

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035197**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.05.14

(21) Номер заявки
201891897

(22) Дата подачи заявки
2017.04.07

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(54) **1,5-ДИГИДРО-4Н-ПИРАЗОЛО[3,4-d]ПИРИМИДИН-4-ОНЫ И 1,5-ДИГИДРО-4Н-ПИРАЗОЛО[4,3-c]ПИРИДИН-4-ОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PDE1**

(31) **РА201600221**

(32) **2016.04.12**

(33) **DK**

(43) **2019.03.29**

(86) **PCT/EP2017/058332**

(87) **WO 2017/178350 2017.10.19**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

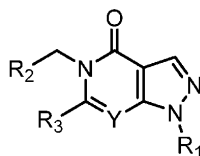
(72) Изобретатель:
**Джухл Карстен, Джессинг Миккел,
Ланггард Мортен, Витал Пауло Хорхе
Виейра, Мариго Мауро, Келер Ян,
Расмуссен Ларс Кин (DK)**

(74) Представитель:
Угрюмов В.М. (RU)

(56) **WO-A1-2004026876
WO-A1-2004018474
EP-A1-2305262
WO-A1-2004099211
WO-A1-2008139293
GB-A-973361**

DATABASE CAPLUS [Online], CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1984, FINLANDER, PETER ET AL.: "Phosphorus pentoxide in organic synthesis. V. Phosphorus pentoxide and amine hydrochlorides as reagents in the synthesis of 1,5-dihydro-1-methyl-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ones", XP002769761, retrieved from STN, Database accession no. 1984:34489, abstract, & FINLANDER, PETER ET AL.: "Phosphorus pentoxide in organic synthesis. V. Phosphorus pentoxide and amine hydrochlorides as reagents in the synthesis of 1,5-dihydro-1-methyl-4H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-ones", CHEMICA SCRIPTA, 22(4), 171-6 CODEN: CSRPB9; ISSN: 0004-2056, vol. 22, no. 4, 1983, pages 171-176

(57) Изобретение обеспечивает 1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиридин-4-оны и 1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-c]пиридин-4-оны формулы (I) в качестве ингибиторов PDE1 и их применение в качестве лекарственного средства, в частности, для лечения нейродегенеративных расстройств и психических расстройств.



(I)

B1**035197****035197 B1**

Область изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения, являющиеся ингибиторами фермента PDE1, и их применение в качестве лекарственного препарата, в частности, для лечения нейродегенеративных расстройств и психических расстройств.

В настоящем изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединения по настоящему изобретению, и способы лечения расстройств с применением соединений по настоящему изобретению.

Предпосылки изобретения

На всем протяжении настоящего изобретения приводятся ссылки на различные публикации во всей полноте. Раскрытия этих публикаций, тем самым, включены в настоящее описание посредством ссылки для более полного описания состояния уровня техники, к которому относится настоящее изобретение.

Вторичные посредники циклические нуклеотиды (cN), как циклический аденозинмонофосфат (сAMP) и циклический гуанозинмонофосфат (сGMP), играют основную роль во внутриклеточном каскаде передачи сигналов, регулируя cN-зависимые протеинкиназы (PKA и PKG), EPAC (активируемые сAMP обменные белки), фосфопротеинфосфатазы и/или cN-управляемые катионные каналы. В нейронах это предусматривает активацию сAMP- и сGMP-зависимых киназ и последующее фосфорилирование белков, участвующих в ранней регуляции синаптической передачи, а также в дифференциации и выживании нейронов. Внутриклеточные концентрации сAMP и сGMP строго регулируются скоростью биосинтеза при помощи циклаз и скоростью деградации при помощи фосфодиэстераз (PDE, EC 3.1.4.17). PDE представляют собой гидролазы, включающие два металла, которые инактивируют сAMP/сGMP посредством каталитического гидролиза 3'-сложноэфирной связи, образуя неактивный 5'-монофосфат. Поскольку PDE являются единственными средствами деградации циклических нуклеотидов сAMP и сGMP в клетках, PDE играют незаменимую роль в передаче сигналов с участием циклических нуклеотидов. Виды каталитической активности PDE обеспечивают разрушение cN в пределах диапазона cN-концентраций во всех клетках, а их разнообразные регуляторные механизмы обеспечивают интеграцию и взаимовлияние с бесчисленными сигнальными путями.

Конкретные PDE нацеливаются в отдельные компартменты в пределах клеток, где они контролируют уровень cN и формируют микросреду для множества различных сигналов cN (Sharron H. Francis, Mitsi A. Blount, and Jackie D. Corbin. *Physiol. Rev.* 2011, 91:651-690).

Исходя из субстратной специфичности, семейства PDE можно разделить на три группы:

- 1) сAMP-специфические PDE, которые включают PDE4, PDE7 и PDE8;
- 2) сGMP-селективные ферменты - PDE5 и PDE9;
- 3) двухсубстратные PDE - PDE1, PDE2, PDE3, а также PDE10 и PDE11.

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

Большие количества подтипов PDE1 отмечены в головном мозге, и они локализованы, главным образом, в полосатом теле (PDE1B), гиппокампе (PDE1A) и коре больших полушарий (PDE1A), и такая локализация является консервативной для разных видов (Amy Bernard et al. *Neuron*, 2012, 73, 1083-1099). В коре больших полушарий PDE1A присутствует главным образом в глубоких слоях 5 и 6 коры больших полушарий (выходные слои), и ее применяют в качестве специфического маркера для глубоких слоев коры больших полушарий. Ингибиторы PDE1 повышают уровни вторичных посредников cN, что приводит к повышенной возбудимости нейронов.

Таким образом, PDE1 представляет собой терапевтическую мишень для регуляции внутриклеточных путей передачи сигналов, преимущественно в нервной системе, а ингибиторы PDE1 могут повышать уровни вторичных посредников сAMP/сGMP, что приводит к модуляции процессов в нейронах и к экспрессии генов, связанных с нейрональной пластичностью, нейротрофических факторов и нейротрофических молекул. Такие свойства повышения нейрональной пластичности вместе с модуляцией синапти-

ческой передачи делают ингибиторы PDE1 хорошими кандидатами в качестве терапевтических средств для многих неврологических и психических патологических состояний. Оценка ингибиторов PDE1 в животных моделях (для ознакомления см., например, Blokland et al. Expert Opinion on Therapeutic Patents (2012), 22(4), 349-354 и Medina, A.E. Frontiers in Neuropharmacology (2011), 5(Feb.), 21) свидетельствовала о потенциале для терапевтического применения ингибиторов PDE1 при неврологических расстройствах, таких как, например, болезни Альцгеймера, Паркинсона и Гентингтона, и при психических расстройствах, таких как, например, синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), синдром беспокойных ног, депрессия, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS). Также были представлены заявки на патент, в которых заявлялось, что ингибиторы PDE1 применимы при заболеваниях, течение которых может облегчаться при усилении передачи сигнала с участием прогестерона, таких как половая дисфункция у женщин (например, WO 2008/070095).

В патентных заявках WO 2008/139293 и WO 2010/084438 (Pfizer Inc.) и WO 2004/099211 (Bayer AG) раскрыты 1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*b*]пиримидин-4-оны в качестве ингибиторов PDE9.

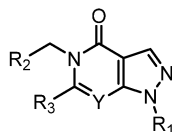
Соединения по настоящему изобретению могут обеспечить альтернативу современным находящимся в продаже средствам для лечения нейродегенеративных и/или психических расстройств, средствам, которые не являются эффективными для всех пациентов. Таким образом, сохраняется потребность в альтернативных способах лечения.

Краткое описание изобретения

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

Целью настоящего изобретения является получение соединений, которые являются ингибиторами PDE1 и как таковые применимы для лечения нейродегенеративных и психических расстройств. Предпочтительно указанные соединения являются по меньшей мере в десять раз более сильными в качестве ингибиторов PDE1, чем ингибиторов PDE9, что предотвращает потенциальные нежелательные эффекты, ассоциированные с ингибированием PDE9.

Соответственно, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

где Y представляет собой N или CH;

R₁ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₂-C₈-алкила, насыщенного моноциклического C₃-C₈-циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; все из которых могут быть замещены один или несколько раз одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, гидроксигруппы, циано- и метоксигруппы;

R₂ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₈-алкила, фенила, бензо[1,3]диоксола и насыщенного моноциклического C₃-C₈-циклоалкила; или

R₂ представляет собой фенил, замещенный один или несколько раз одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃-алкила и метоксигруппы; или

R₂ представляет собой пиридинил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-алкокси-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₃-C₄-циклоалкокси- и C₄-C₅-метилциклоалкоксигруппы; или

R₂ выбран из группы, состоящей из 5-членных гетероариллов, замещенных C₁-C₃-алкилом;

R₃ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₃-алкила и насыщенного моноциклического C₃-C₈-циклоалкила; каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, C₁-C₃-алкоксигруппы, фенила, диалкиламина и оксетана;

и их таутомерам и фармацевтически приемлемым солям.

Ссылка на соединение (I) включает свободное основание соединения (I), фармацевтически приемлемые соли соединения (I), такие как соли присоединения кислоты соединения (I), рацемические смеси соединения (I) или соответствующий энантиомер и/или оптический изомер соединения (I) и полиморфные и аморфные формы соединения (I), а также таутомерные формы соединения (I). Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут существовать в несольватированной, а также в сольватированной формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п. Как правило, для целей настоящего изобретения сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для терапевтического применения.

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или формообразующих.

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

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

Определения

Ферменты PDE1.

Семейство изотимов PDE1 включает многочисленные изоформы PDE1, образованные как сплайс-варианты. Оно включает три подтипа, PDE1A, PDE1B и PDE1C, которые дополнительно подразделяются на различные изоформы. В контексте настоящего изобретения PDE1 и ферменты PDE1 являются синонимами и относятся к ферментам PDE1A, PDE1B и PDE1C, а также к их изоформам, если не указано иное.

Ингибиторы PDE1 и ингибиторы PDE9.

