

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202091787 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.11.06(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2019.01.17(54) ТРИАЗОЛ-, ИМИДАЗОЛ- И ПИРРОЛ-КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИПЕРАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ mGlu<sub>5</sub> РЕЦЕПТОРОВ

(31) 62/622,379

(72) Изобретатель:

(32) 2018.01.26

Грациани Давиде, Рива Карло,  
Менегон Серджо, Таццари Валерио  
(IT)

(33) US

(86) PCT/EP2019/051134

(87) WO 2019/145214 2019.08.01

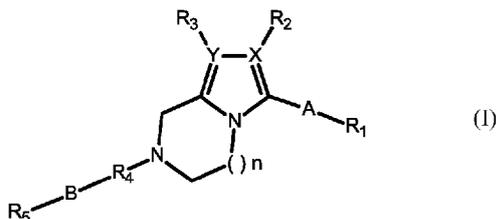
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

РЕКОРДАТИ ИНДУСТРИА  
КИМИКА Э ФАРМАСЕУТИКА С.П.А  
(IT)

(57) Раскрыты триазол-, имидазол- и пиррол-конденсированные пиперазиновые производные и их применение в качестве аллостерических модуляторов активности mGlu<sub>5</sub> рецептора, фармацевтические композиции, включающие такие соединения, и способы лечения с их использованием. Соединения по изобретению можно использовать для лечения и/или профилактики неврологических и психических расстройств, связанных с нарушением глутаматергической передачи сигналов, таких как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или когнитивные нарушения или других патологий, которые могут быть прямо или косвенно связаны с нарушением глутаматергической передачи сигналов, т.е. расстройств, которые можно лечить путем положительной аллостерической модуляции (PAM) или отрицательной аллостерической модуляции (NAM) mGlu<sub>5</sub>.



A1

202091787

202091787

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-564324EA/042

### ТРИАЗОЛ-, ИМИДАЗОЛ- И ПИРРОЛ-КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИПЕРАЗИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ mGlu<sub>5</sub> РЕЦЕПТОРОВ

#### Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к триазол-, имидазол- и пиррол-конденсированным пиперазиновым производным и их применению в качестве аллостерических модуляторов активности mGlu<sub>5</sub> рецептора, фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, и способам лечения с их использованием. Соединения по изобретению можно использовать для лечения и/или профилактики неврологических и психических расстройств, связанных с нарушением глутаматергической передачи сигналов, таких как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или когнитивные нарушения, или других патологий, которые могут быть прямо или косвенно связаны с нарушением глутаматергической передачи сигналов, т.е. расстройств, которые лечатся положительной аллостерической модуляцией (PAM) или отрицательной аллостерической модуляцией (NAM) mGluR<sub>5</sub>.

Глутамат является основной возбуждающей аминокислотой в центральной нервной системе млекопитающих, проявляющей свои эффекты как на ионотропные, так и на метаботропные глутаматные рецепторы. Было показано, что нейротрансмиссия, опосредованная глутаматом, является критической во многих физиологических процессах, таких как синаптическая пластичность, долговременная потенция, связанная с обучением памятью, а также сенсорное восприятие (Riedel et al., *Behav. Brain Res.* (2003), Vol.140, pp.1-47, *Rose et al. J. Neurosci.*, November 8, 2006 • 26(45):11582-11587). Кроме того, было продемонстрировано, что дисбаланс нейротрансмиссии глутамата играет критическую роль в патофизиологии различных неврологических и психических заболеваний.

Возбуждающая нейротрансмиссия глутамата опосредуется по меньшей мере двумя различными классами рецепторов: ионотропными глутаматными рецепторами, такими как рецептор N-метил-D-аспартата (NMDA), рецептор  $\alpha$ -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) или каинитовый рецептор; и метаботропными глутаматными рецепторами (mGluR). Ионотропные рецепторы представляют собой лиганд-управляемые ионные каналы и считаются ответственными за регулирование быстрой нейрональной передачи между двумя нейронами. Метаботропные глутаматные рецепторы представляют собой сопряженные с G-белком рецепторы (GPCR), которые предположительно опосредуют не только синаптическую передачу, но также регулируют степень высвобождения нейротрансмиттеров, а также активацию постсинаптических рецепторов. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs) принадлежат к семейству C (также известному как семейство 3) сопряженных с G-белком рецепторов (GPCR). Они характеризуются семью  $\alpha$ -спиральными трансмембранными (7TM) доменами,

соединенными через богатую цистеином область с большим двудольным внеклеточным аминоконцевым доменом, с которым связывается глутаматный лиганд. Семейство mGluR включает восемь известных типов рецепторов mGluR (обозначенных как mGluR1 - mGluR8). Некоторые типы рецепторов экспрессируются как специфические варианты сплайсинга, например, mGluR5a и mGluR5b или mGluR8a, mGluR8b и mGluR8c. Это суперсемейство далее подразделяется на три группы (группы I, II и III) на основе гомологии аминокислот, а также внутриклеточных сигнальных каскадов, которые они регулируют (Schoepp et al., *Neuropharma*, (1999), Vol,38, pp.1431-1476), и фармакологического профиля. Рецепторы группы I (mGluR1 и mGluR5) связываются с  $G_{\alpha q}$ , процесс, который приводит к стимуляции фосфолипазы C и увеличению уровней внутриклеточного кальция и инозитолфосфата. Рецепторы группы II (mGluR2 и mGluR3) и рецепторы группы III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8) связываются с  $G_{\alpha i}$ , что приводит к снижению уровней циклического аденозинмонофосфата (сАМФ). В то время как рецепторы группы I преимущественно расположены постсинаптически и обычно усиливают постсинаптическую передачу сигналов, рецепторы группы II и III расположены пресинаптически и обычно оказывают ингибирующее действие на высвобождение нейромедиаторов.

Нарушение регуляции глутаматергической нейротрансмиссии, например, из-за измененного высвобождения глутамата или активации постсинаптического рецептора, было продемонстрировано при различных неврологических, а также психических расстройствах. Гипофункция рецептора NMDA не только была продемонстрирована у пациентов с болезнью Альцгеймера, но и все чаще рассматривается как предполагаемая причина шизофрении (Farber et al., *Prog. Brain Res.*, (1998), Vol,116, pp.421-437, Coyle et al., *Cell. and Mol. Neurobiol.*, (2006), Vol,26, pp.365-384). Это подтверждается клиническими исследованиями, показывающими, что антагонисты рецептора NMDA вызывают симптомы, неотличимые от симптомов, которыми страдают пациенты с шизофренией (Javitt et al., *Am J. Psychiatry*, (1991), Vol,148, pp. 1301-1308; Meltzer NY, *Biol. Psychiatry*, (1999), Vol,46(10), pp.1321-1327). Следовательно, подходы, которые могут усиливать или нормализовать передачу сигналов рецептора NMDA, имеют потенциал для лечения неврологических и психических расстройств.

Было продемонстрировано, что mGluR<sub>5</sub>, кодируемый геном GRM5, экспрессируется в центральной нервной системе (ЦНС), главным образом в коре головного мозга, гиппокампе, прилежащем ядре и дорсальной части стриатума. Эти области мозга, как известно, участвуют в формировании памяти и когнитивных функциях, а также в эмоциональной реакции. Было показано, что mGluR<sub>5</sub> локализуется постсинаптически, рядом с постсинаптическим уплотнением (Lujan et al., *Eur. J. Neurosci.* (1996), Vol,8, pp.1488-1500). Также было продемонстрировано функциональное взаимодействие между mGluR<sub>5</sub> и рецептором NMDA, где активация mGluR<sub>5</sub> потенцирует состояние активации рецептора NMDA (Mannaioni et al., *NeuroSci.*, (2001), Vol,21, pp.5925-5924, Rosenbrock et al., *Eur. J. Pharma.*, (2010), Vol,639, pp.40-46). Кроме того,

активация mGluR<sub>5</sub> была продемонстрирована на доклинических моделях *in vivo* для устранения когнитивных нарушений, а также психического нарушения, индуцированного антагонистами рецептора NMDA (Chan et al., *Psychopharma.* (2008), Vol,198, pp.141-148). Следовательно, активация mGluR<sub>5</sub> и, таким образом, потенцирование или нормализация передачи сигналов рецептора NMDA, является потенциальным механизмом для лечения психических и неврологических расстройств.

Большинство агонистов mGluR<sub>5</sub> связываются с ортостерическим сайтом связывания глутамата. Поскольку сайт связывания глутамата между членами семейства mGluR является высококонсервативным, было сложно разработать селективные агонисты mGlu<sub>5</sub>, которые имеют приемлемое проникновение в ЦНС и демонстрируют активность *in vivo*.

Альтернативный подход к достижению селективности между членами семейства mGluR заключается в разработке соединений, которые связываются с аллостерическим сайтом, который не является столь высококонсервативным между членами семейства. Эти аллостерические связывающие соединения не будут мешать естественному связыванию глутамата и передаче сигналов, но модулируют состояние активации рецептора. Аллостерические лиганды, которые обладают агонистической или обратной агонистической активностью в отсутствие ортостерических лигандов, называются аллостерическими агонистами или антагонистами, соответственно. Аллостерические лиганды, не обладающие эффектом в отсутствие ортостерических лигандов, называются модуляторами (отрицательными или положительными).

Положительные аллостерические модуляторы mGluR<sub>5</sub> были недавно идентифицированы (O'Brien et al., *Mol. Pharma.* (2003), Vol,64, pp.731-740, Lindsley et al., *J. Med. Chem.* (2004), Vol,47, pp.5825-5828), где было определено, что эти соединения усиливают активность mGluR<sub>5</sub> в присутствии связанного глутамата. В отсутствие связанного глутамата положительные модуляторы mGlu<sub>5</sub> не демонстрируют никакой собственной активности.

Следовательно, эти соединения усиливают естественную передачу сигналов mGluR<sub>5</sub> в отличие от агонистов, которые активируют рецептор постоянным неестественным образом. Таким образом, положительные аллостерические модуляторы mGluR<sub>5</sub> представляют собой подход к потенцированию передачи сигналов mGluR<sub>5</sub>, что, в свою очередь, потенцирует и нормализует гипофункцию рецептора NMDA, обнаруживаемую при неврологических и психических расстройствах. Отрицательные аллостерические модуляторы mGluR<sub>5</sub> полезны для подавления передачи сигналов mGluR<sub>5</sub>, что, в свою очередь, снижает и нормализует гиперфункцию рецептора NMDA, обнаруживаемую при некоторых неврологических, психических расстройствах и более общих расстройствах ЦНС. Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, метаботропные глутаматные рецепторы, включая mGluR<sub>5</sub>, вовлечены в широкий спектр биологических функций, что указывает на потенциальную роль рецептора mGluR<sub>5</sub> в различных патологических процессах у млекопитающих. Лиганды метаботропных

глутаматных рецепторов можно использовать для лечения или профилактики острых и/или хронических неврологических и/или психических расстройств, связанных с нарушением глутаматергической передачи сигналов, таких как психоз, шизофрения, связанное с возрастом снижение когнитивных функций и подобные. Кроме того, не желая ограничиваться конкретной теорией, все больше данных указывает на то, что рецепторы mGlu играют важную роль в долговременных изменениях синаптической трансмиссии, а исследования синаптической пластичности у мышей с нокаутом FMR1 выявили связь между фенотипом ломкой X-хромосомы и передачей сигналов mGluR. Оба типа аллостерического модулятора также могут быть связаны с некоторыми редкими заболеваниями, например без каких-либо ограничений, синдромом ломкой X-хромосомы, синдромом Ретта, синдромом Фелан-МакДермида или туберозным склерозом.

