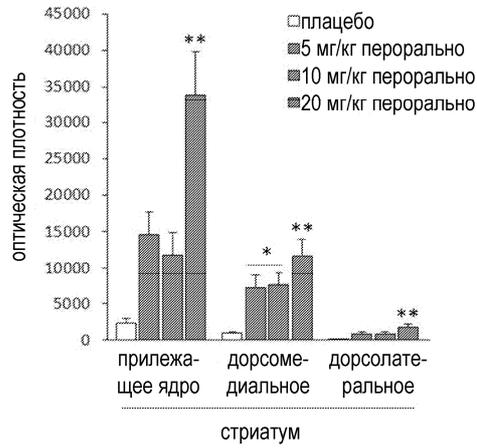
Фиг. 19

Процессы внутриклеточной передачи сигнала после введения соединения 13 мышам



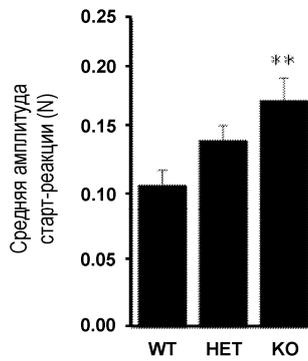
Фиг. 20

Активация немедленно-ранних генов в головном мозге крысы после введения соединения 13



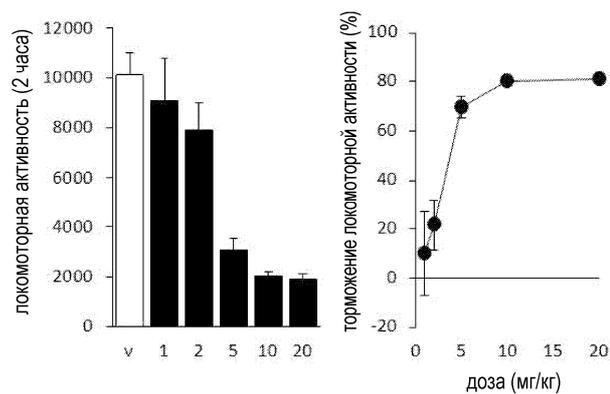
Фиг. 21

Средняя величина старт-реакция у GPR52 WT, HET и KO мышей



Фиг. 22

Генотип-зависимая локомоторная активность у GPR52 WT, HET и KO мышей после введения соединения 13



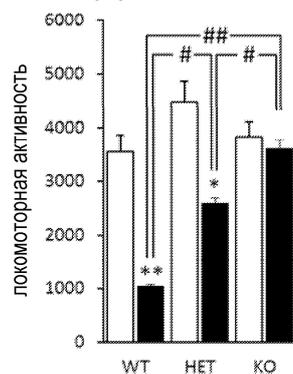
A

B

Фиг. 23

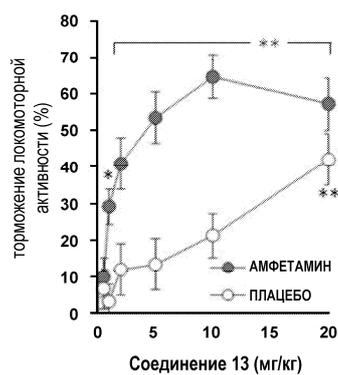
Генотип-зависимая локомоторная активность у GPR52 WT, HET и KO мышей после введения соединения 13