В контексте настоящего изобретения соединение считается ингибитором PDE1, если количество, требуемое для достижения уровня IC_{50} в отношении какой-либо из трех изоформ PDE1, составляет 10 мкмоль/л или меньше, предпочтительно менее 9 мкмоль/л, например 8 мкмоль/л или меньше, например 7 мкмоль/л или меньше, например 6 мкмоль/л или меньше, например 5 мкмоль/л или меньше, например 4 мкмоль/л или меньше, например 3 мкмоль/л или меньше, более предпочтительно 2 мкмоль/л или меньше, например 1 мкмоль/л или меньше, в частности 500 нМ или меньше. В предпочтительных вариантах осуществления количество ингибитора PDE1, требуемое для достижения уровня IC_{50} в отношении PDE1B, составляет 400 нМ или меньше, например 300 нМ или меньше, 200 нМ или меньше, 100 нМ или меньше или даже 80 нМ или меньше, например 50 нМ или меньше, например 25 нМ или меньше.

В предпочтительном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются по меньшей мере в десять раз более сильными в качестве ингибиторов PDE1, чем ингибиторов PDE9, т.е. количество соединения, требуемое для достижения уровня IC_{50} в отношении одной или нескольких из трех изоформ PDE1, является по меньшей мере в десять раз меньшим, чем количество того же соединения, требуемое для достижения уровня IC_{50} в отношении фермента PDE9.

Заместители.

В данном контексте "необязательно замещенный" означает, что указанная частица может быть замещена, а может быть и нет и, если она замещена, содержит один, два или три заместителя. Если заместители не указаны в случае "необязательно замещенной" частицы, то подразумевается, что положение занято атомом водорода.

Используемые в контексте настоящего изобретения термины "галогено" и "галоген" используются взаимозаменяемо и относятся к фтору, хлору, бром или йоду.

Приведенный диапазон может взаимозаменяемо обозначаться с помощью "-" (тире) или словами "от до", например термин "C₁-C₃-алкил" эквивалентен термину "алкил от C₁ до C₃".

Термины "C₁-C₃-алкил", "C₁-C₄-алкил", "C₁-C₅-алкил", "C₁-C₆-алкил", "C₁-C₇-алкил" и "C₁-C₈-алкил" относятся к линейному (т.е. неразветвленному) или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему от одного до восьми атомов углерода включительно. Примеры таких групп включают, без ограничения, метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, н-гексил, н-гептил и н-октил.

Термин "насыщенный моноциклический C₃-C₈-циклоалкил" относится к циклопропилу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу и циклооктилу.

Термин "гетероарил" относится к 5- или 6-членному ароматическому моноциклическому кольцу, содержащему от 1 до 5 атомов углерода и один или несколько гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы.

Термин "диалкиламин" относится к аминогруппе, замещенной двумя группами C_1 - C_3 -алкила.

Термин " C_3 - C_4 -алкоксигруппа" относится к фрагменту формулы $-OR'$, где R' обозначает C_1 - C_3 -алкил, как определено выше, C_1 - C_3 -фторалкоксигруппа относится к C_1 - C_3 -алкоксигруппе, замещенной одним или несколькими атомами фтора.

Термин " C_3 - C_4 -циклоалкоксигруппа" относится к фрагменту формулы $-OR'$, где R' представляет собой насыщенную моноциклическую группу C_3 - C_4 -циклоалкила. Термин " C_4 - C_5 -метилциклоалкоксигруппа" относится к группе метила, замещенной C_4 - C_5 -циклоалкоксигруппой.

Изомерные и таутомерные формы.

Если соединения по настоящему изобретению содержат один или несколько хиральных центров, ссылка на любое из соединений будет, если не указано иное, охватывать энантимерно или диастереомерно чистое соединение, а также смеси энантимеров или диастереомеров в любом соотношении.

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

Фармацевтически приемлемые соли.

Соединения по настоящему изобретению, как правило, используют в виде свободного вещества или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Если соединение формулы (I) содержит свободное основание, то такие соли получают общепринятым путем при обработке раствора или суспензии свободного основания формулы (I) молярным эквивалентом фармацевтически приемлемой кислоты. Ниже описаны типичные примеры подходящих органических и неорганических кислот.

Фармацевтически приемлемые соли в настоящем контексте предназначены для обозначения нетоксичных, то есть физиологически приемлемых солей. Термин фармацевтически приемлемые соли включает соли, образованные органическими и неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, азотистая кислота, серная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, молочная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, глутаминовая кислота, пироглутаминовая кислота, салициловая кислота, салициловая кислота, сахарин и сульфокислоты, такие как метансульфокислота, этансульфокислота, толуолсульфокислота и бензолсульфокислота. Некоторые из перечисленных выше кислот представляют собой двух- или трехосновные кислоты, то есть кислоты, содержащие два или три подвижных атома водорода, такие как фосфорная кислота, серная кислота, фумаровая кислота и малеиновая кислота.

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

Терапевтически эффективное количество.

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

Лечение и лечить.

В данном контексте выражения "лечение" или "лечить" предназначены для обозначения контроля и ухода за пациентом с целью облегчения, прекращения, частичного прекращения или задержки развития клинического проявления заболевания, или вылечивания заболевания. Пациентом, подлежащим лечению, предпочтительно является млекопитающее, в частности человек.

Пути введения.

Фармацевтические композиции можно специально составлять для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, трансбуккальный, подъязычный, чрескожный и парентеральный, например подкожный, внутримышечный и внутривенный пути, при этом пероральный путь является предпочтительным.

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

Фармацевтические составы и формообразующие.

В последующем, термин "формообразующее" или "фармацевтически приемлемое формообразующее" относится к фармацевтическим формообразующим, включая, но не ограничиваясь этим, наполнители, средства против прилипания, связующие, покрытия, красители, разрыхлители, вкусовые добавки, вещества, улучшающие скольжение, смазки, консерванты, сорбенты, подсластители, растворители, носители и вспомогательные средства.

В настоящем изобретении также предложен способ получения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I). Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению можно составлять с фармацевтически приемлемыми формообразующими в соответствии с традиционными методиками, такими как те, которые раскрыты в Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 22th edition (2012), Edited by Allen, Loyd V., Jr.

В одном варианте осуществления данное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I), такое как одно из соединений, раскрытых в Экспериментальном разделе данного документа.

Фармацевтические композиции для перорального введения включают твердые пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошки и гранулы; и жидкие пероральные лекарственные формы, такие как растворы, эмульсии, суспензии и сиропы, а также порошки и гранулы для растворения или суспендирования в подходящей жидкости.

Твердые пероральные лекарственные формы могут быть в виде отдельных единиц, (например, таблеток или твердых или мягких капсул), каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного начала и, предпочтительно, одно или несколько подходящих формообразующих. При необходимости, твердые лекарственные формы можно покрывать оболочкой разных типов, таких как энтеросолюбильные оболочки, или их можно составлять так, чтобы обеспечивать регулируемое высвобождение активного начала, такое как замедленное или пролонгированное высвобождение, в соответствии со способами, хорошо известными из уровня техники. Если это применимо, твердая лекарственная форма может представлять собой лекарственную форму, распадающуюся под действием слюны, такую как таблетка, диспергируемая в полости рта.

Примеры формообразующих, пригодных для перорального твердого состава, включают, но не ограничиваются этим, микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, лактозу, маннит, повидон, кроскармеллозу натрия, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, пектин, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие алкиловые простые эфиры целлюлозы. Сходным образом, твердый состав может включать формообразующие для составов с замедленным или пролонгированным высвобождением, известные в области техники, такие как глицерилмоностеарат и гипромеллоза.

Если для перорального введения применяют твердый материал, то состав можно приготавливать, например, путем смешивания активного начала с твердыми формообразующими, а затем прессованием смеси в стандартной таблетующей машине или состав, например, в виде порошка, гранул или мини-таблетки может быть помещен, например, в твердую капсулу. Количество твердого формообразующего в стандартной дозе будет существенно изменяться, но будет находиться в пределах от примерно 25 мг до примерно 1 г.

Жидкие пероральные лекарственные формы могут быть в виде, например, настоек, сиропов, капель для перорального применения или наполненных жидкостью капсул. Жидкие пероральные лекарственные формы также могут быть в виде порошков для растворов или суспензий в водной или неводной жидкости. Примеры формообразующих, пригодных для перорального жидкого состава, включают, но не ограничиваются этим, этанол, пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоли, полуксамеры, сорбит, полисорбат, моно- и ди-глицериды, циклодекстрины, кокосовое масло, пальмовое масло и воду. Жидкие пероральные лекарственные формы можно получать, например, растворением или суспендированием активного начала в водной или неводной жидкости, или путем включения активного начала в жидкую эмульсию типа масло-в-воде или вода-в-масле.

В твердых и жидких пероральных составах могут использоваться дополнительные формообразующие, такие как красители, вкусовые добавки и консерванты, и т.п.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии для инъекции или вливания, концентраты для инъекции или вливания, а также стерильные порошки, подлежащие ресуспендированию в стерильных растворах или дисперсиях для инъекции или вливания перед применением. Примеры формообразующих, пригодных для парентерального состава, включают, но не ограничиваются этим, воду, кокосовое масло, пальмовое масло и растворы циклодекстринов. Водные составы должны быть подходящим образом забуферены, если необходимо, и сделаны изотоническими с помощью достаточного количества соляного раствора или глюкозы.

Другие типы фармацевтических композиций включают суппозитории, ингаляторы, кремы, гели, кожные пластыри, имплантаты и составы для трансбуккального или подязычного введения.

Необходимо, чтобы формообразующие, используемые для любого фармацевтического состава, соответствовали намеченному пути введения и были совместимы с активными началами.

Дозы.

В одном варианте осуществления соединения настоящего изобретения вводят в количестве от примерно 0,001 до примерно 100 мг/кг веса тела в день. В частности, ежедневная дозировка может быть в пределах от 0,01 до примерно 50 мг/кг веса тела в день. Точная дозировка будет зависеть от частоты и способа введения, пола, возраста, веса и общего состояния подлежащего лечению субъекта, природы и тяжести подлежащего лечению патологического состояния и каких-либо сопутствующих подлежащих лечению заболеваний, предполагаемого эффекта от лечения, а также других факторов, известных специалистам в данной области.

Типичная дозировка для перорального введения взрослым будет в пределах 0,1-1000 мг/день соединения настоящего изобретения, например 1-500 мг/день, например 1-100 мг/день или 1-50 мг/день. Для удобства соединения настоящего изобретения вводят в стандартной лекарственной форме, содержащей указанные соединения в количестве от примерно 0,1 до 500 мг, например 10, 50, 100, 150, 200 или 250 мг соединения настоящего изобретения.