Идентификация низкомолекулярных агонистов mGluR, которые связываются в ортостерическом сайте, значительно расширила понимание роли, которую играют эти рецепторы, и их соответствующей связи с заболеванием. Поскольку большинство этих агонистов были разработаны как аналоги глутамата, они обычно не обладают желаемыми характеристиками для лекарственных средств, нацеленных на mGluR, такими как пероральная биодоступность и/или распределение в центральную нервную систему (ЦНС). Более того, из-за высококонсервативной природы сайта связывания глутамата большинство ортостерических агонистов страдает недостаточной селективностью среди различных mGluR.

Сайты аллостерического связывания топографически отличаются от сайта связывания эндогенного лиганда (ортостерического). Совместное занятие рецептора эндогенным лигандом и аллостерическим модулятором на обоих сайтах может привести к разным результатам. Аллостерические лиганды, усиливающие эффект эндогенного лиганда (положительная кооперативность), определены как “положительные аллостерические модуляторы” (PAM), в то время как аллостерические лиганды, уменьшающие или блокирующие эффект эндогенного лиганда (отрицательная кооперативность), определены как отрицательные аллостерические модуляторы (NAM). (Christopoulos A, *Advances in G protein-coupled receptor allostery: from function to structure*, *Mol Pharmacol.* 2014; 86 (5):463-78.).

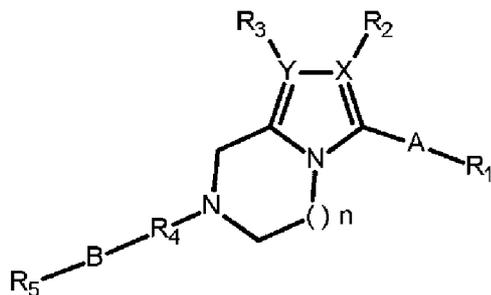
Таким образом, как PAM, так и NAM являются привлекательным механизмом для модуляции соответствующих физиологических ответов рецепторов.

К сожалению, не хватает избирательных положительных аллостерических модуляторов рецептора mGluR5. Кроме того, обычные модуляторы рецептора mGluR5 типично не обладают удовлетворительной растворимостью в воде и демонстрируют плохую пероральную биодоступность. Следовательно, остается потребность в способах и композициях, которые преодолевают эти недостатки и которые эффективно обеспечивают селективные положительные, но также и отрицательные аллостерические модуляторы для рецептора mGluR<sub>5</sub>.

### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение обеспечивает соединение, имеющее общую формулу I:

(I)



или его энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль, где:

R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу или необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу или необязательно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> линейную или разветвленную алкильную группу;

и

A представляет собой тройную связь, двойную связь, необязательно замещенную галогеновой группой, или представляет собой пяти- или шестиатомную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, S, O, или представляет собой алкильную цепь (C<sub>1-4</sub>) или алкильную цепь, замещенную одним-тремя гетероатомами, выбранными из N, S, O;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> каждый независимо представляет собой ноль, водород, алкильную группу или атом фтора, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> связаны друг с другом с образованием конденсированного гетероциклического кольца, содержащего от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, S, O;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

R<sub>4</sub> представляет собой карбонильную или тиокарбонильную или сульфонильную группу, или связь или ноль;

B представляет собой кислород или серу, или азот, где азот необязательно замещен C<sub>1-5</sub> алкилом или алкокси, таким как метокси, или связь или ноль;

R<sub>5</sub> представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, или необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу или необязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> алкильную группу.

Вышеуказанные необязательные заместители независимо выбраны из атомов

галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, гидрокси, меркапто, нитро, циано, оксо, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонильной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилкарбонильной, сульфоамидной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфоамидной, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфоамидной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонильной и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилкарбонил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной групп, и из групп формул -NR\*R\*, -C(=O)-NR\*R\*, -A, -O-A, -C(=O)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-A, -NR\*\*A, -C(=O)-NR\*\*A, -NR\*\*C(=O)-A и -O-C(=O)-A, где каждый R\* независимо представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилкарбонильную, фенильную или бензильную группу, R\*\* представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную группу, q представляет собой целое число, имеющее значение от 1 до 6, и A представляет собой фенильную группу или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу; при этом каждая группа A обязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси, циано, нитро и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкила, предпочтительно, где необязательные заместители выбраны из групп, состоящих из атомов галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильных групп.

В предпочтительных вариантах осуществления A представляет собой тройную или двойную связь, обязательно замещенную галогеновой группой. R<sub>1</sub> предпочтительно представляет собой обязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу или обязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу или C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно, где гетероатом представляет собой N. X и Y, каждый независимо, предпочтительно представляют собой N или C. Наиболее предпочтительно n=1.

В предпочтительных вариантах осуществления R<sub>4</sub> представляет собой карбонильную группу или ноль; B представляет собой O, N, обязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкилом или алкокси, таким как метокси, или связь или ноль; и R<sub>5</sub> имеет значение, определенное выше.

В некоторых вариантах осуществления, если B представляет собой O, R<sub>5</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или обязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> алкильную группу. Если B представляет собой ноль, R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой обязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, обязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, обязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу или обязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу. Если B представляет собой N, обязательно замещенный C<sub>1-5</sub> алкилом или алкокси, таким как метокси, R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой обязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкильную группу.

В некоторых вариантах осуществления существует только один возможный n (= 1),



выбранных из N, O и S, A представляет собой тройную связь или оксиметиленовую или метиленокси группу, R<sub>4</sub> представляет собой CO группу, n имеет значение 1, X и Y представляют собой азот, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой ноль и B представляет собой ноль (связь).

В варианте осуществления изобретения R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> предпочтительно независимо выбраны из необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильной группы или необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O, S, A представляет собой тройную связь или оксиметиленовую или метиленокси группу, X и Y представляют собой азот, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой ноль, и B представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S.

В другом варианте осуществления изобретения R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> предпочтительно независимо выбраны из необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильной группы или необязательно замещенной моно-, би- или трициклической C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклической группы или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, X представляет собой углерод и Y представляет собой азот, R<sub>3</sub> представляет собой ноль и R<sub>2</sub> представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь или оксиметиленовую или метиленокси группу, и B представляет собой ноль (связь).

В следующем варианте осуществления изобретения R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> предпочтительно независимо выбраны из необязательно замещенной моноциклической арильной группы или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O, S, или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, X представляет собой углерод и Y представляет собой азот, R<sub>3</sub> представляет собой ноль и R<sub>2</sub> представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь оксиметиленовую или метиленокси группу, где R<sub>4</sub> представляет собой группу CO и B представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S.

В следующем варианте осуществления изобретения R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> предпочтительно независимо выбраны из необязательно замещенной моноциклической арильной группы или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, X представляет собой азот и Y представляет собой углерод, R<sub>2</sub> представляет собой ноль и R<sub>3</sub> представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь оксиметиленовую или метиленокси группу, где R<sub>4</sub> представляет собой группу CO и B представляет собой ноль (связь).

В следующем варианте осуществления изобретения R<sub>1</sub>, R<sub>5</sub> предпочтительно независимо выбраны из необязательно замещенной моноциклической арильной группы

или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O, S, или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, X представляет собой азот и Y представляет собой углерод, R<sub>2</sub> представляет собой ноль и R<sub>3</sub> представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь оксиметиленовую или метиленокси группу, где R<sub>4</sub> представляет собой группу CO и B представляет собой гетероатом, выбранный из N, O, S.

В следующем варианте осуществления изобретения A предпочтительно представляет собой алкилокси группу.

В следующем варианте осуществления изобретения A предпочтительно представляет собой гетероциклическое кольцо или двойную связь.

В следующем варианте осуществления изобретения R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> предпочтительно представляют собой атом водорода.

В следующем варианте осуществления изобретения R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> предпочтительно представляют собой необязательно замещенную C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкильную группу;

Например, когда R<sub>4</sub> представляет собой группу CO и R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную моно- или бициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой, без каких-либо ограничений, 2-фурильную, 3-метилфенильную, 3-хлорфенильную, 5-метил-2-фурильную, 3-фурильную, 2,5-диметил-3-фурильную, 4-морфолинильную, пиперидинильную, пирролидинильную группу.

Например, когда R<sub>4</sub> представляет собой группу CO, B представляет собой кислород и R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную моно- или бициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, n имеет значение 1 и R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой, без каких-либо ограничений, алкильную группу, необязательно замещенную, выбранную из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила, соединения предпочтительно являются отрицательными аллостерическими модуляторами.

Например, когда R<sub>4</sub> представляет собой группу CO, B представляет собой азот или N-алкил, выбранный из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила или метокси, и R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную моно- или бициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, n имеет значение 1 и R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой, без каких-либо ограничений, алкильную группу, необязательно замещенную, выбранную из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила, необязательно замещенных, соединения, предпочтительно являются отрицательными аллостерическими модуляторами.

Неограничивающим примером является 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиазин-7-карбоксамид. В этом соединении R<sub>1</sub> представляет собой 3-хлорфенил, B представляет собой этилированный азот и R<sub>5</sub>

представляет собой этильную группу, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой ноль, R<sub>4</sub> представляет собой карбонил, n имеет значение 1 и A представляет собой тройную связь.

Например, когда R<sub>4</sub> представляет собой группу CO, B представляет собой ноль и R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, n имеет значение 1 и R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой, без каких-либо ограничений, необязательно замещенную моноциклическую арильную группу или необязательно замещенную моноциклическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из группы N, O и S, соединения предпочтительно являются положительными аллостерическими модуляторами.

Неограничивающим примером является (3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пирозин-7-ил]метанон. В этом соединении R<sub>1</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой 3-хлорфенил, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> и B представляют собой ноль, R<sub>4</sub> представляет собой карбонил, n имеет значение 1 и A представляет собой тройную связь. Соединение дополнительно описано в Примере 8.

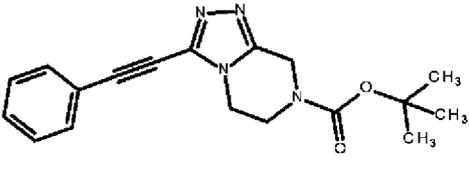
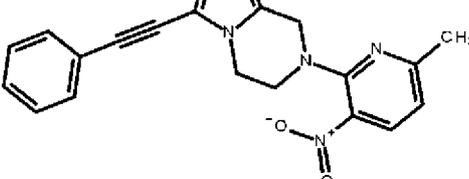
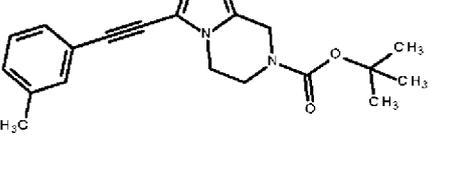
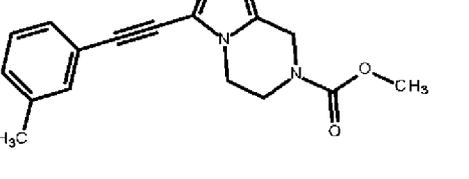
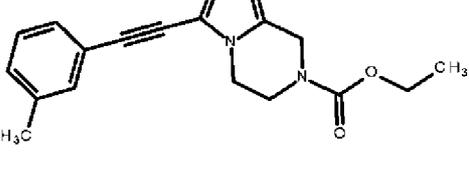
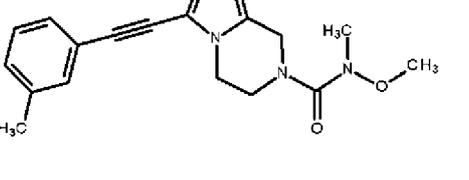
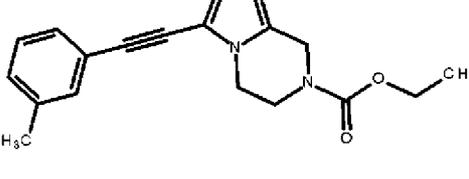
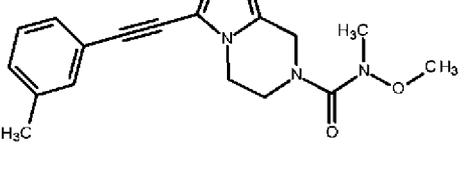
Например, когда X представляет собой азот и Y представляет собой углерод, R<sub>4</sub> представляет собой группу CO, B представляет собой ноль и R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, R<sub>5</sub> предпочтительно представляет собой, без каких-либо ограничений, необязательно замещенную моноциклическую арильную группу или необязательно замещенную моноциклическую гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, соединения предпочтительно являются положительными аллостерическими модуляторами.