10 мг/кг перорально соединение 13



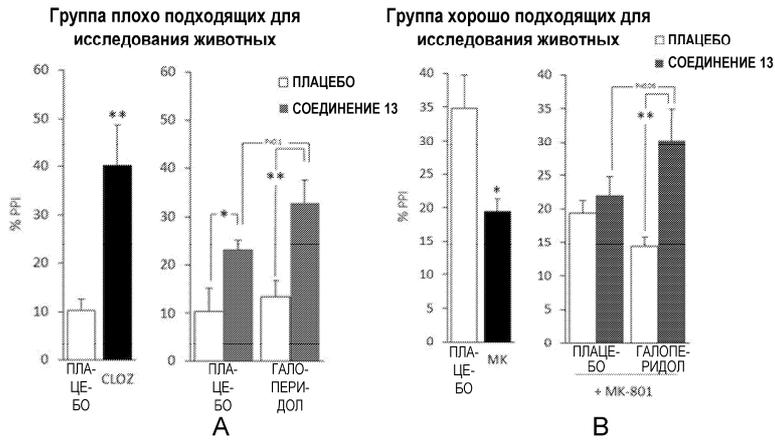
Фиг. 23C

Воздействие соединения 13 на амфетамин-стимулированную локомоцию у крыс



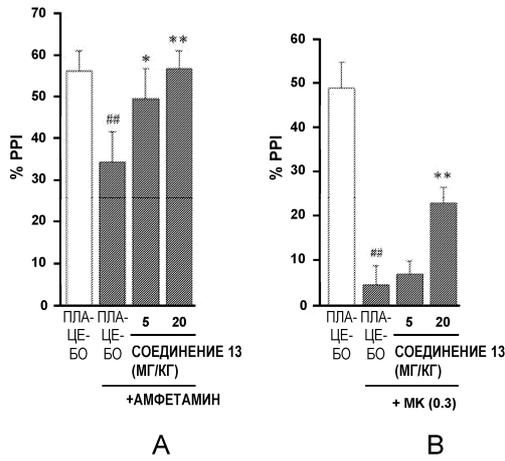
Фиг. 24

Преимпульсное ингибирование после введения галоперидола,
МК-801 и/или соединения 13



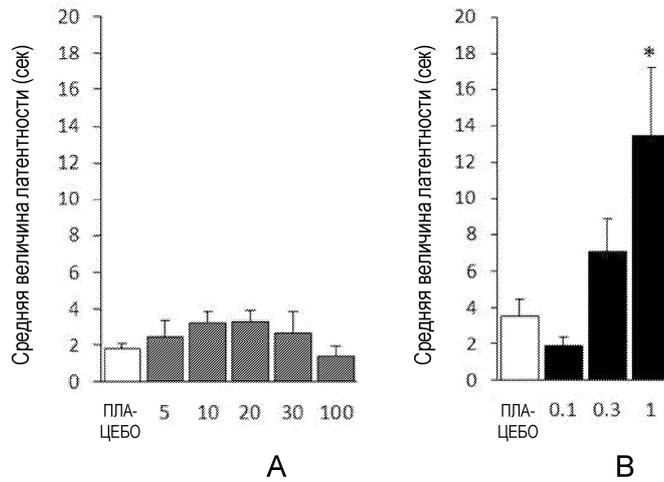
Фиг. 25

Преимпульсное ингибирование у крыс после введения амфетамина,
МК-801 и/или соединения 13



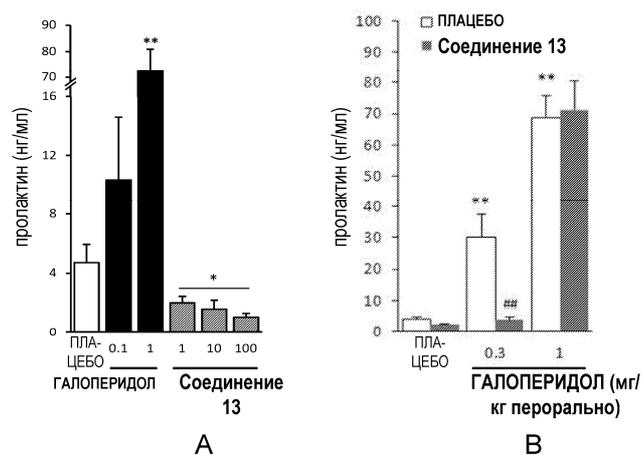
Фиг. 26

Измерение каталепсии у крыс после введения галоперидола и соединения 13



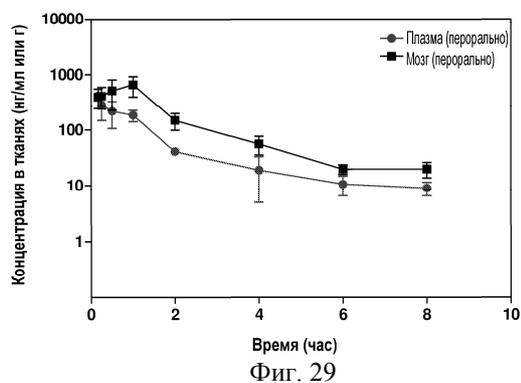
Фиг. 27

Уровни пролактина у крыс после введения галоперидола и соединения 13



Фиг. 28

Профили концентраций в плазме и головном мозге после перорального дозирования соединения 13 (5,00 мг/кг, самцы мышей, n=3/момент времени)



Фиг. 29