Подробное описание изобретения

Данные изобретатели определили соединения, которые являются ингибиторами PDE1 и как таковые применимы для лечения нейродегенеративных и психических расстройств. Неожиданно оказалось, что соединения данного изобретения являются значительно более сильными ингибиторами PDE1, чем ингибиторами PDE9.

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

В настоящем изобретении предложен способ лечения млекопитающего, в том числе человека, страдающего от нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Гентингтона, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I).

В настоящем изобретении дополнительно предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у млекопитающего, в том числе человека, при этом способ включает введение указанному млекопитающему некоторого количества соединения формулы (I), эффективного в ингибировании PDE1.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения субъекта, страдающего от психического расстройства, при этом способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I). Примеры психических расстройств, которые можно лечить в соответствии с настоящим изобретением, включают синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессию, нарколепсию, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS).

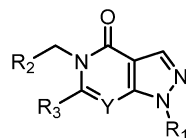
В настоящем изобретении также предусмотрен способ лечения субъекта, страдающего нарушением функционирования головного мозга, такого как синдром беспокойных ног.

Варианты осуществления изобретения

Раскрыты следующие варианты осуществления изобретения. Первый вариант осуществления обозначен E1, второй вариант осуществления обозначен E2 и т.д.

E1. В первом варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I).

Соединение формулы (I)



(I)

где Y представляет собой N или CH;

R₁ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₂-C₈-алкила, насыщенного моноциклического C₃-C₈-циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; все из которых могут быть замещены один или несколько раз одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, гидроксигруппы, циано- и метоксигруппы;

R₂ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₁-C₈-алкила, фенила, бензо[1,3]диоксола и насыщенного моноциклического C₃-C₈-циклоалкила; или

R₂ представляет собой фенил, замещенный один или несколько раз одним или несколькими заместителями

тителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и метоксигруппы; или

R_2 представляет собой пиридил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -алкокси-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_3 - C_4 -циклоалкокси- и C_4 - C_5 -метилциклоалкоксигруппы; или

R_2 выбран из группы, состоящей из 5-членных гетероариллов, замещенных C_1 - C_3 -алкилом;

R_3 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C_1 - C_3 -алкила и насыщенного моноциклического C_3 - C_8 -циклоалкила; каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, фенила, диалкиламина и оксетана, и их таутомерам и фармацевтически приемлемым солям.

E2. Соединение варианта осуществления 1, где Y представляет собой N.

E3. Соединение варианта осуществления 1, где Y представляет собой CH.

E4. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-3, где R_1 представляет собой линейный или разветвленный C_2 - C_8 -алкил или насыщенный моноциклический C_3 - C_8 -циклоалкил, такой как циклопропил.

E5. Соединение варианта осуществления 4, где указанный линейный или разветвленный C_2 - C_8 -алкил или насыщенный моноциклический C_3 - C_8 -циклоалкил замещен одним или несколькими раз одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, гидроксид-, циано- и метоксигруппы.

E6. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-3, где R_1 выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

E7. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-6, где R_2 представляет собой фенил.

E8. Соединение варианта осуществления 7, где указанный фенил замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, метоксигруппы, фтора и хлора.

E9. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-6, где R_2 представляет собой пиридил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, метоксигруппы, фтора и хлора.

E10. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-6, где R_2 представляет собой насыщенный моноциклический C_3 - C_8 -циклоалкил, такой как циклогексил.

E11. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-10, где R_3 представляет собой C_{1-3} -алкил, такой как метил.

E12. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-10, где R_3 представляет собой метил, замещенный фенилом.

E13. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-10, где R_3 представляет собой метил, замещенный метоксигруппой или оксетаном.

E14. Соединение варианта осуществления 1, где

Y представляет собой N или CH;

R_1 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C_2 - C_8 -алкила, насыщенного моноциклического C_3 - C_8 -циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила; все из которых могут быть замещены один или несколько раз одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, гидроксид-, циано- и метоксигруппы;

R_2 выбран из группы, состоящей из фенила, бензо[1,3]диоксола и насыщенного моноциклического C_3 - C_8 -циклоалкила; или

R_2 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими раз одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкоксигруппы; или

R_2 представляет собой пиридин, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и C_1 - C_3 -алкокси-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_3 - C_4 -циклоалкокси- и C_4 - C_5 -метилциклоалкоксигруппы;

R_3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, такой как метил; каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, фенила и оксетана.

E15. Соединение варианта осуществления 6, где указанные оксетанил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил необязательно замещены метилом.

Е16. Соединение варианта осуществления 1, где соединение выбрано из группы, в которую входят:

6-бензил-5-(циклогексилметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он;

5-(циклогексилметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-пропил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-(циклогексилметил)-6-метил-1-пропил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

6-этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

6-(метоксиметил)-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

6-изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-(оксетан-3-илметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-[(3-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(2-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-бензил-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(3-хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

6-метил-5-(п-толилметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

1-изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

1-циклопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

1-этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(2S,3R)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(2R,3R)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-(оксетан-3-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

и фармацевтически приемлемые соли любого из этих соединений.

E17. Соединение любого из вариантов осуществления 1-16, где указанное соединение характеризуется значением IC_{50} в отношении PDE1A, PDE1B или PDE1C, определенным, как описано в разделе "Анализ ингибирования PDE1", составляющим 10 мкмоль/л или меньше, например 5 мкмоль/л или меньше, например 4 мкмоль/л или меньше, например 3 мкмоль/л или меньше, например 2 мкмоль/л или меньше, например 1 мкмоль/л или меньше, например 500 нМ или меньше, например 400 нМ или меньше, например 300 нМ или меньше, например 200 нМ или меньше, например 100 нМ или меньше.

E17. Соединение любого одного из вариантов осуществления 1-17 для терапевтического применения.

E17. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-17 для применения в качестве лекарственного средства.

E20. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения любого из вариантов осуществления 1-17 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и формообразующих.

E21. Соединение согласно любому из вариантов осуществления 1-17 для применения в лечении нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Гентингтона, или для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног.

E22. Способ лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Гентингтона, или лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или другого заболевания головного мозга, подобного синдрому беспокойных ног, при этом способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-17 пациенту, нуждающемуся в этом.

E23. Применение соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-17 для производства лекарственного средства для лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Гентингтона, или для лечения психи-

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

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

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

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

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

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

Соединения по настоящему изобретению

Соединения по настоящему изобретению

Пример	Соединение	PDE1A IC ₅₀ (нМ)	PDE1B IC ₅₀ (нМ)	PDE1C IC ₅₀ (нМ)	% ингибирования PDE9 при 10 микромоль/л
1	6-бензил-5-(циклогексилметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	349	320	120	51
2	5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5H)-он	132	62	74	10
3	5-(циклогексилметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	172	103	29	29

4	5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-пропил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	108	68	72	13
5	5-(циклогексилметил)-6-метил-1-пропил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	111	31	36	-16
6	6-этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	107	80	140	2
7	6-(метоксиметил)-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;	325	181	345	-12
8	6-изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	751	211	1324	7
9	5-[(4-метоксифенил)метил]-6-(оксетан-3-илметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	НО	58	165	12
10	5-[(3-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	1070	361	149	3
11	5-[(2-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	589	250	61	12
12	5-[(4-хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	127	65	419	16
13	5-бензил-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	1264	309	135	-18
14	5-[(3-хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	1303	413	95	-15
15	5-[(4-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	1240	258	204	-13
16	6-метил-5-(п-толилметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	400	71	496	-1
17	5-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	429	154	662	-2

18	5-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	738	370	1167	9
19	5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	184	88	171	19
20	5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	290	82	233	19
21	1-изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	49	37	134	-14
22	5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	1691	569	1205	8
23	1-циклопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	543	255	975	-6
24	1-этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	1115	329	1326	19
25	5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	825	113	644	8
26	5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(2S,3R)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	206	83	345	8
27	5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(2R,3R)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	1303	179	686	13
28	5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-(оксетан-3-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	63% ингиби- рование при 10 мкМ	704	2185	14
29	5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он	119	87	174	26

НО означает не определено.

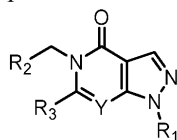
В таблице перечислены значения IC₅₀ при ингибировании PDE1 соединениями настоящего изобретения. Значение IC₅₀ относится к концентрации (нМ) соединения, требуемой для достижения 50%-ного ингибирования фермента PDE1 при определенной концентрации субстрата.

Для сравнения в таблице также приведено %-ное ингибирование PDE9 при 10 мкМ, которое относится к % ингибированию фермента PDE9, полученному при концентрации соединения, равной 10 мкмоль/л.

Анализы в отношении PDE1 и PDE9 описаны в экспериментальном разделе.

Экспериментальный раздел

Получение соединений настоящего изобретения - общие способы



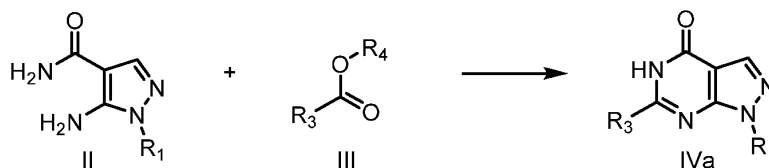
(I)

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

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

Способ 1.

Схема 1



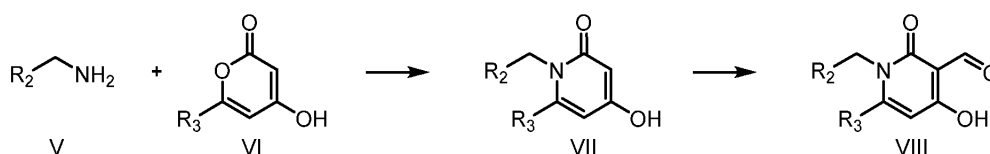
где R_1 и R_3 такие, как описаны для формулы I;

R_4 представляет собой алкильную группу, такую как метил или этил.

Соединения с общей формулой II (Схема 1) можно получать, как описано в литературных источниках (J. Med. Chem. 2009, 52, 7949). Соединения с общей формулой IVa можно получать из соединений с общими формулами II и III, как описано в литературных источниках (J. Med. Chem. 2009, 52, 7949).

Способ 2.

Схема 2

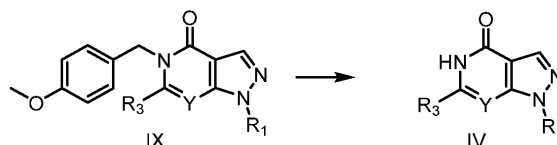


где R_2 и R_3 такие, как описаны для формулы (I).