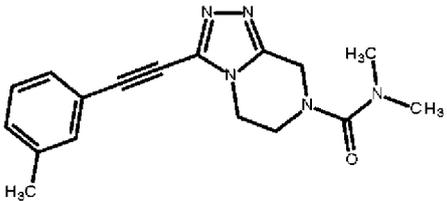
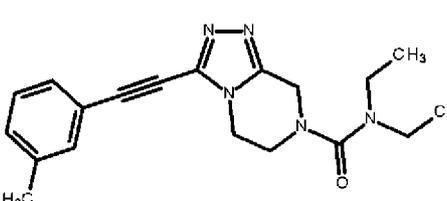
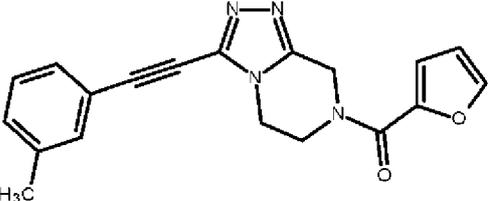
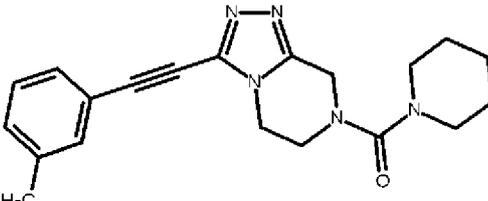
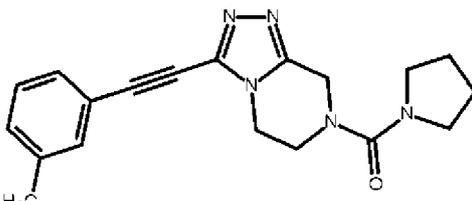
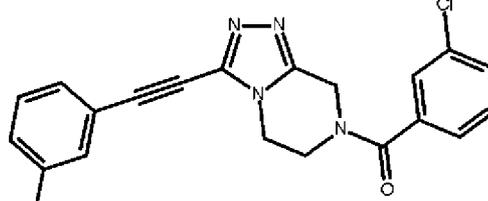
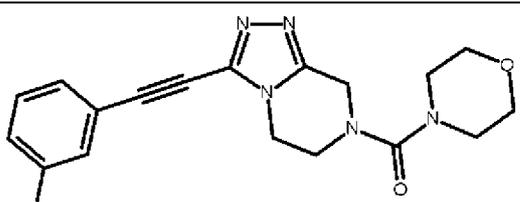
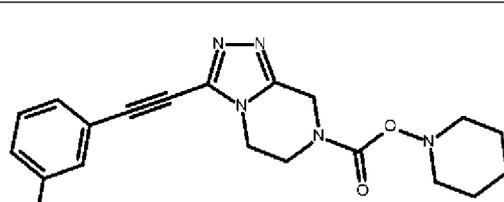
Неограничивающим примером является (3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-a]пирозин-7-ил]метанон. В этом соединении R<sub>1</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой 3-хлорфенил, A представляет собой тройную связь, B представляет собой ноль, R<sub>2</sub> представляет собой ноль и R<sub>3</sub> представляет собой водород, R<sub>4</sub> представляет собой карбонил и n имеет значение 1.

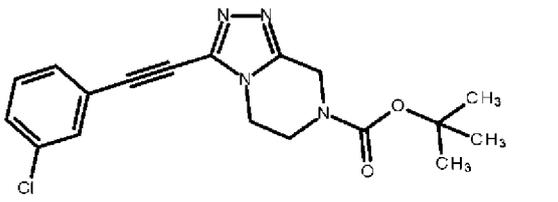
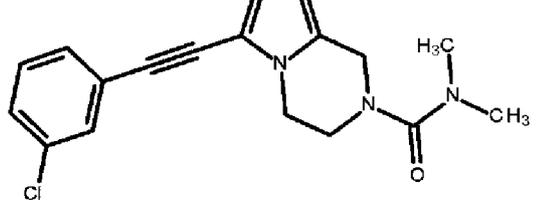
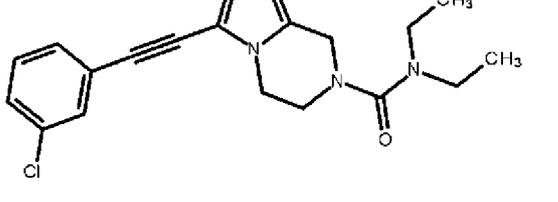
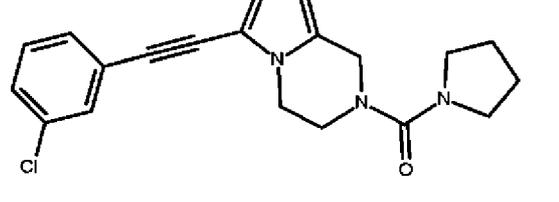
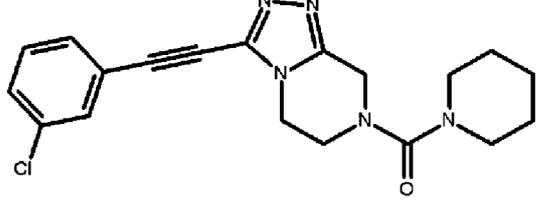
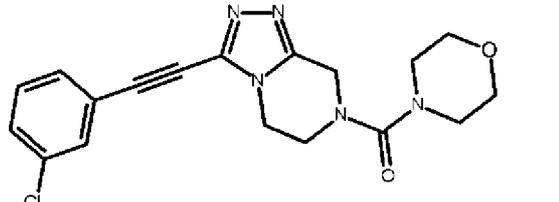
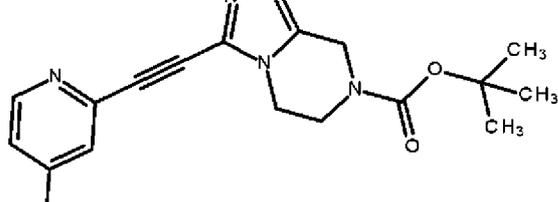
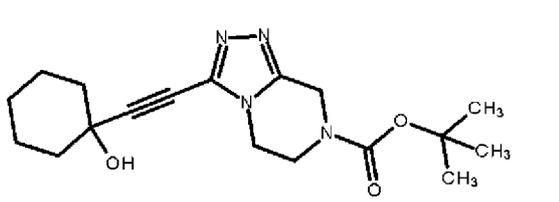
В варианте осуществления изобретения обеспечивается соединение или энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемая соль в соответствии с общей формулой I, выбранное из соединений, представленных в Таблице 1 ниже:

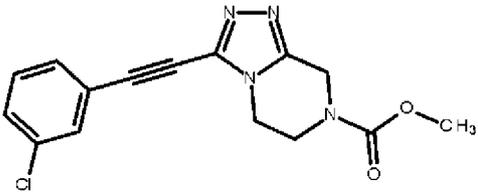
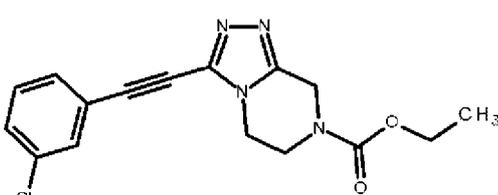
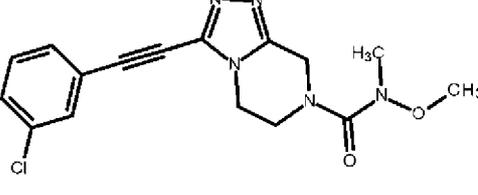
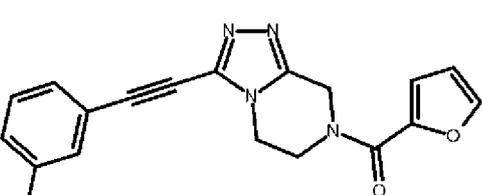
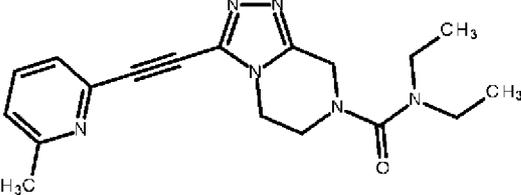
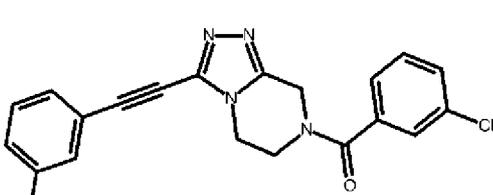
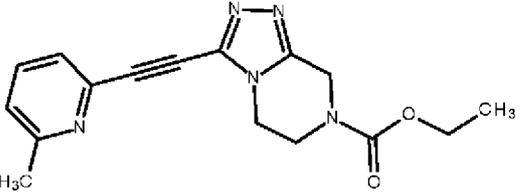
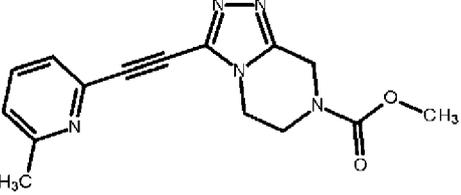
Таблица 1