Соединения с общей формулой VII (Схема 2) можно получать нагреванием смеси соединений с общими формулами V и VI в растворителе, таком как вода. Соединения с общей формулой VIII можно получать обработкой соединений с общей формулой VII фосфорилхлоридом и диметилформамидом.

Способ 3.

Схема 3

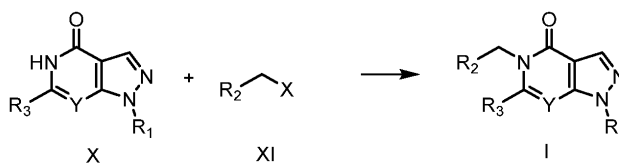


где R_1 и R_3 такие, как описаны для формулы (I).

Соединения с общей формулой IV (Схема 3) можно получать обработкой соединений с общей формулой IX кислотой, такой как трифторуксусная кислота.

Способ 4.

Схема 4



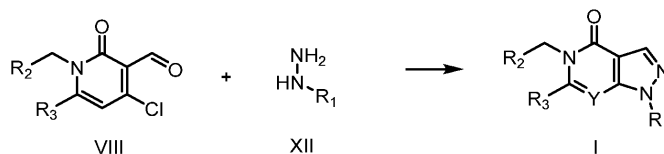
где R_1 , R_2 и R_3 такие, как описаны для формулы (I);

X представляет собой уходящую группу, такую как, но не ограничиваясь ими, хлорид, бромид, йодид или мезилат.

Соединения с общей формулой (I) (Схема 4) можно получать обработкой соединений с общей формулой X соединениями с общей формулой XI в присутствии основания, такого как, но не ограничиваясь ими, карбонат калия или карбонат цезия.

Способ 5.

Схема 5



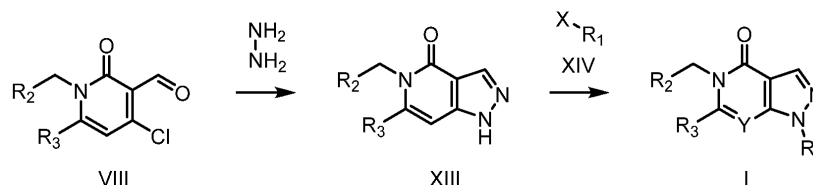
где R_1 , R_2 и R_3 такие, как описаны для формулы (I);

Y представляет собой CH.

Соединения с общей формулой I (Схема 5) можно получать обработкой соединений с общей формулой VIII гидразинами с общей формулой XII.

Способ 6.

Схема 6



где R_1 , R_2 и R_3 такие, как описаны для формулы (I);

X представляет собой уходящую группу, такую как, но не ограничиваясь ими, хлорид, бромид, йодид или мезилат; и

Y представляет собой CH.

Соединения с общей формулой I (Схема 6) можно получать обработкой соединений с общей формулой VIII гидразинами с последующим алкилированием соединениями с общей формулой XIV.

Общие способы методики LC-MS (ЖХ-МС).

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

Способ В. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Колонка: Waters XBridge ShieldRP 18, 2,1×50 мм, 5 мкм; температура колонки: 40°C; система растворителей: А = вода/аммиак (99,95:0,05) и В = ацетонитрил; способ: линейное градиентное элюирование с помощью А:В = 95:5 - 0:100 за 4,0 мин и при скорости потока 0,8 мл/мин.

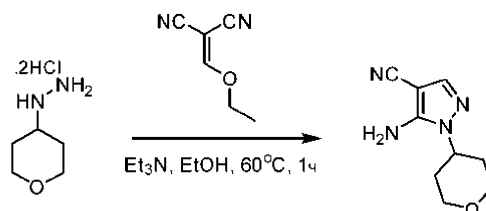
Способ С. Применяли систему LCMS Agilent 1200 с детектором ELS. Phenomenex Luna-C18, 5 мкм; 2,0×50 мм; температура колонки: 50°C; система растворителей: А = вода/трифторуксусная кислота (99,9:0,1) и В = ацетонитрил/трифторуксусная кислота (99,95:0,05); способ: линейное градиентное элюирование с помощью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

Способ D. Применяли Acquity UPLC-MS от Waters. Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура колонки: 60°C; система растворителей: А = вода/трифторуксусная кислота (99,965:0,035) и В = ацетонитрил/вода/трифторуксусная кислота (94,965:5:0,035); способ: линейное градиентное элюирование с помощью А:В = 90:10 - 0:100 за 1,0 мин и при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ Е. Применяли Acquity UPLC-MS от Waters. Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1×50 мм; температура колонки: 60°C; система растворителей: А = вода/муравьиная кислота (99,9:0,1) и В = ацетонитрил/вода/муравьиная кислота (94,9:5:0,1); способ: линейное градиентное элюирование с помощью А:В = 90:10-0:100 за 1,0 мин и при скорости потока 1,2 мл/мин.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение: 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрил



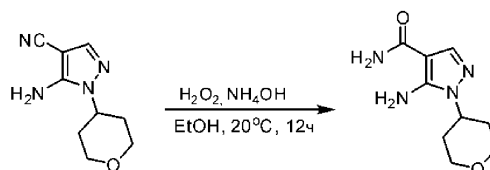
К смеси (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)гидразина дигидрохлорида (5,0 г, 26 ммоль) и Et_3N (5,62 г, 55,5 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли 2-(этоксиметил)малонитрил (3,23 г, 26,4 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток промывали водой (40 мл), а затем DCM (40 мл). Остаток на фильтре сушили под вакуумом с получением 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1 Н-пиразол-4-карбонитрила (2,3 г, выход 45%).

Подобным образом получали следующие промежуточные соединения:

5-амино-1-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбонитрил и

5-амино-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбонитрил.

Промежуточное соединение: 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид



К смеси 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбонитрила (2,3 г, 12 ммоль) в

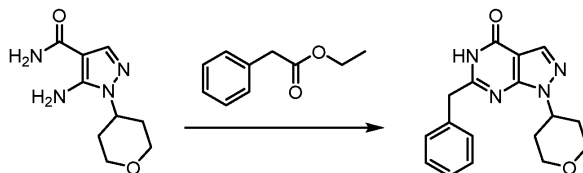
EtOH (40 мл) добавляли H_2O_2 (10 мл) и $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в воде (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь гасили 2н. Na_2SO_3 (40 мл) и выпаривали под вакуумом. Остаток промывали водой (2×20 мл). Остаток на фильтре сушили под вакуумом с получением 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида (1,3 г, выход 51%).

Подобным образом получали следующие промежуточные соединения:

5-амино-1-циклопропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид и

5-амино-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоксамид

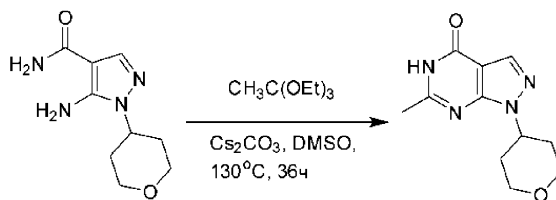
Промежуточное соединение: 6-бензил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он



К раствору 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида (100 мг, 0,47 ммоль) и этил-2-фенилацетата (234 мг, 1,43 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли NaOEt (97 мг, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали при 140°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM: MeOH =10:1) с получением 6-бензил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (120 мг, выход: 77%).

Подобным образом получали следующее промежуточное соединение: 6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

Промежуточное соединение: 6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он



К раствору 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида (1,0 г, 4,76 ммоль) и триэтилкоформиата (7,72 г, 47,6 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,1 г, 9,5 ммоль). Смесь перемешивали при 130°C в течение 36 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали, используя DCM (3×30 мл). Органический слой промывали водой (2×30 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органический слой выпаривали под вакуумом. Смесь очищали с помощью хроматографии на силикагеле (DCM: MeOH от 20:1 до 5:1) с получением 6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-она (560 мг, выход 50%).

Подобным образом получали следующие промежуточные соединения:

6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он, полученный из 5-амино-1-пропил-1Н-пиразол-4-карбоксамида и триэтилкоформиата;

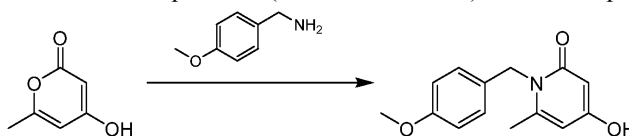
6-этил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он, полученный из 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида метилпропионата;

6-(метоксиметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он, полученный из 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида метил-2-метоксиацетат;

6-изопропил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он, полученный из 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида метилизобутират; и

6-(оксетан-3-илметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он, полученный из 5-амино-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамида метил-2-(оксетан-3-ил)ацетат.

Промежуточное соединение: 4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-метилпиримидин-2(1Н)-он

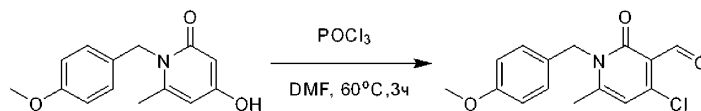


К раствору 4-гидрокси-6-метил-2Н-пиран-2-она (12 г, 95 ммоль) в H_2O (200 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (13,05 г, 95,16 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Получали твердое вещество. Смесь фильтровали. Остаток на фильтре сушили под вакуумом с получением

4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-метилпиридин-2(1H)-она (22,0 г, 63,7 ммоль, выход 67%), который непосредственно использовали в следующей стадии.

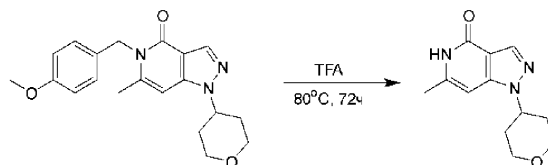
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$ 400 МГц): δ 10,49 (br. s, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,74 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Промежуточное соединение: 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегид



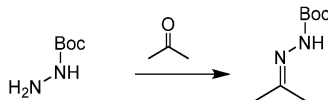
К раствору 4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-6-метилпиридин-2(1H)-она (10 г, 29 ммоль) в DMF (100 мл) по каплям добавляли POCl_3 (11,1 г, 72,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь выливали в ледяную воду (700 г) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл). Органический слой промывали водой (2×500 мл) и соляным раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40% этилацетата в петролейном эфире) с получением 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида (4,0 г, 8,2 ммоль, выход 28%).