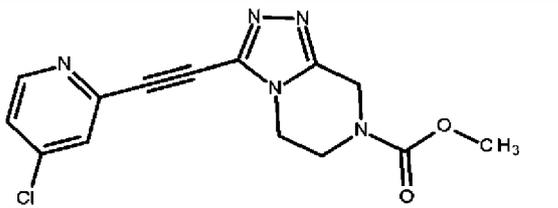
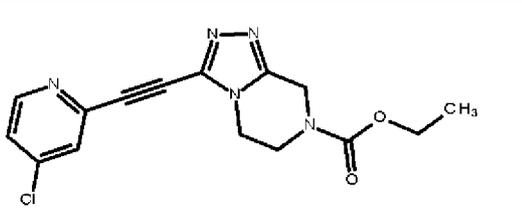
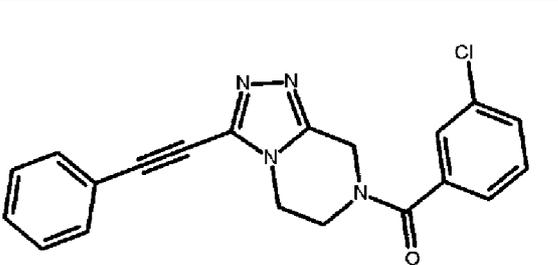
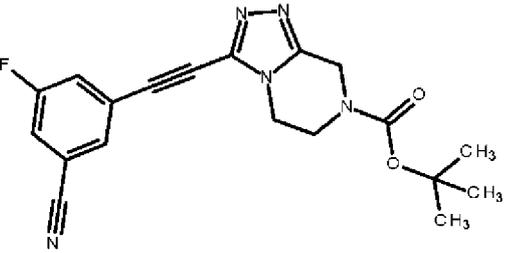
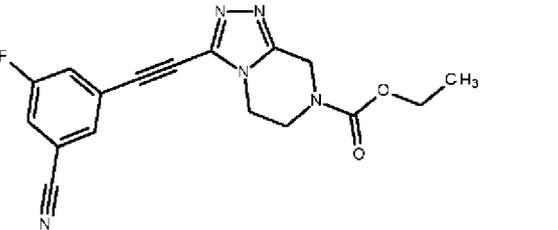
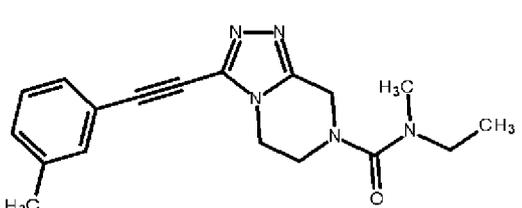
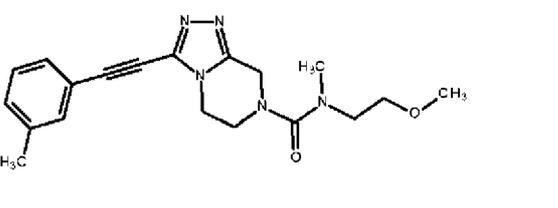
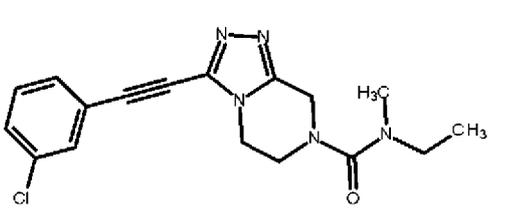
---

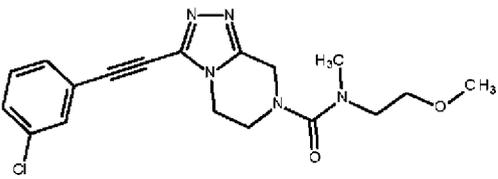
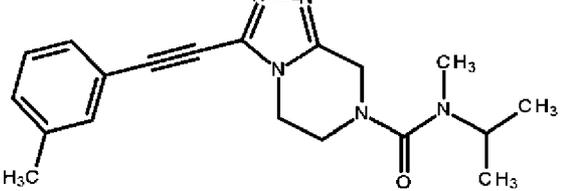
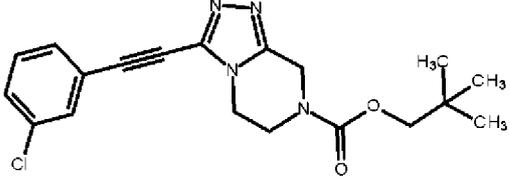
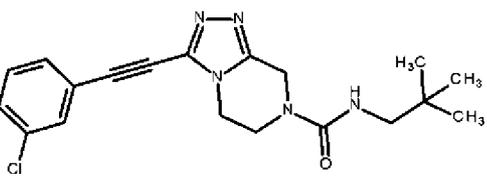
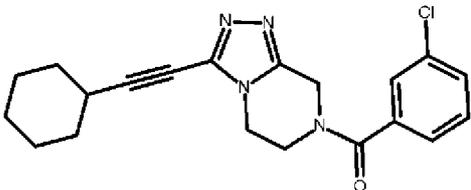
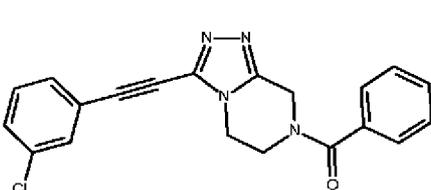
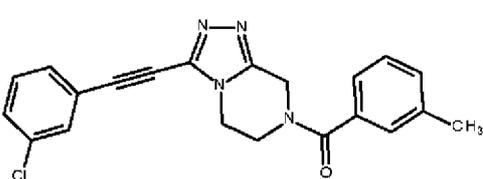
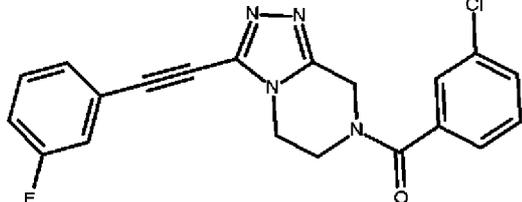
 <p>трет-бутил 3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>7-(6-метил-3-нитро-2-пиридил)-3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>метил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>

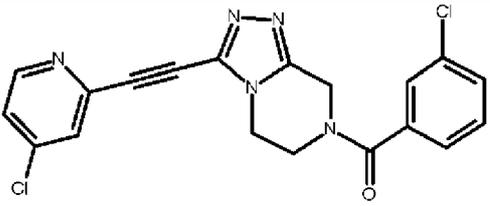
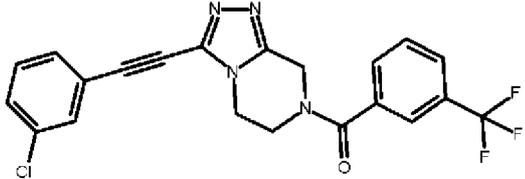
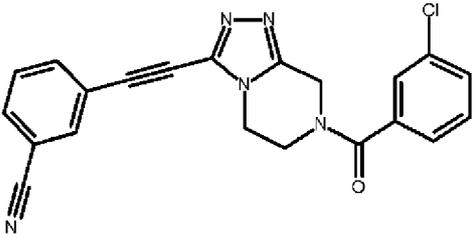
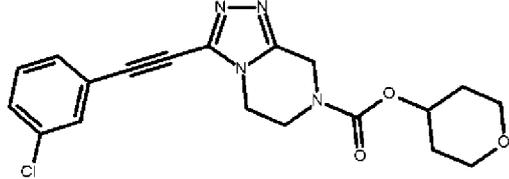
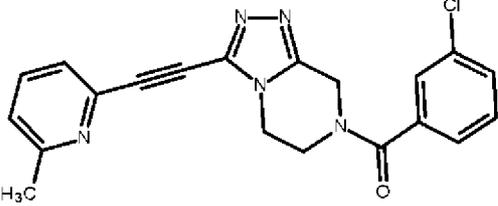
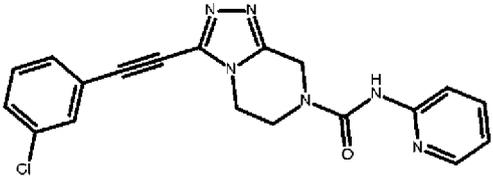
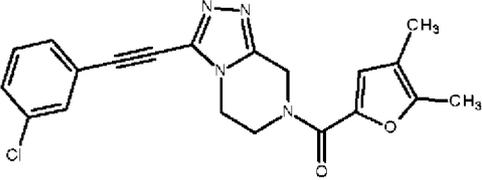
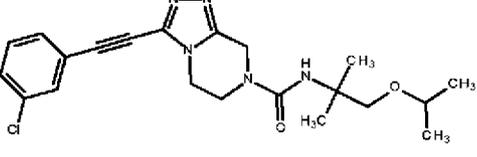
 <p>N, N-диметил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>N, N-диэтил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>2-фурил-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>	 <p>([3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]-(1-пиперидил)метанон</p>
 <p>[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>
 <p>морфолино-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>	 <p>1-пиперидил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>

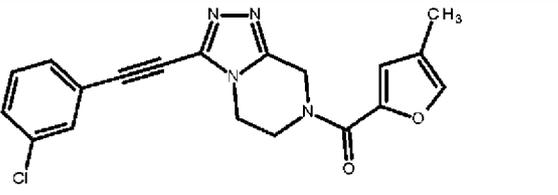
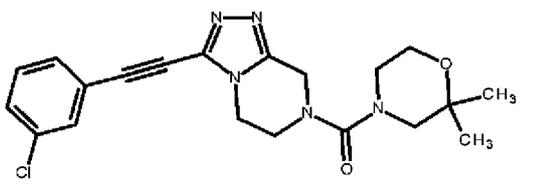
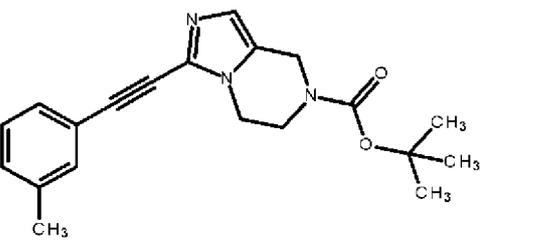
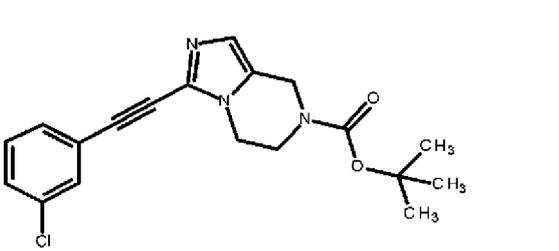
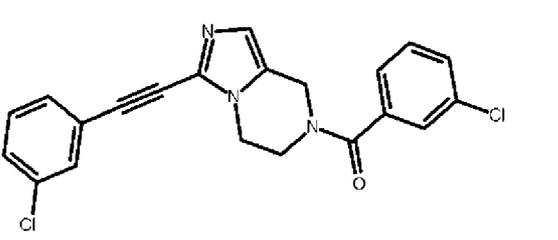
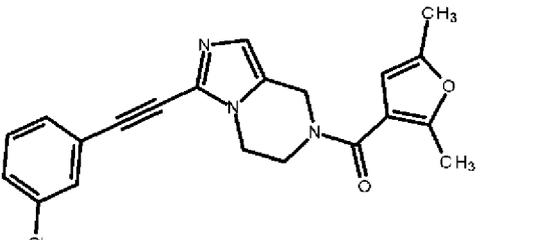
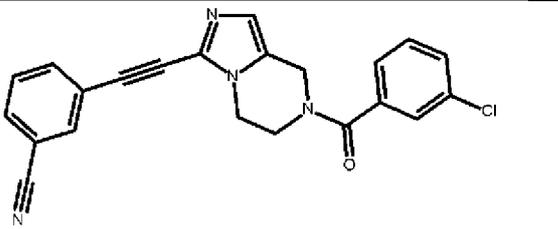
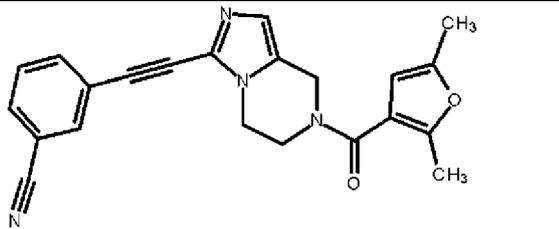
 <p>трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диметил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(1-пиперидил)метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-морфолино-метанон</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(1-гидроксициклогексил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>