Промежуточное соединение: 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



Раствор 5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (1,30 г, 3,68 ммоль) в TFA (40 мл) перемешивали при 80-90°C в течение 72 ч. Смесь концентрировали. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (используя градиент петролейного эфира и этилацетата) с получением 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (500 мг, 1,8 ммоль, выход 48%).

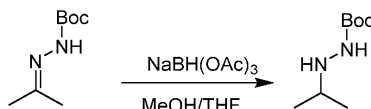
Промежуточное соединение: трет-бутил-2-(пропан-2-илиден)гидразин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил-гидразинкарбоксилата (3,0 г, 23 ммоль) в ацетоне (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением трет-бутил-2-(пропан-2-илиден)гидразин-1-карбоксилата (3,9 г, 23 ммоль, выход 99%).

^1H ЯМР (COCl_2 400 МГц): δ 7,33 (br. s, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,50 (s, 9H).

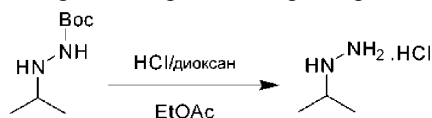
Промежуточное соединение: трет-бутил-2-изопропилгидразин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-2-(пропан-2-илиден)гидразин-1-карбоксилата (3,90 г, 22,7 ммоль) в THF (22 мл) и MeOH (22 мл) и порциями добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,80 г, 22,7 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере N_2 в течение 2 ч, а затем охлаждали до 25°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 4:1). Продукт перекристаллизовывали из этилацетата и петролейного эфира с получением трет-бутил-2-изопропилгидразин-1-карбоксилата (400 мг, 2,30 ммоль, выход 10 %).

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 6,67 (br. s, 1H), 5,99-5,98 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,26 (d, $J=6,8$ Гц, 6H).

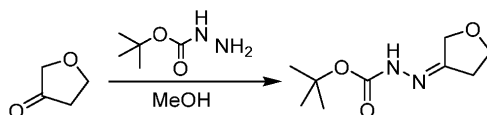
Промежуточное соединение: изопропилгидразина гидрохлорид



К раствору трет-бутил-2-изопропилгидразин-1-карбоксилата (400 мг, 2,30 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли HCl/диоксан (5 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением изопропилгидразина гидрохлорида (300 мг), который сразу использовали

на следующей стадии.

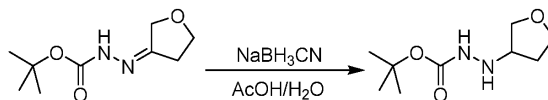
Промежуточное соединение: трет-бутил-2-(дигидрофуран-3(2H)-илиден)гидразин-1-карбоксилат



Раствор дигидрофуран-3(2H)-она (5,0 г, 58 ммоль) и трет-бутил-гидразинкарбоксилата (7,68 г, 58,08 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, чтобы удалить MeOH, с получением трет-бутил-2-(дигидрофуран-3(2H)-илиден)гидразин-1-карбоксилата (11 г, 55 ммоль, выход 95%).

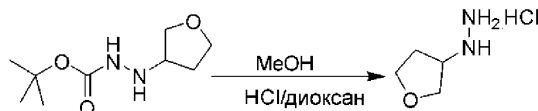
¹H ЯМР (MeOD 400 МГц): δ 4,19 (s, 2H), 4,03 (t, J=6,8 Гц, 2H), 2,53 (t, J=7,2 Гц, 2H), 1,50 (s, 9H).

Промежуточное соединение: трет-бутил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат



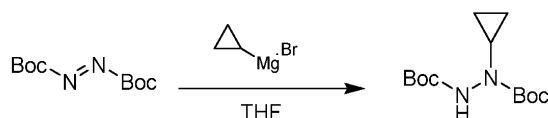
Раствор трет-бутил-2-(дигидрофуран-3(2H)-илиден)гидразин-1-карбоксилата (11 г, 55 ммоль) в AcOH (30 мл) и H₂O (60 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Затем к раствору порциями добавляли NaBH₃CN (3,80 г, 60,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали, используя 2 М NaOH (500 мл), и экстрагировали, используя DCM (3×100 мл), органический слой промывали соляным раствором (3×300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат), получая трет-бутил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат (11 г, неочищенный).

Промежуточное соединение: (тетрагидрофуран-3-ил)гидразина гидрохлорид



К раствору трет-бутил-2-(тетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилата (2,0 г, 9,9 ммоль) в MeOH (50 мл) по каплям добавляли HCl/диоксан (4 М, 9,1 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь отфильтровывали для удаления растворителя с получением (тетрагидрофуран-3-ил)гидразина гидрохлорида (1 г).

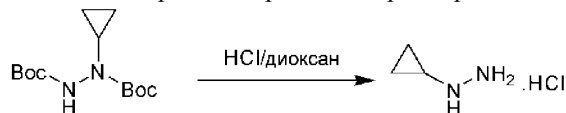
Промежуточное соединение: ди-трет-бутил-1-циклопропилгидразин-1,2-дикарбоксилат



К раствору циклопропилмагнийбромид (0,5 М, 11,02 мл) в THF (10 мл) в атмосфере аргона добавляли ди-трет-бутил-азадикарбоксилат (1,27 г, 5,51 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили добавлением NH₄Cl (насыщ. водн. 10 мл) при 0°C и затем разбавляли, используя H₂O (60 мл), и экстрагировали, используя этилацетат (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая остаток. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (используя градиент этилацетата и петролейного эфира) с получением ди-трет-бутил-1-циклопропилгидразин-1,2-дикарбоксилата (1,20 г, 4,41 ммоль, выход 80%).

¹H ЯМР (MeOD 400 МГц): δ 2,84-2,92 (m, 1H), 1,46 (s, 18H), 0,67 (s, 4H).

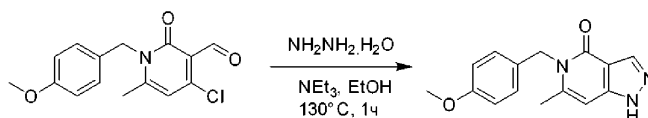
Промежуточное соединение: циклопропилгидразина гидрохлорид



Ди-трет-бутил-1-циклопропилгидразин-1,2-дикарбоксилат (1,20 г, 4,41 ммоль) растворяли в HCl/диоксане (10 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая циклопропилгидразина гидрохлорид (0,45 г, 4,14 ммоль, выход 94%).

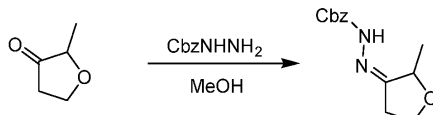
¹H ЯМР (MeOD 400 МГц): δ 2,58-2,63 (m, 1H), 0,60-0,70 (m, 4H).

Промежуточное соединение: 5-(4-метоксибензил)-6-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



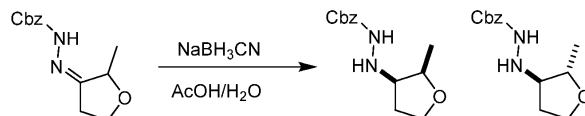
Смесь $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ (35 мг, 0,69 ммоль), 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида (200 мг, 0,69 ммоль) и триэтиламина (208 мг, 2,06 ммоль) в EtOH (3 мл) перемешивали при 130°C в условиях микроволнового облучения в течение 1 ч. Смесь концентрировали и сырой материал очищали препаративной ТСХ (этилацетат), получая 5-(4-метоксибензил)-6-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он (130 мг, 0,472 ммоль, выход 69%).

Промежуточное соединение: бензил-2-(2-метилдигидрофуран-3(2Н)-илиден)гидразин-1-карбоксилат



Раствор 2-метилдигидрофуран-3(2Н)-она (5,0 г, 50 ммоль) и бензил-N-аминокарбамата (8,3 г, 50 ммоль) в сухом MeOH (150 мл) перемешивали при 15°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением бензил-2-(2-метилдигидрофуран-3(2Н)-илиден)гидразин-1-карбоксилата (12 г, выход 97%).

Промежуточные соединения: бензил-2-(цис-2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат и бензил-2-(транс-2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат



К раствору бензил-2-(2-метилдигидрофуран-3(2Н)-илиден)гидразин-1-карбоксилата (12 г, 48 ммоль) в H_2O (96 мл) добавляли AcOH (40 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Затем маленькими порциями добавляли NaBH_3CN (3,34 г, 53,2 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь доводили до pH=8, используя 5н. NaOH (водн.). Смесь экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали, используя H_2O (200 мл), соляной раствор (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (используя градиент этилацетата и петролейного эфира) с получением смеси бензил-2-(цис-2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилата и бензил-2-(транс-2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилата (6,0 г, выход 50%). 2 г этой смеси дважды очищали с использованием СКФ хроматографии, получая

бензил-2-(транс-2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат (700 мг, выход 32,5%) (Время удерживания = 5,671 мин (1-й пробег), 5,754 мин (2-й пробег)).

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц: δ 7,35 (s, 5H), 6,23 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,85-3,84 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,59 (bs, 1H), 2,10-2,08 (m, 1H), 1,88-1,87 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,0 Гц, 3H); и

бензил-2-(цис-2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат (450 мг, выход 20,7%) (Время удерживания=8,354 мин).

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц: δ 7,35 (s, 5H), 6,22 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,59 (bs, 1H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,88-1,87 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,0 Гц, 3H).

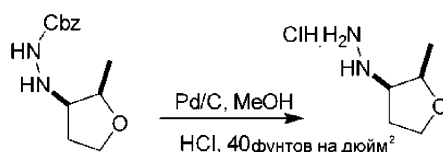
Условия 1 СКФ хроматографии:

Прибор: SFC-80-(8); колонка: AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO_2 , В: EtOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), А:В = 70:30 при 60 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление на жиклере: 100 бар; температура жиклера: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм.

Условия 2 СКФ хроматографии:

Прибор: MG-II; колонка: AY 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: А: сверхкритический CO_2 , В: EtOH (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), А:В = 75:25 при 60 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление на жиклере: 100 бар; температура жиклера: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C; длина волны: 220 нм.

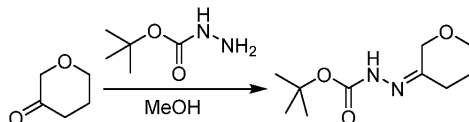
Промежуточное соединение: цис-(2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразина гидрохлорид



К раствору бензил-2-(цис-2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1-карбоксилата (800 мг, 3,20 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 1 М HCl (1 М, 9,6 мл) и Pd/C (500 мг) (влажный, 10% Pd с 50% воды) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ несколько раз. Смесь перемешивали при 25°C под H₂ (40 фунтов на дюйм²) в течение 16 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали, получая цис-(2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразина гидрохлорид (450 мг, выход 92%).

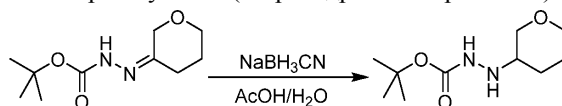
¹H ЯМР (DMSO d₆ 400 МГц): δ 8,55 (bs, 1H), 8,18 (bs, 1H), 7,43-7,18 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,57-3,51 (m, 2H), 2,06-2,02 (m, 2H), 1,10 (d, J=6,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение: трет-бутил-2-(дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-илиден)гидразин-1-карбоксилат



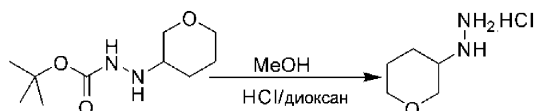
Раствор трет-бутил-гидразинкарбоксилата (6,6 г, 50 ммоль) и дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-она (5 г, 50 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали, удаляя MeOH, и сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением трет-бутил-2-(дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-илиден)гидразин-1-карбоксилата (10 г, 47 ммоль, выход 93%).

Промежуточное соединение: трет-бутил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат



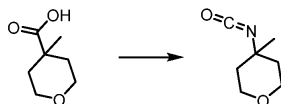
Смесь трет-бутил-2-(дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-илиден)гидразин-1-карбоксилата (10 г, 47 ммоль) в AcOH (50 мл) и H₂O (100 мл) перемешивали при 15°C в течение 0,5 ч. Затем к раствору добавляли NaBH₃CN (3,23 г, 51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 15°C в течение 2 ч. Смесь подщелачивали, используя 2 М NaOH (водн.) (200 мл), и экстрагировали, используя DCM (3×100 мл), органический слой промывали соляным раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая сырой продукт. Сырой материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (этилацетат), получая трет-бутил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)гидразин-1-карбоксилат (9 г).

Промежуточное соединение: (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)гидразина гидрохлорид



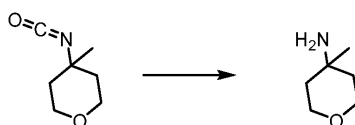
К раствору трет-бутил-2-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)гидразин-1-карбоксилата (550 мг, 2,54 ммоль) в MeOH (10 мл) и этилацетате (10 мл) добавляли HCl/MeOH (20 мл). Полученную смесь перемешивали при 10°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали с получением (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)гидразина гидрохлорида (500 мг), который сразу использовали в следующей стадии.

Промежуточное соединение: 4-изоцианато-4-метилтетрагидро-2Н-пиран



К раствору соединения 4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-карбоновая кислота (4,00 г, 27,8 ммоль) и триэтиламина (4,21 г, 41,6 ммоль, 5,77 мл) в толуоле (100 мл) добавляли DPPA (8,40 г, 30,53 ммоль, 6,61 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывали 1 М NaOH (водн.) (50 мл), экстрагировали, используя EtOAc (2×100 мл). Органический слой промывали соевым раствором (20 мл) и сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 4-изоцианато-4-метилтетрагидро-2Н-пиран (2 г).

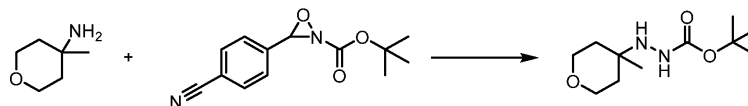
Промежуточное соединение: 4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин



К раствору соединения 4-изоцианато-4-метилтетрагидро-2Н-пиран (3,00 г, 21 ммоль, 1 экв.) в THF (20 мл) добавляли 5 М HCl (водн.) (20 мл). Смесь перемешивали при 10-15°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в дихлорметане (30 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре сушили с получением 4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин гидрохлорида. К суспензии

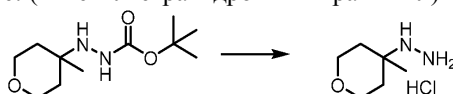
4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин гидрохлорида (200 мг, 1,32 ммоль, 1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли ионообменную смолу (100 мг). Смесь перемешивали при 15-20°C в течение 5 мин. Смесь фильтровали и фильтрат сразу использовали в следующей стадии. Получали раствор 4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин в дихлорметане (5 мл).

Промежуточное соединение: трет-бутил-2-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)гидразин-1-карбоксилат



К раствору трет-бутил-3-(4-цианофенил)-1,2-оксазиридин-2-карбоксилата (Journal of Organic Chemistry, 58(18), 4791, 1993) (1 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли 4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-амин (200 мг, 0,81 ммоль). Смесь перемешивали при 15-20°C в течение 16 ч при кипячении с обратным холодильником (50°C) в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали водой (20 мл) и соляным раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 1:1) с получением трет-бутил-2-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)гидразин-1-карбоксилата (100 мг).

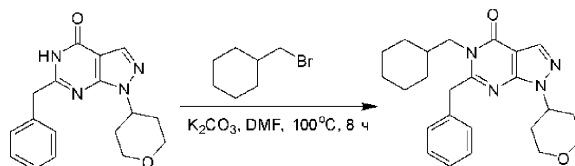
Промежуточное соединение: (4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)гидразина гидрохлорид



Раствор трет-бутил-2-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)гидразин-1-карбоксилата (100 мг, 0,30 ммоль, 1 экв.) в HCl в этилацетате (5 мл) перемешивали при 15-20°C в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2×10 мл) и сушили, получая (4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)гидразина гидрохлорид (30 мг).

Соединения по настоящему изобретению

Пример 1. 6-Бензил-5-(циклогексилметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он



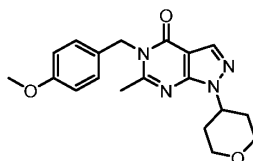
К раствору 6-бензил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она (200 мг, 0,64 ммоль) и (бромметил)циклогексана (137 мг, 0,77 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли K₂CO₃ (178 мг, 1,29 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (2×3 мл). Органический слой высушивали над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (DCM: этилацетат) с получением 6-бензил-5-(циклогексилметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она (20 мг, выход: 7%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,05 (m, 2H), 7,53-7,28 (m, 3H), 7,18 (d, J=6,8 Гц, 2H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,16-4,12 (m, 2H), 3,91-3,83 (bs, 2H), 3,60 (t, J=7,6 Гц, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 7H), 1,17-1,09 (m, 4H).

LC-MS: t_R = 3,24 мин (Способ А), масса/заряд = 407,2 (MH⁺).

Подобным образом получали следующие соединения.

Пример 2. 5-(4-Метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4(5H)-он

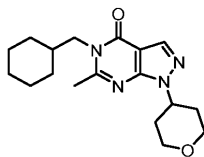


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 8,10 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,4, 2H), 6,86 (d, J=8,4, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,86-4,79 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,45-2,36 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 355,1 (MH⁺); t_R = 0,61 мин (Способ D)

Пример 3. 5-(Циклогексилметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он

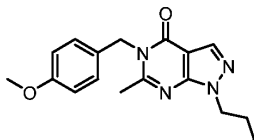


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и (бромметил)циклогексана.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,03 (s, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,16-4,13 (m, 2H), 3,93 (bs, 2H), 3,64-3,58 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,93-1,65 (m, 8H), 1,20-1,09 (m, 5H).

LC-MS (масса/заряд) 331,2 (MH^+); t_R = 2,63 мин (Способ С).

Пример 4. 5-[(4-Метоксифенил)метил]-6-метил-1-пропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он

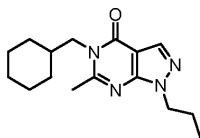


Получали из 6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,08 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,86 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,30 (bs, 2H), 4,27 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 2H), 0,94 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 313,1 (MH^+); t_R = 2,54 мин (Способ С).

Пример 5. 5-(Циклогексилметил)-6-метил-1-пропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он

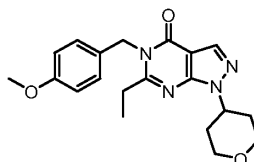


Получали из 6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и (бромметил)циклогексана.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,02 (s, 1H), 4,25 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,93 (bs, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,96-1,91 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 6H), 1,20-1,09 (m, 5H), 0,94 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 289,2 (MH^+); t_R = 2,84 мин (Способ С).

Пример 6. 6-Этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он

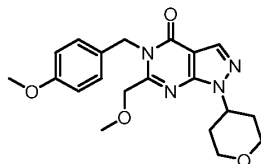


Получали из 6-этил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,83 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,30 (bs, 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,60 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,77 (q, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,28 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 369,2 (MH^+); t_R = 2,34 мин (Способ В).

Пример 7. 6-(Метоксиметил)-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

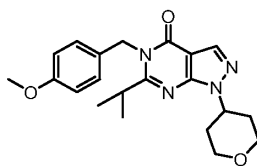


Получали из 6-(метоксиметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,11 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,46 (s, 2H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,15-4,12 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,60 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,92 (d, $J=12,0$ Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 385,2 (MH^+); t_R = 2,42 мин (Способ С).

Пример 8. 6-Изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он

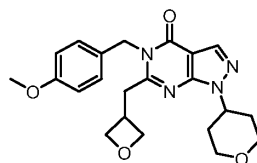


Получали из 6-изопропил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,36 (bs, 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,24-1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 6H).

LC-MS (масса/заряд) 383,2 (MH^+); $t_R = 2,76$ мин (Способ С).

Пример 9. 5-[(4-Метоксифенил)метил]-6-(оксетан-3-илметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он

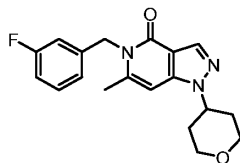


Получали из 6-(оксетан-3-илметил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и 1-(хлорметил)-4-метоксибензола.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,07 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,85 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,36 (bs, 2H), 4,84-4,78 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,98-1,94 (m, 2H), 1,24-1,22 (d, $J=6,4$ Гц, 6H).

LC-MS (масса/заряд) 411,2 (MH^+); $t_R = 2,07$ (Способ В).