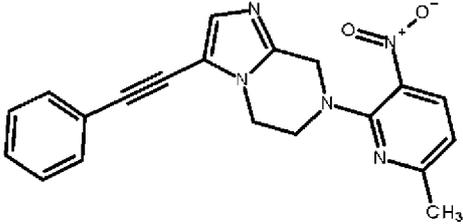
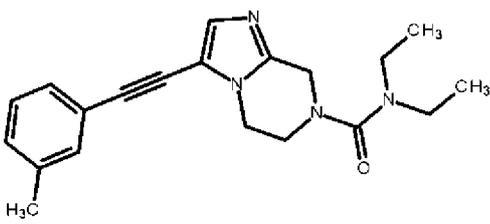
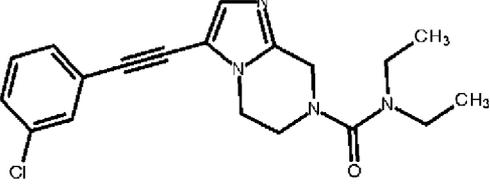
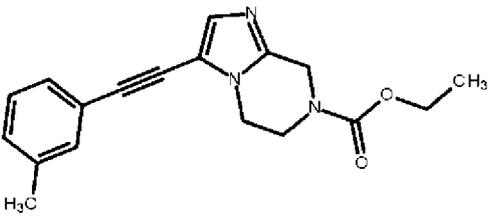
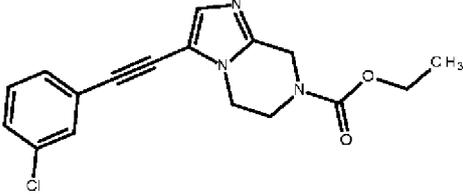
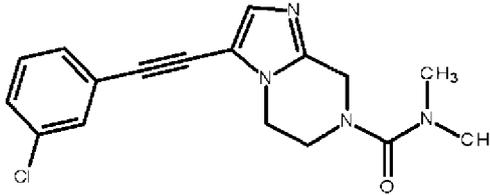
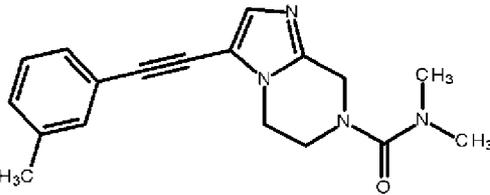
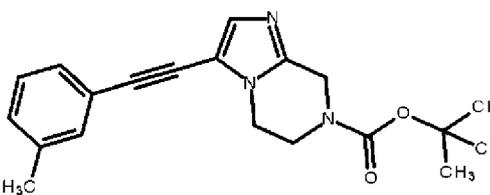
 <p>метил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>этил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-метокси-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(2-фурил)метанон</p>
 <p>N,N-диэтил-3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>
 <p>этил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>метил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>

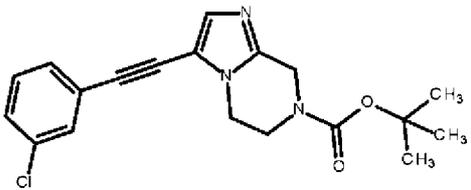
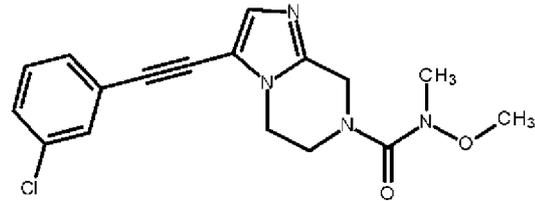
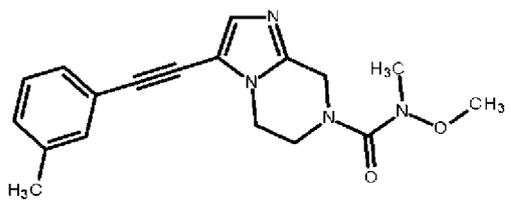
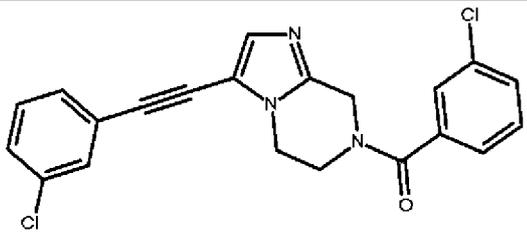
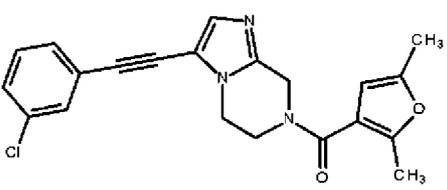
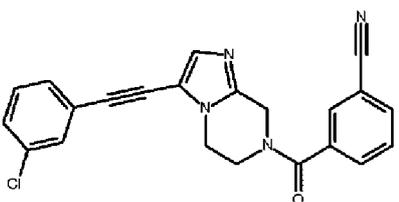
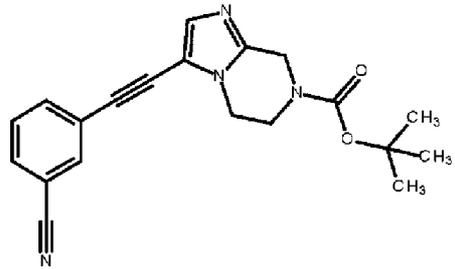
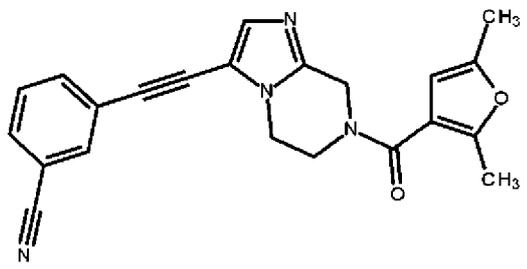
 <p>метил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>этил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(3-циано-5-фторфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(3-циано-5-фтор-фенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-этил-N-метил-3-[2-(m-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>N-(2-метоксиэтил)-N-метил-3-[2-(m-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-этил-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>

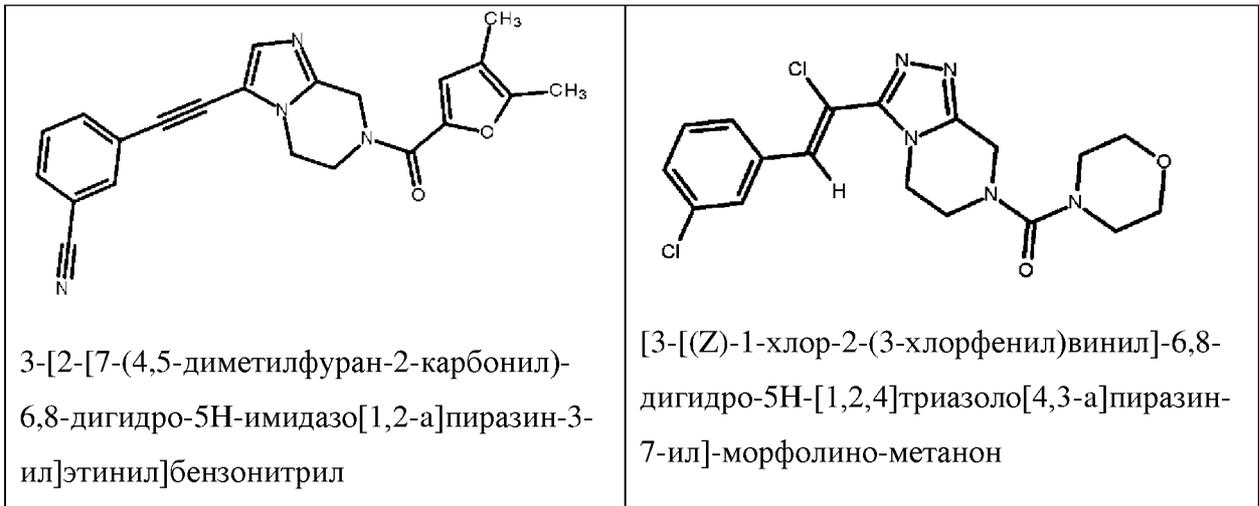
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>N-isопропил-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>2,2-диметилпропил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2,2-диметилпропил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-(2-циклогексилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-фенил-метанон</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(м-толил)метанон</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-фторфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>

 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-[3-(трифторметил)фенил]метанон</p>
 <p>3-[2-[7-(3-хлорбензоил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>	 <p>тетрагидропиран-4-ил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-пиридил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]- (4,5-диметил-2-фурил)метанон</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-изопропокси-1,1-диметил-этил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>

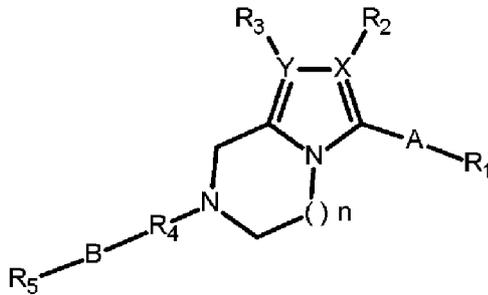
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(4-метил-2-фурил)метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил]-(2,5-диметил-3-фурил)метанон</p>
 <p>3-[2-[7-(3-хлорбензоил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>	 <p>3-[2-[7-(2,5-диметилфуран-3-карбонил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>

 <p>7-(6-метил-3-нитро-2-пиридил)-3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин</p>	 <p>N, N-диэтил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диметил-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>N, N-диметил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>

 <p>трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-метокси-N-метил-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил]метанон</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил]-(2,5-диметил-3-фурил)метанон</p>	 <p>3-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбонил]бензонитрил</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(3-цианофенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-[7-(2,5-диметилфуран-3-карбонил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>

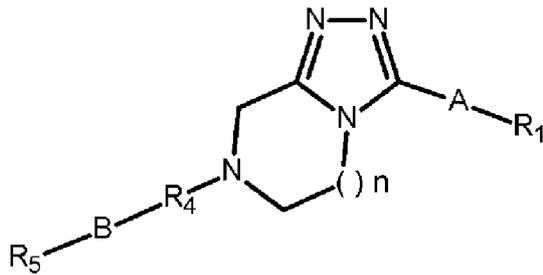


В следующем варианте осуществления изобретения предпочтительно обеспечивается фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы I,



(I)

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, где n, R<sub>1</sub> - R<sub>6</sub>, A, и B имеют значения, описанные для них выше; и, в более конкретном варианте осуществления, предпочтительно обеспечивается соединение формулы IA:



(IA)

или его энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении и/или профилактике неврологического расстройства, психотического расстройства, боли или психического расстройства, связанных с нарушением глутаматергической передачи сигналов.

В варианте осуществления изобретения соединение в соответствии с формулой I или IA применяют в лечении и/или профилактике неврологического расстройства, психотического расстройства или психического расстройства, связанных с нарушением

глутаматергической передачи сигналов, включая, без каких-либо ограничений, для положительных аллостерических модуляторов mGlu<sub>5</sub>: синдром Ретта, синдром Фелан-МакДермида, психоз, шизофрению, когнитивные расстройства при аутизме, туберозный склероз, когнитивные расстройства, деменцию при болезни Альцгеймера, а для mGlu<sub>5</sub> отрицательных аллостерических модуляторов: зависимость, большое депрессивное расстройство, тревожность, эпилепсию, синдром ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальное рефлюксное заболевание (GERD), злоупотребление психоактивными веществами и зависимость, болезнь Паркинсона и леводопа-индуцированную дискинезию, недержание мочи, синдром раздраженного кишечника (IBS) и боль.

Предпочтительно неврологическое расстройство, психотическое расстройство или психическое расстройство, связанное с нарушением глутаматергической передачи сигналов, представляет собой шизофрению, шизоаффективное расстройство, вызванное психоактивными веществами психотическое расстройство, возрастные нарушения способности к обучению и памяти или потерю таких способностей, постинсультную деменцию, дефицит концентрации, легкие когнитивные нарушения, когнитивную дисфункцию при болезни Альцгеймера, когнитивную дисфункцию при шизофрении, снижение когнитивных функций, деменцию или когнитивные нарушения.

Более предпочтительно, расстройство представляет собой синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, синдром Фелан-МакДермида или туберозный склероз.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

### **Используемые термины и определения**

Если не указано иное, в настоящем описании и формуле изобретения применимы следующие определения. Эти определения применяются независимо от того, используется ли термин сам по себе или в сочетании с другими терминами. Например, определение “алкил” применяется не только к алкильным группам как таковым, но также к алкильным частям алкокси, алкиламино, алкилтио или алкилкарбонильных групп и т.д. Кроме того, все диапазоны, описанные для химической группы, например “от 1 до 13 атомов углерода” или “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил”, включают все комбинации и субкомбинации диапазонов и конкретных количеств атомов углерода в них.

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

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

алкенильные группы содержат от 2 до 6 атомов углерода в цепи. “Низший алкенил” означает алкенильную группу, содержащую 2 до около 6 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Примеры подходящих алкенильных групп включают этенил, пропенил, изопрпенил, н-бутенил, 1-гексенил и 3-метилбут-2-енил.

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

“Моно-, би- или трициклическое гетероциклическое соединение” означает ароматическую или неароматическую насыщенную моно- би- или трициклическую кольцевую систему, содержащую от 2 до 14 кольцевых атомов углерода и содержащую от 1 до 5 кольцевых атомов, выбранных из N, O и S, отдельно или в комбинации. Би- и трициклические гетероциклические группы являются конденсированными в положениях 2 или 4 или соединены в одной точке через связь или гетероатомный линкер (O, S, NH или N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил)). “Моно- би- или трициклическое гетероциклическое соединение” может быть необязательно замещенным на кольце путем замены доступного водорода на кольце одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными. Атом азота или серы гетероциклической группы необязательно может быть окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S-диоксида. Примеры подходящих гетероциклических соединений включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, изоиндолил, акридинил и бензоизоксазолил, азиридилил, пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, морфолинил и тиоморфолинил.

Гетероциклические группы с ароматическими характеристиками могут называться гетероарилами или гетероароматическими группами. Примеры подходящих гетероароматических групп включают фуранил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазолил, пирролил, пиридил, пиримидил, пиридазинил, тиазолил, триазолил, тетразолил, тиенил, карбазолил, бензимидазолил, бензотиенил, бензофуранил, индолил, хинолинил, бензотриазолил, бензотиазолил, бензооксазолил, бензимидазолил, изохинолинил, изоиндолил, акридинил, бензоизоксазолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, 3-фенилпиридин, 3-циклогексилпиридин, 3-(пиридин-3-ил)морфолин, 3-фенилизоксазол и 2-(пиперидин-1-ил)пиримидин.

“Моно-, би- или трициклический арил” означает ароматическую

моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, включающую от 6 до 14 атомов углерода. Би- и трициклические арильные группы являются конденсированными в положениях 2 или 4 или соединены в одной точке через связь или гетероатомный линкер (O, S, NH или N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкил) (*например*, бифенил, 1-фенилнафтил). Арильная группа может быть необязательно замещенной на кольце одним или несколькими заместителями, предпочтительно 1-6 заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры подходящих арильных групп включают фенил и нафтил.

“Циклоалкил” означает моноциклическую или бициклическую углеродную кольцевую систему, содержащую от 3 до 14 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкил может быть необязательно замещенным на кольце путем замены доступного водорода на кольце одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными. Примеры подходящих моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Примеры подходящих полициклических циклоалкилов включают 1-декалинил, норборнил и адамантил.

“Циклоалкенил” имеет значение, соответствующее циклоалкилу, но с одной или двумя двойными связями внутри кольца (*например*, циклогексенил, циклогексадиен).

“Амины” представляют собой производные аммиака, в которых один или несколько атомов водорода заменены заместителем, таким как алкильная или арильная группа. Их можно соответственно назвать алкиламинами и ариламинами; амины, в которых оба типа заместителей присоединены к одному атому азота, могут быть названы алкилариламинами.

Амины можно разделить на четыре подкатегории. Первичные амины образуются, когда один из трех атомов водорода в аммиаке заменен алкильной или ароматической группой (N-алкиламино или N-ариламино, соответственно). Примеры подходящих первичных алкиламинов включают метиламин или этаноламин, или анилин (фениламин) в качестве примера ароматического амина. Вторичные амины имеют два органических заместителя (независимо алкильные или арильные группы), связанные с атомом азота вместе с одним водородом (или без водорода, если одна из связей заместителей является двойной). Примеры подходящих вторичных аминов включают диметиламин и метилэтиламин, тогда как примером ароматического амина может быть дифениламин. Такие соединения также могут быть указаны “N, N-диалкиламино”, “N, N-диариламино” или “N, N-алкилариламино” группы, в зависимости от природы заместителей. Вторичный амин, замещенный алкоксигруппой, как определено в настоящей заявке, может быть назван как “N-алкил-N-алкоксиамино” соединение, *например*. В третичных аминах, таких как триметиламин, все три атома водорода заменены органическими заместителями. Последняя подкатегория представляет собой циклические амины, которые являются либо вторичными, либо третичными аминами. Примеры подходящих циклических аминов включают 3-членный кольцевой азиридин и шестичленный кольцевой пиперидин. N-

метилпиперидин и N-фенилпиперидин являются подходящими примерами циклических третичных аминов.

“Амиды” представляют собой соединения с атомом азота, присоединенным к карбонильной группе, таким образом, имеющие структуру  $R-CO-NR'R''$ , при этом группы  $R'$  и  $R''$  независимо выбраны из алкила или ароматических групп, как определено в настоящей заявке. Например, когда  $R'$  представляет собой водород и  $R''$  представляет собой 3-пиридильную группу, полученный амид имеет 3-пиридиламино заместитель. Альтернативно, когда  $R'$  представляет собой водород и  $R''$  представляет собой циклопентильную группу, полученный амид имеет циклопентиламино заместитель.

“Галоген”, “галогенид” или “гало” означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными галогенами являются фтор, хлор или бром, а наиболее предпочтительными фтор и хлор.

Термин “ацил”, при использовании отдельно или в таком термине, как “ациламино”, обозначает радикал, образованный остатком после удаления гидроксила из органической кислоты. Термин “ациламино” относится к амино-радикалу, замещенному ацильной группой. Примером “ациламино” радикала является  $CH_3C(=O)-NH-$ , где амин может быть дополнительно замещен алкильными, арильными или аралкильными группами.

Звездочка может использоваться в родовых формулах или группах для обозначения связи, которая связана с исходной или составляющей ядро молекулой, как определено в настоящей заявке.

Термин “лечение” и т.п. в контексте настоящей заявки охватывает устранение или облегчение симптомов и/или маркеров mGluR5-опосредованных заболеваний или расстройств или предотвращение их ухудшения (стабилизацию) и, в более общем смысле, достижение желаемого физиологического или фармакологического эффекта. Термин “профилактика” и т.п. в контексте настоящей заявки охватывает ингибирование или замедление проявления симптомов таких заболеваний или расстройств или снижение (или усиление, в зависимости от случая) или устранение аномальных значений в их маркерах.

#### Стереохимия

Если специально не указано в описании и формуле изобретения, данная химическая формула или название должны охватывать таутомеры и все рацемические смеси и рацематы стерео, оптических и геометрических изомеров (например, энантиомеры, диастереомеры, +/-, R/S, E/Z изомеры и т.д.). Это включает смеси отдельных энантиомеров в различных пропорциях, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и сольваты, такие как гидраты, сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

#### Производные соединений по изобретению

Настоящее изобретение также охватывает соли, сольваты, гидраты, N-оксиды, пролекарства и активные метаболиты соединений формулы I.

Фраза “фармацевтически приемлемый” используется в настоящей заявке для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для использования в контакте с тканями человека и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск.

В контексте настоящей заявки термин “фармацевтически приемлемые соли” относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем получения его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают соли аммиака, L-аргинина, бетаина, бенетамина, бензатина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолamina (2,2'-иминобис(этанол)), диэтиламина, 2-(диэтиламино)-этанол, 2-аминоэтанол, этилендиамина, N-этил-глюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лизина, гидроксида магния, 4-(2-гидроксиэтил)-морфолина, пиперазина, гидроксида калия, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидина, гидроксида натрия, триэтанолamina (2,2',2''-нитрилотрис(этанол)), трометамина, гидроксида цинка, уксусной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламиновой кислоты, декановой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидрокси-этансульфоновой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, муравьиной кислоты, фумаровой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, глицина, гликолевой кислоты, гексановой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, лизина, малеиновой кислоты, (-)-L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, DL-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, галактаровой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, октановой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, памовой кислоты (эмбоновой кислоты), фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, (-)-L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себациновой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, дубильной кислоты, (+)-L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, p-толуолсульфоновой

кислоты и ундециленовой кислоты. Другие фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и подобные (см. *Pharmaceutical salts*, Berge, S. M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), Vol,66, pp.1-19).

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит щелочную или кислотную группу, обычными химическими методами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия форм свободной кислоты или свободного основания этих соединений с достаточным количеством подходящего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил или их смесь.

Соли других кислот, кроме указанных выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетатные соли), также составляют часть изобретения.

Как правило, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I легко можно получить, используя желаемую кислоту или основание, в зависимости от ситуации. Соль может осаждаться из раствора, и ее можно собирать путем фильтрации, или ее можно выделить выпариванием растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как хлористоводородная кислота, можно добавить к водной суспензии соединения формулы I и полученную смесь упаривать досуха (лиофилизировать) с получением кислотно-аддитивной соли в виде твердого вещества. Альтернативно, соединение формулы I можно растворить в подходящем растворителе, например спирте, таком как изопропанол, и можно добавить кислоту в том же растворителе или другом подходящем растворителе. Образовавшуюся кислотно-аддитивную соль затем можно получить путем непосредственного осаждения или путем добавления менее полярного растворителя, такого как диизопропиловый эфир или гексан, и выделить путем фильтрации.

Кислотно-аддитивные соли соединений формулы I можно получить контактированием формы свободного основания с достаточным количеством желаемой кислоты для получения соли обычным способом. Форму свободного основания можно восстановить контактированием солевой формы с основанием и выделением свободного основания обычным способом. Формы свободного основания несколько отличаются от соответствующих солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях, но в остальном соли эквивалентны их соответствующему свободному основанию для целей изобретения.

Также включены как полные, так и частичные соли, т.е. соли с 1, 2 или 3, предпочтительно 2 эквивалентами, основания на моль кислоты формулы I или соли с 1, 2 или 3 эквивалентами, предпочтительно 1 эквивалентом, кислоты на моль основания формулы I.

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли образуются с металлами или аминами, такими как щелочные и щелочноземельные металлы или органические

амины. Примерами металлов, используемых в качестве катионов, являются натрий, калий, магний, кальций и подобные. Примерами подходящих аминов являются N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, дициклогексиламин, этилендиамин, N-метилглюкамин и прокаин.

Основно-аддитивные соли указанных кислотных соединений получают контактированием формы свободной кислоты с достаточным количеством желаемого основания для получения соли обычным способом. Форму свободной кислоты можно восстановить контактированием солевой формы с кислотой и выделением свободной кислоты.

Соединения по изобретению могут иметь как основной, так и кислотный центр и, следовательно, могут быть в форме цвиттерионов или внутренних солей.