Пример 10. 5-[(3-Фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

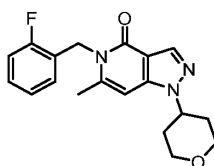


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и 1-(бромметил)-3-фторбензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,93 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,81 (d, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,36 (br.s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,16 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,57 (t, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,41-2,37 (m, 5H), 1,94 (d, $J=12,8$ Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 342,2 (MH^+); $t_R = 2,35$ мин (Способ С).

Пример 11. 5-[(2-Фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

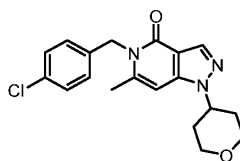


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и 1-(бромметил)-2-фторбензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,08-6,94 (m, 3H), 6,27 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,41 (t, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,16 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 3,57 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,41-2,34 (m, 5H), 1,94 (d, $J=12,0$ Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 342,2 (MH^+); $t_R = 2,36$ мин (Способ С).

Пример 12. 5-[(4-Хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

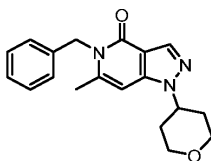


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и 1-(бромметил)-4-хлорбензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,27 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,09 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,33 (br. s, 2H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,16 (dd, $J=11,6$ Гц, $J=3,6$ Гц, 2H), 3,57 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,42-2,34 (m, 5H), 1,94 (dd, $J=12,8$ Гц, $J=2,4$ Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 358,1 (MH^+); $t_R = 2,52$ мин (Способ С).

Пример 13. 5-Бензил-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

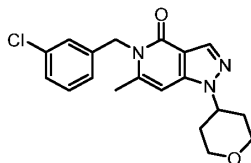


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и (бромметил)бензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,18 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 3H), 7,16 (m, 2H), 6,26 (s, 1H), 5,40 (br. s, 2H), 4,42 (m, 1H), 4,17 (d, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,58 (t, $J=10,8$ Гц, 2H), 2,36 (m, 5H), 1,96 (d, $J=13,2$ Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 324,2 (MH^+); $t_R = 2,11$ (Способ С).

Пример 14. 5-[(3-Хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

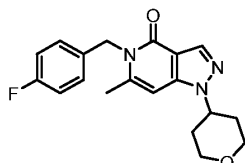


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и 1-(бромметил)-3-хлорбензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,20-8,18 (m, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,31-6,28 (m, 1H), 5,36 (br. s, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,18 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,61-3,56 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 5H), 1,97 (m, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 358,2 (MH^+); $t_R = 2,29$ мин (Способ С).

Пример 15. 5-[(4-Фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

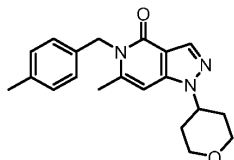


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и 1-(бромметил)-4-фторбензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,17 (s, 1H), 7,16-7,13 (m, 2H), 6,99 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,27 (s, 1H), 5,35 (br. s, 2H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,17 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 3,58 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,42-2,36 (m, 5H), 1,95 (d, $J=12,4$ Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 342,2 (MH^+); $t_R = 2,16$ мин (Способ С).

Пример 16. 6-Метил-5-(п-толилметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

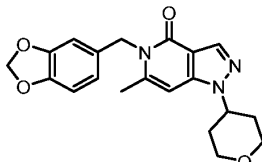


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и 1-(бромметил)-4-метилбензола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,18 (s, 1H), 7,12-7,04 (m, 4H), 6,24 (s, 1H), 5,35 (br. s, 2H), 4,41 (m, 1H), 4,17 (d, $J=9,6$ Гц, 2H), 3,58 (t, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,42-2,31 (m, 8H), 1,95 (d, $J=12,8$ Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 338,2 (MH^+); $t_R = 2,04$ мин (Способ В).

Пример 17. 5-(1,3-Бензодиоксол-5-илметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



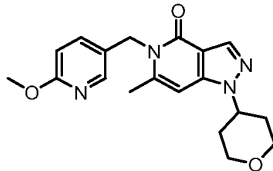
Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она

и 5-(бромметил)бензо[d][1,3]диоксола.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 6,73 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,66-6,62 (m, 2H), 6,25 (s, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 2H), 3,60-3,55 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 5H), 1,96-1,93 (m, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 368,2 (MH^+); $t_R = 2,26$ мин (Способ С).

Пример 18. 5-[(6-Метокси-3-пиридил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

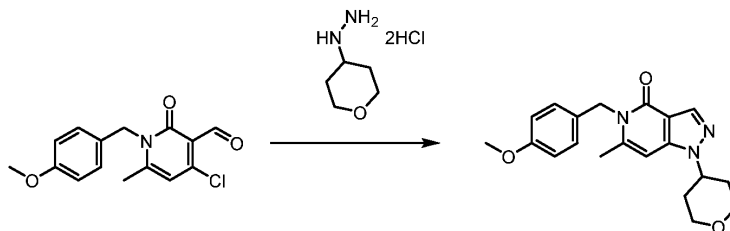


Получали из 6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она и 5-(хлорметил)-2-метоксипиридина.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 6,68 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,17-4,14 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 5H), 1,94-1,91 (m, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 355,2 (MH^+); $t_R = 1,84$ мин (Способ В).

Пример 19. 5-(4-Метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



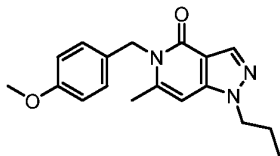
Триэтиламин (198 мг, 0,27 мл, 2,0 ммоль) добавляли к 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегиду (100 мг, 0,34 ммоль) и (тетрагидро-2H-пиран-4-ил)гидразина дигидрохлориду (65 мг, 0,34 ммоль) в этаноле (2,5 мл). Реакционную смесь нагревали путем микроволнового облучения (130°C в течение 30 мин, затем - 150°C в течение 20 мин). Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали флэш-хроматографией на силикагеле (используя градиент гептана и этилацетата) с получением 5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (9 мг, выход 7%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 600 МГц) δ 8,07 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,25 (bs, 2H), 4,71-4,64 (m, 1H), 3,99 (dd, $J=11,3$, 4,1 Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,50 (dd, $J=11,8$, 10,7 Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (qd, $J=12,6$, 4,8 Гц, 2H), 1,85 (dd, $J=12,5$, 2,4 Гц, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 354,1 (MH^+); $t_R = 0,59$ мин (Способ D).

Подобным образом получали следующие соединения.

Пример 20. 5-(4-Метоксибензил)-6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

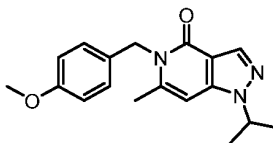


Получали из 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и пропилгидразина.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 600 МГц) δ 8,04 (s, 1H), 7,05 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,65 (s, 1H), 5,24 (bs, 2H), 4,19 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,80 (h, $J=7,2$ Гц, 2H), 0,82 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 312 (MH^+); $t_R = 0,65$ мин (Способ E).

Пример 21. 1-Изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



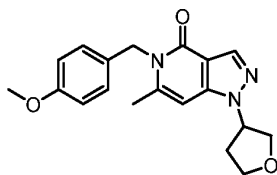
Получали из 4-хлор-1-(4-метоксибензил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и изопропилгидразина гидрохлорида.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,20 (s, 1H),

5,30 (br.s, 2H), 4,61-4,54 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,54 (d, J=6,8 Гц, 6H).

LC-MS (масса/заряд) 312,1 (МН⁺); t_R = 2,52 мин (Способ С).

Пример 22. 5-[(4-Метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

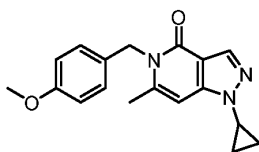


Получали из 4-хлор-1-(4-метоксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и (тетрагидрофуран-3-ил)гидразина гидрохлорида.

¹H ЯМР CDCl₃, 400 МГц): δ 8,23-8,15 (m, 1H), 7,09-7,06 (m, 2H), 6,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,37-6,26 (m, 1H), 5,29-5,26 (m, 2H), 5,09-5,02 (m, 1H), 4,25-4,12 (m, 3H), 3,97-3,95 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,56-2,30 (m, 5H).

LC-MS (масса/заряд) 340,2 (МН⁺); t_R = 2,24 мин (Способ С).

Пример 23. 1-Циклопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

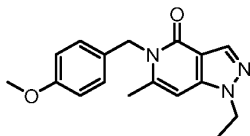


Получали из 4-хлор-1-(4-метоксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и циклопропилгидразина гидрохлорида.

¹H ЯМР CDCl₃, 400 МГц): δ 8,09 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,82 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44-3,49 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,09-1,20 (m, 4H).

LC-MS (масса/заряд) 310,2 (МН⁺); t_R = 2,16 мин (Способ В).

Пример 24. 1-Этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

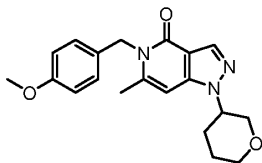


Получали из 4-хлор-1-(4-метоксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и этилгидразина оксалата.

¹H ЯМР CDCl₃, 400 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 7,10 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,83 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,32 (br. s, 2H), 4,24 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,49 (t, J=7,6 Гц, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 298,2 (МН⁺); t_R = 2,33 мин (Способ С).

Пример 25. 5-[(4-Метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

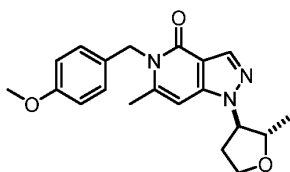


Получали из 4-хлор-1-(4-метоксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и (тетрагидро-2H-пиран-3-ил)гидразина гидрохлорида.

¹H ЯМР CDCl₃, 400 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,81 (d, J=8,4 Гц, 2H), 6,22 (s, 1H), 5,30 (br. s, 2H), 4,31-4,29 (m, 1H), 4,03-3,98 (m, 2H), 3,76 (s, 4H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 1H), 1,86 (m, 2H).

LC-MS (масса/заряд) 354,2 (МН⁺); t_R = 2,18 мин (Способ В).

Пример 26. 5-[(4-Метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(транс)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

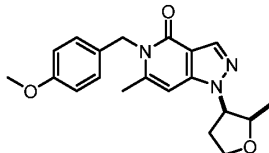


Получали из 4-хлор-1-(4-метоксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и транс-(2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразина гидрохлорида.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,20 (s, 1H), 7,11 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,33 (br. s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,32 (d, $J=5,6$ Гц, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 354,2 (MH^+); $t_R = 2,37$ мин (Способ С).