Как правило, фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I легко можно получить, используя желаемую кислоту или основание, в зависимости от ситуации. Соль может осаждаться из раствора, и ее можно собирать путем фильтрации, или ее можно выделить выпариванием растворителя. Например, водный раствор кислоты, такой как хлористоводородная кислота, можно добавить к водной суспензии соединения формулы I и полученную смесь упаривать досуха (лиофилизуют) с получением кислотно-аддитивной соли в виде твердого вещества. Альтернативно, соединение формулы I можно растворить в подходящем растворителе, например спирте, таком как изопропанол, и можно добавить кислоту в том же растворителе или другом подходящем растворителе. Образовавшуюся кислотно-аддитивную соль затем можно получить путем непосредственного осаждения или путем добавления менее полярного растворителя, такого как диизопропиловый эфир или гексан, и выделить путем фильтрации.

Специалистам в области органической химии будет понятно, что многие органические соединения могут образовывать комплексы с растворителями, в которых они вступают в реакцию или из которых они осаждаются или кристаллизуются. Эти комплексы известны как "сольваты". Например, комплекс с водой известен как "гидрат". Сольваты соединений по изобретению входят в объем изобретения. Соли соединения формулы I могут образовывать сольваты (например, гидраты), и изобретение также включает все такие сольваты. Значение слова "сольваты" хорошо известно специалистам в данной области как соединение, образованное взаимодействием растворителя и растворенного вещества (т.е. сольватацией). Способы получения сольватов хорошо известны в данной области (см., например, Brittain. *Polymorphism in Pharmaceutical solids*. Marcel Decker, New York, 1999.).

Настоящее изобретение также охватывает N-оксиды соединений формулы I. Термин "N-оксид" означает, что для гетероциклов, содержащих иным образом незамещенный  $sp^2$  N атом, N атом может нести ковалентно связанный атом O, то есть -N→O. Примеры таких N-оксид замещенных гетероциклов включают пиридил-N-оксиды, пиримидил-N-оксиды, пиазинил-N-оксиды и пиазоллил-N-оксиды.

Настоящее изобретение также охватывает пролекарства соединений формулы I, т.е.

соединения, которые высвобождают активное исходное лекарственное вещество формулы I *in vivo* при введении субъекту-млекопитающему. Пролекарство представляет собой фармакологически активное или, более типично, неактивное соединение, которое превращается в фармакологически активное вещество путем метаболической трансформации. Пролекарства соединения формулы I получают путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении формулы I, таким образом, чтобы модификации могли отщепляться *in vivo* с высвобождением исходного соединения. *In vivo*, пролекарство легко претерпевает химические изменения в физиологических условиях (например, под действием природного фермента(ферментов)), что приводит к высвобождению фармакологически активного вещества. Пролекарства включают соединения формулы I, где гидроксильная, амино или карбоксильная группа соединения формулы I связана с любой группой, которая может отщепляться *in vivo* с восстановлением свободной гидроксильной, амино или карбоксильной группы, соответственно. Примеры пролекарств включают сложные эфиры (например, ацетатные, формиатные и бензоатные производные) соединений формулы I или любое другое производное, которое при доведении до физиологического pH или под действием фермента превращается в активное исходное лекарственное вещество. Обычные процедуры выбора и получения подходящих пролекарственных производных описаны в известном уровне техники (см., например, Bundgaard. *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985).

Пролекарства можно вводить таким же образом и в эффективных количествах, как активный ингредиент, в который они превращаются, или они могут доставляться в форме резервуара, например трансдермального пластыря или другого резервуара, который приспособлен для того, чтобы обеспечить возможность (путем обеспечения фермента или другого подходящего реагента) преобразования пролекарства в активный ингредиент медленно с течением времени, и доставки активного ингредиента пациенту.

Настоящее изобретение также охватывает метаболиты. "Метаболит" соединения, раскрытого в настоящей заявке, представляет собой производное соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин "активный метаболит" относится к биологически активному производному соединения, которое образуется при метаболизме соединения. Термин "метаболизированный" относится к сумме процессов, посредством которых конкретное вещество изменяется в живом организме. Вкратце, все соединения, присутствующие в организме, управляются ферментами внутри организма для получения энергии и/или удаления их из организма. Определенные ферменты вызывают определенные структурные изменения соединения. Например, цитохром P450 катализирует различные окислительные и восстановительные реакции, в то время как уридиндифосфат-глюкурозилтрансферазы катализируют перенос активированной молекулы глюкуроновой кислоты к ароматическим спиртам, алифатическим спиртам, карбоновым кислотам, аминам и свободным сульфгидрильным группам. Дополнительную информацию о метаболизме можно получить из *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition, McGraw-Hill (1996), pages 11-17.

Метаболиты соединений, раскрытых в настоящей заявке, можно идентифицировать либо путем введения соединений хозяину и анализа образцов ткани хозяина, либо путем инкубации соединений с клетками печени *in vitro* и анализа полученных соединений. Оба метода хорошо известны в данной области.

Термин “носитель” относится к разбавителю, эксципиенту и/или растворителю, с которым вводят активное соединение. Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать комбинации более чем одного носителя. Такие фармацевтические носители могут быть стерильными жидкостями, такими как вода, физиологические растворы, водные растворы декстрозы, водные растворы глицерина и масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и подобные. В качестве носителей предпочтительно используют воду или водный раствор, физиологические растворы и водные растворы декстрозы и глицерина, особенно для инъекционных растворов. Подходящие фармацевтические носители описаны в “Remington’s Pharmaceutical Sciences” by E.W. Martin, 18th Edition.

“Фармацевтически приемлемый эксципиент” означает эксципиент, который полезен при получении фармацевтической композиции, который обычно безопасен, нетоксичен и не является ни биологически, ни иным образом нежелательным, и включает эксципиент, приемлемый для ветеринарного использования, а также для фармацевтического применения для человека. “Фармацевтически приемлемый эксципиент”, используемый в настоящей заявке, включает как один, так и более чем один такой эксципиент.

Соединения по изобретению могут быть сформулированы для введения любым удобным способом для использования в медицине или ветеринарии, и поэтому изобретение включает в свой объем фармацевтические композиции, включающие соединение по изобретению, адаптированное для использования в медицине или ветеринарии. Такие композиции могут быть представлены для использования обычным способом при помощи одного или нескольких подходящих носителей. Приемлемые носители для терапевтического применения хорошо известны в области фармацевтики и описаны, например, в Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). Выбор фармацевтического носителя можно осуществить с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики. Фармацевтические композиции, кроме того, могут включать в качестве носителя любое подходящее связующее вещество(вещества), смазывающее вещество(вещества), суспендирующий агент(агенты), агент(агенты) покрытия и/или солюбилизующий агент(агенты).

#### Фармацевтические композиции, включающие соединение формулы I, IA, IB или IC

Хотя возможно введение соединения I в виде нерасфасованного вещества, предпочтительно, когда активный ингредиент представлен в фармацевтической композиции, например, в которой он находится в смеси с фармацевтически приемлемым

носителем, выбранным с учетом предполагаемого пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Соответственно, настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I или его сольват, гидрат, изомер (например, энантиомер, диастереомер и т.д.), N-оксид или фармацевтически приемлемую соль в смеси с фармацевтически приемлемым носителем. Термин “носитель” относится к разбавителю, эксципиенту и/или растворителю, с которым вводят активное соединение.

Соединение формулы I можно использовать в комбинации с другими терапиями и/или активными веществами. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает, в следующем аспекте, фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I или его сольват, гидрат, изомер (например, энантиомер, диастереомер и т.д.), N-оксид или фармацевтически приемлемую соль, второе активное вещество и фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции могут включать, помимо носителя, любое подходящее связующее, смазывающее вещество, суспендирующий агент, агент покрытия и/или солюбилизующий агент.

Консерванты, стабилизаторы, красители и ароматизаторы также могут быть включены в фармацевтическую композицию. Также можно использовать антиоксиданты и суспендирующие агенты.

Соединения по изобретению можно довести до мелкодисперсной формы (например, измельчить с использованием известных процедур измельчения, таких как мокрый помол) для получения размера частиц, подходящего для образования таблеток и другого типа лекарственных форм. Мелкодисперсные (в форме наночастиц) препараты соединений по настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в данной области, например, см. WO02/00196, включенную в настоящую заявку посредством ссылки.

#### Пути введения и стандартные лекарственные формы

Пути введения включают пероральный (например, в виде таблетки, капсулы или в виде раствора для приема внутрь), местный, мукозальный (например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции), назальный, парентеральный (например, в форме для инъекций), желудочно-кишечный, интраспинальный, интраперитонеальный, внутримышечный, внутривенный, внутриматочный, внутриглазной, интрадермальный, интракраниальный, интратекальный, интратрахеальный, интравагинальный, интрацеребровентрикулярный, интрацеребральный, подкожный, офтальмологический (включая интравитреальный или внутрикамерный), трансдермальный, ректальный, буккальный, эпидуральный и сублингвальный. Композиции по изобретению могут быть специально сформулированы для любого из этих путей введения. В предпочтительных вариантах осуществления фармацевтические композиции по изобретению формулируют в форму, подходящую для пероральной доставки.

В зависимости от разных систем доставки могут быть разные требования к

композиции/лекарственной форме. Следует понимать, что не все соединения необходимо вводить одним и тем же путем. Аналогичным образом, если композиция включает более одного активного компонента, то эти компоненты можно вводить разными путями. В качестве примера, фармацевтическая композиция по изобретению может быть сформулирована для доставки с использованием мини-насоса или через слизистую оболочку, например, в виде назального спрея или аэрозоля для ингаляции или раствора для приема внутрь, или парентерально, где композиция сформулирована в виде инъекционной формы для доставки, например, внутривенным, внутримышечным или подкожным путем. Альтернативно, композиция может быть разработана для доставки несколькими путями.

Если средство должно доставляться через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, оно должно оставаться стабильным во время транзита через желудочно-кишечный тракт; например, оно должно быть устойчивым к протеолитическому расщеплению, стабильным при кислом pH и устойчивым к детергентным эффектам желчи. Например, соединение формулы I может быть покрыто слоем энтеросолюбильного покрытия. Материал слоя энтеросолюбильного покрытия может быть диспергирован или растворен либо в воде, либо в подходящем органическом растворителе. В качестве полимеров слоя энтеросолюбильного покрытия можно использовать один или несколько, по отдельности или в комбинации, из следующих: например, растворы или дисперсии сополимеров метакриловой кислоты, ацетатфталат целлюлозы, ацетобутират целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилацетат фталат, ацетат-тримеллитат целлюлозы, карбоксиметилэтилцеллюлоза, шеллак или другой подходящий полимер(полимеры) слоя энтеросолюбильного покрытия. По экологическим причинам может быть предпочтительным способ нанесения покрытия на водной основе. В таких водных процессах наиболее предпочтительны сополимеры метакриловой кислоты.

При необходимости фармацевтические композиции можно вводить путем ингаляции, в форме суппозитория или пессария, местно в форме лосьона, раствора, крема, мази или присыпки, с использованием кожного пластыря, перорально в форме таблеток, содержащих эксципиенты, такие как крахмал или лактоза, или в капсулах или вагинальных суппозиториях, отдельно или в смеси с эксципиентами, или в форме эликсиров, растворов или суспензий, содержащих ароматизаторы или красители, или их можно вводить парентерально, например внутривенно, внутримышечно или подкожно. Для буккального или сублингвального введения композиции можно вводить в форме таблеток или лепешек, которые можно приготовить обычным способом.

Когда композицию по изобретению следует вводить парентерально, такое введение включает одно или несколько из следующего: внутривенное, интраартериальное, интраперитонеальное, интратекальное, интравентрикулярное, интрауретральное, интрастернальное, интракраниальное, внутримышечное или подкожное введение средства; и/или с использованием методов инфузии.