Пример 27. 5-[(4-Метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(цис)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он

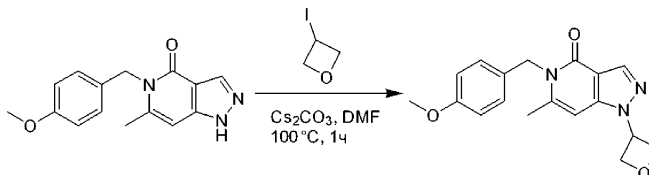


Получали из 4-хлор-1-(4-метоксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и цис-(2-метилтетрагидрофуран-3-ил)гидразина гидрохлорида.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,18 (s, 1H), 7,10 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,82 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,21 (s, 1H), 5,37-5,23 (m, 2H), 4,90 (bs, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,09-4,06 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 0,84 (d, $J=6,0$ Гц, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 354,2 (MH^+); $t_R = 2,28$ мин (Способ С).

Пример 28. 5-(4-Метоксифенил)-6-метил-1-(оксетан-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



Смесь 5-(4-метоксифенил)-6-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-она (30 мг, 0,111 ммоль), 3-иодоксетана (41 мг, 0,223 ммоль) и Cs_2CO_3 (109 мг, 334 ммоль) в DMF (3 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч в условиях микроволнового облучения. Смесь отфильтровали и очищали с помощью основной препаративной ВЭЖХ, а затем очисткой с помощью СКФ хроматографии, получая 5-(4-метоксифенил)-6-метил-1-(оксетан-3-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он (35 мг, выход 36%).

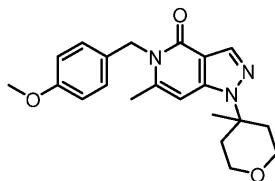
^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,23 (s, 1H), 7,08 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,81 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,31 (s, 1H), 5,59-5,52 (m, 1H), 5,31 (br.s, 2H), 5,21 (t, $J=6,4$ Гц, 2H), 5,08 (t, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

LC-MS: $t_R = 2,080$ мин (Способ С), масса/заряд = 326,1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

Методика СКФ хроматографии:

Прибор: SFC-13; колонка: Chiralpak AS (250×30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: Основание-EtOH = 40/60 при 40 мл/мин; температура колонки: 38°C; давление на жиклере: 100 бар; температура жиклера: 60°C; температура испарителя: 20°C; температура триммера: 25°C.

Пример 29. 5-(4-Метоксифенил)-6-метил-1-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он



Получали, как в примере 19, из 4-хлор-1-(4-метоксифенил)-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида и (4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)гидразина гидрохлорида.

^1H ЯМР CDCl_3 , 400 МГц): δ 8,16 (s, 1H), 7,14 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 7H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,05-2,03 (m, 2H), 1,62 (s, 3H).

LC-MS (масса/заряд) 368,2 (MH^+); $t_R = 2,23$ мин (Способ С).

Испытания in vitro.

Анализ ингибирования PDE1.

Анализы в отношении PDE1A, PDE1B и PDE1C проводили следующим образом: анализы проводили на 60 мкл образцах, содержащих фиксированное количество фермента PDE1 (достаточное для превращения 20-25% субстрата циклического нуклеотида), буфер (50 mM HEPES с pH 7,6; 10 mM MgCl_2 ; 0,02% Tween 20), 0,1 мг/мл BSA, 15 нМ меченного тритием cAMP и различные количества ингибиторов. Реакции инициировали добавлением субстрата циклического нуклеотида и оставляли прореагировать в течение 1 ч при комнатной температуре перед их гашением путем смешивания с 20 мкл (0,2 мг) гранул SPA из силиката иттрия (PerkinElmer). Гранулам давали осесть в течение 1 ч в темноте перед подсчетом

планшетов на устройстве для подсчета Wallac 1450 Microbeta. Измеренные сигналы переводили в активность относительно не подвергнутого ингибированию контроля (100%), а значения IC_{50} рассчитывали с помощью XIFit (модель 205, IDBS).

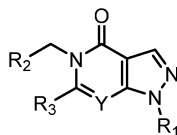
Анализ ингибирования PDE9.

Анализ в отношении PDE9 можно выполнять, например, следующим образом: Анализ проводят с 60 мкл образцами, содержащими фиксированное количество релевантного фермента PDE (достаточное для превращения 20-25% субстрата циклического нуклеотида), буфер (50 мМ HEPES с pH 7,6; 10 мМ $MgCl_2$; 0,02% Tween 20), 0,1 мг/мл BSA, 225 pCi 3H -меченного субстрата циклического нуклеотида, меченный тритием cAMP до конечной концентрации 5 нМ и варьирующие количества ингибиторов. Реакции инициируют путем добавления субстрата циклического нуклеотида и обеспечивают их протекание в течение 1 ч при комнатной температуре до завершения посредством смешивания с 15 мкл гранул SPA из силиката иттрия (Amersham) при концентрации 8 мг/мл. Обеспечивают осаждение гранул в течение 1 ч в темноте до подсчета планшетов на устройстве для подсчета Wallac 1450 Microbeta. Измеренный сигнал может быть преобразован в активность относительно не подвергнутого ингибированию контроля (100%), а значения IC_{50} могут быть рассчитаны с использованием программного расширения Xlfit к EXCEL.

В контексте настоящего изобретения анализ проводили в 60 мкл буфера для анализа (50 мМ HEPES с pH 7,6; 10 мМ $MgCl_2$; 0,02% Tween 20), содержащем достаточно PDE9 для превращения 20-25% 10 нМ 3H -cAMP и варьирующие количества ингибиторов. После 1 ч инкубации реакции завершали путем добавления 15 мкл гранул SPA из силиката иттрия (Amersham) при концентрации 8 мг/мл. Обеспечивали осаждение гранул в течение 1 ч в темноте перед подсчетом планшетов на устройстве для подсчета Wallac 1450 Microbeta.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где Y представляет собой N или CH;

R_1 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C_2 - C_8 -алкила, насыщенного моноциклического C_3 - C_8 -циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила, все из которых могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, гидроксигруппы, циано- и метоксигруппы;

R_2 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C_1 - C_8 -алкила, фенила, бензо[1,3]диоксола и насыщенного моноциклического C_3 - C_8 -циклоалкила; или

R_2 представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила и метоксигруппы; или

R_2 представляет собой пиридин, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -алкокси-, C_1 - C_3 -фторалкокси-, C_3 - C_4 -циклоалкокси- и C_4 - C_5 -метилциклоалкоксигруппы; или

R_3 выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C_1 - C_3 -алкила и насыщенного моноциклического C_3 - C_8 -циклоалкила, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, C_1 - C_3 -алкоксигруппы, фенила, ди(C_1 - C_3)алкиламина и оксетана, или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по 1, где Y представляет собой N.

3. Соединение по 1, где Y представляет собой CH.

4. Соединение по любому одному из пп.1-3, где R_1 представляет собой линейный или разветвленный C_2 - C_8 -алкил или насыщенный моноциклический C_3 - C_8 -циклоалкил, такой как циклопропил.

5. Соединение по любому одному из пп.1-3, где R_1 выбран из оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропиранила.

6. Соединение по любому одному из пп.1-5, где R_2 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из метила, метоксигруппы, фтора или хлора; или где R_2 представляет собой пиридин, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из метила, метоксигруппы, фтора и хлора.

7. Соединение по любому одному из пп.1-5, где R_2 представляет собой насыщенный моноциклический C_3 - C_8 -циклоалкил.

8. Соединение по любому одному из пп.1-7, где R_3 представляет собой C_1 - C_3 -алкил, такой как метил.

9. Соединение по любому одному из пп.1-7, где R_3 представляет собой метил, замещенный фени-

лом.

10. Соединение по любому одному из пп.1-7, где R₃ представляет собой метил, замещенный метоксигруппой или оксетаном.

11. Соединение по п.1, где

Y представляет собой N или CH;

R₁ выбран из группы, состоящей из линейного или разветвленного C₂-C₈-алкила, насыщенного моноциклического C₃-C₈-циклоалкила, оксетанила, тетрагидрофуранила и тетрагидропирианила, все из которых могут быть замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, фтора, гидроксигруппы, циано- и метоксигруппы;

R₂ выбран из группы, состоящей из фенила, бензо[1,3]диоксола и насыщенного моноциклического C₃-C₈-циклоалкила; или

R₂ представляет собой фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкоксигруппы; или

R₂ представляет собой пиридил, замещенный заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃-алкила и C₁-C₃-алкокси-, C₁-C₃-фторалкокси-, C₃-C₄-циклоалкокси- и C₄-C₅-метилциклоалкоксигруппы;

R₃ представляет собой C₁-C₃-алкил, такой как метил, каждый из которых может быть необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, C₁-C₃-алкоксигруппы, фенила и оксетана.

12. Соединение по п.1, где соединение выбрано из группы, в которую входят

6-бензил-5-(циклогексилметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4(5Н)-он;

5-(циклогексилметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-пропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-(циклогексилметил)-6-метил-1-пропилпиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

6-этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

6-(метоксиметил)-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

6-изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-(оксетан-3-илметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он;

5-[(3-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(2-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-бензил-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(3-хлорфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-фторфенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

6-метил-5-(п-толилметил)-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(1,3-бензодиоксол-5-илметил)-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(6-метокси-3-пиридил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-4-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-пропил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

1-изопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидрофуран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

1-циклопропил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилпиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

1-этил-5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-тетрагидропиран-3-ил-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(2S,3R)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-[(2R,3R)-2-метилтетрагидрофуран-3-ил]пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-[(4-метоксифенил)метил]-6-метил-1-(оксетан-3-ил)пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он;

5-(4-метоксибензил)-6-метил-1-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[4,3-с]пиридин-4-он,

или его таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

13. Применение соединения или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли по любому одному из пп.1-12 для ингибирования PDE1.

14. Фармацевтическая композиция для лечения нейродегенеративного расстройства или психического расстройства, содержащая терапевтически эффективное количество соединения или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-12 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и формообразующих.

15. Применение соединения или его таутомера или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-12 для лечения нейродегенеративного расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и болезни Гентингтона, или для лечения психического расстройства, такого как синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), депрессия, тревожное состояние, нарколепсия, нарушение когнитивных функций и нарушение когнитивных функций, ассоциированное с шизофренией (CIAS), или синдром беспокойных ног.