Фармацевтические композиции по изобретению можно вводить парентерально, например, путем инфузии или инъекции. Фармацевтические композиции, подходящие для инъекции или инфузии, могут быть в форме стерильного водного раствора, дисперсии или стерильного порошка, который содержит активный ингредиент, приспособленного, если необходимо, для приготовления такого стерильного раствора или дисперсии, подходящей для инфузии или инъекции. Этот препарат необязательно может быть инкапсулирован в липосомы. Во всех случаях конечный препарат должен быть стерильным, жидким и стабильным в условиях производства и хранения. Для улучшения стабильности при хранении такие препараты могут также содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Предотвращение действия микроорганизмов может быть достигнуто путем добавления различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, ацетата натрия, лактата натрия, цитрата натрия или аскорбиновой кислоты. Во многих случаях рекомендуют изотонические вещества, например сахара, буферы и хлорид натрия, для обеспечения осмотического давления, как у жидкостей организма, особенно крови. Пролонгированная абсорбция таких смесей для инъекций может достигаться путем введения агентов, замедляющих всасывание, таких как моностеарат алюминия или желатин.

Дисперсии можно получить в жидком носителе или промежуточном продукте, таком как глицерин, жидкие полиэтиленгликоли, триацетиновые масла и их смеси. Жидкий носитель или промежуточный продукт может быть растворителем или жидкой диспергирующей средой, которая содержит, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и т.п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси. Подходящую текучесть можно поддерживать путем образования липосом, введения частиц подходящего размера в случае дисперсий или путем добавления поверхностно-активных веществ.

Для парентерального введения соединения лучше всего использовать в форме стерильного водного раствора, который может содержать другие вещества, например, достаточное количество солей или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоническим с кровью. При необходимости водные растворы должны быть подходящим образом забуферены (предпочтительно до pH от 3 до 9). Получение подходящих парентеральных композиций в стерильных условиях легко осуществить стандартными фармацевтическими методами, хорошо известными специалистам в данной области.

Стерильные растворы для инъекций можно получить путем смешивания соединения формулы I с подходящим растворителем и одним или несколькими вышеуказанными носителями с последующей стерильной фильтрацией. В случае стерильных порошков, подходящих для использования при получении стерильных растворов для инъекций, предпочтительные методы получения включают сушку в вакууме и лиофилизацию, которые обеспечивают порошкообразные смеси антагонистов рецепторов альдостерона и желаемых эксципиентов для последующего приготовления стерильных растворов.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть сформулированы для использования в медицине или ветеринарии путем инъекции (например, путем внутривенной болюсной инъекции или инфузии, или внутримышечным, подкожным или интратекальным путями) и могут быть представлены в форме стандартной дозы, в ампулах или других однодозовых контейнерах или в многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта при необходимости. Композиции для инъекций могут быть в форме суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных носителях и могут содержать агенты для составления рецептур, такие как суспендирующие, стабилизирующие, солюбилизующие и/или диспергирующие агенты. В качестве альтернативы активный ингредиент может быть в форме стерильного порошка для восстановления подходящим носителем, например, стерильной апиrogenной водой, перед использованием.

Соединения по изобретению можно вводить (например, перорально или местно) в форме таблеток, капсул, вагинальных суппозиториях, эликсиров, растворов или суспензий, которые могут содержать ароматизаторы или красители, для немедленного, отсроченного, модифицированного, замедленного, прерывистого или контролируемого высвобождения при применении.

Соединения по изобретению также могут быть представлены для использования в лечении человека или в ветеринарии в форме, подходящей для перорального или трансбуккального введения, например, в форме растворов, гелей, сиропов, жидкостей для полоскания рта или суспензий, или сухого порошка для разведения водой или другим подходящим растворителем перед использованием, необязательно с ароматизаторами и красителями. Также можно использовать твердые композиции, такие как таблетки, капсулы, лепешки, пастилки, пилюли, болюсы, порошок, пасты, гранулы, шарики или препараты в виде предварительно приготовленных смесей. Твердые и жидкие композиции для перорального применения можно получить способами, хорошо известными в данной области. Такие композиции также могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов, которые могут быть в твердой или жидкой форме.

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

Дополнительно могут быть включены смазывающие агенты, такие как стеарат магния, стеариновая кислота, глицерилбегенат и тальк.

Композиции можно вводить перорально в форме таблеток с быстрым или контролируемым высвобождением, микрочастиц, мини-таблеток, капсул, саше и пероральных растворов или суспензий или порошков для их приготовления. В дополнение

к новым твердым формам пантопразола по изобретению в качестве активного вещества, пероральные препараты могут необязательно включать различные стандартные фармацевтические носители и эксципиенты, такие как связующие, наполнители, буферы, смазывающие вещества, глиданты, красители, разрыхлители, отдушки, подсластители, поверхностно-активные вещества, смазки для форм, антиадгезивные вещества и покрытия. Некоторые эксципиенты могут выполнять несколько ролей в композициях, например, действовать как связующие и дезинтегрирующие вещества.

Примеры фармацевтически приемлемых разрыхлителей для пероральных композиций включают крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, натрий крахмалгликолят, натрий карбоксиметилцеллюлозу, натрий кроскармеллозу, микрокристаллическую целлюлозу, альгинаты, смолы, поверхностно-активные вещества, шипучие композиции, водные силикаты алюминия и сшитый поливинилпирролидон.

Примеры фармацевтически приемлемых связующих веществ для пероральных композиций включают аравийскую камедь; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза или гидроксипропилцеллюлоза; желатин, глюкозу, декстрозу, ксилит, полиметакрилаты, поливинилпирролидон, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, трагакант, ксантановую смолу, альгинаты, алюмосиликат магния, полиэтиленгликоль или бентонит.

Примеры фармацевтически приемлемых наполнителей для пероральных композиций включают лактозу, ангидролактозу, моногидрат лактозы, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал, целлюлозу (особенно микрокристаллическую целлюлозу), дигидро- или ангидро-фосфат кальция, карбонат кальция и сульфат кальция.

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

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых отдушек для пероральных композиций включают синтетические ароматизаторы и натуральные ароматические масла, такие как экстракты масел, цветов, фруктов (например, банана, яблока, вишни, персика) и их комбинации, а также аналогичные ароматы. Их использование зависит от многих факторов, наиболее важным из которых является органолептическая приемлемость для популяции, которая будет принимать фармацевтические композиции.

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

Примеры полезных фармацевтически приемлемых покрытий для пероральных композиций, как правило используемых для облегчения проглатывания, изменения свойств высвобождения, улучшения внешнего вида и/или маскирования вкуса композиций, включают гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и

акрилат-метакрилатные сополимеры.

Примеры фармацевтически приемлемых подсластителей для пероральных композиций включают аспартам, сахарин, натрий сахарин, цикламат натрия, ксилит, маннит, сорбит, лактозу и сахарозу.

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

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

Твердые композиции подобного типа также можно использовать в качестве наполнителей в желатиновых капсулах. Предпочтительные эксципиенты в этом отношении включают лактозу, крахмал, целлюлозу, молочный сахар или высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Для водных суспензий и/или эликсиров средство может быть объединено с различными подсластителями или ароматизаторами, красящими веществами или красителями, с эмульгирующими и/или суспендирующими агентами и с разбавителями, такими как вода, этанол, пропиленгликоль и глицерин, и их комбинации.

Соединения по изобретению также могут быть сформулированы, например, в виде суппозиториев, например, содержащих обычные основы для суппозиториев, для использования в медицине или ветеринарии, или в виде пессариев, например, содержащих обычные основы для пессариев.

Соединения в соответствии с изобретением могут быть сформулированы для местного применения, для использования в медицине и ветеринарии в форме мазей, кремов, гелей, гидрогелей, лосьонов, растворов, шампуней, порошков (включая спреи или присыпки), пессариев, тампонов, спреев, растворов для окунания, аэрозолей, капель (например, глазных и назальных капель) или орошающих растворов.

Для местного нанесения на кожу средство по изобретению может быть сформулировано в виде подходящей мази, содержащей активное соединение, суспендированное или растворенное, например, в смеси с одним или несколькими из следующих компонентов: минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтиленполиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск, сорбитанмоностеарат, полиэтиленгликоль, жидкий парафин, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода. Такие композиции могут также содержать другие фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как полимеры, масла, жидкие носители, поверхностно-активные вещества, буферы, консерванты, стабилизаторы, антиоксиданты, увлажнители, смягчающие вещества, красители и отдушки.

Примеры фармацевтически приемлемых полимеров, подходящих для таких композиций для местного применения, включают акриловые полимеры; производные целлюлозы, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза или

гидроксипропилцеллюлоза; природные полимеры, такие как альгинаты, трагакант, пектин, ксантан и цитозан.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых масел, которые являются полезными для такого применения, включают минеральные масла, силиконовые масла, жирные кислоты, спирты и гликоли.

Примеры подходящих фармацевтически приемлемых жидких носителей включают воду, спирты или гликоли, такие как этанол, изопропанол, пропиленгликоль, гексиленгликоль, глицерин и полиэтиленгликоль, или их смеси, в которых псевдополимер растворяют или диспергируют, необязательно с добавлением нетоксичных анионных, катионных или неионных поверхностно-активных веществ и неорганических или органических буферов.

Примеры фармацевтически приемлемых консервантов включают бензоат натрия, аскорбиновую кислоту, сложные эфиры п-гидроксibenзойной кислоты и различные антибактериальные и противогрибковые агенты, такие как растворители, например этанол, пропиленгликоль, бензиловый спирт, хлорбутанол, соли четвертичного аммония и парабены (такие как метилпарабен, этилпарабен и пропилпарабен).

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

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

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

Соединения также можно вводить дермально или трансдермально, например, с использованием кожного пластыря.

Для офтальмологического применения соединения могут быть сформулированы в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с установленным рН или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с установленным рН, необязательно в комбинации с консервантом, таким как бензилалконийхлорид.

Как указано, соединения по настоящему изобретению можно вводить интраназально или путем ингаляции, и их удобно доставлять в форме ингалятора сухого порошка или аэрозольного спрея из контейнера под давлением, насоса, спрея или небулайзера с использованием подходящего пропеллента, например, дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортetraфторэтана, гидрофторалкана, такого как 1,1,1,2-тетрафторэтан (HFA 134АТ) или 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропан (HFA 227ЕА), диоксида углерода или другого подходящего газа. В случае аэрозоля под давлением однократная дозировка может определяться путем обеспечения клапана для доставки отмеренного количества. Контейнер под давлением, насос, спрей или небулайзер могут содержать раствор или суспензию активного соединения, например, с

использованием смеси этанола и пропеллента в качестве растворителя, который может дополнительно содержать смазывающее вещество, например сорбитантриолеат.

Капсулы и картриджи (изготовленные, например, из желатина) для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть сформированы для содержания порошковой смеси соединения и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Для местного введения путем ингаляции соединения по изобретению можно доставлять для применения для человека или в ветеринарии через небулайзер.

Фармацевтические композиции по изобретению могут содержать от 0,01 до 99% масс. активного вещества на единицу объема. Для местного введения, например, композиция обычно содержит 0,01-10%, более предпочтительно 0,01-1% активного вещества.

Активные вещества также можно вводить в форме липосомных систем доставки, таких как моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы могут быть образованы из множества фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Фармацевтическую композицию или стандартную лекарственную форму по изобретению можно вводить в соответствии с режимом дозирования и введения, определенным рутинным тестированием в свете приведенных выше руководящих принципов, чтобы получить оптимальную активность при минимизации токсичности или побочных эффектов для конкретного пациента. Однако такая точная настройка терапевтического режима является обычным делом в свете приведенных в настоящей заявке руководящих принципов.

Доза активных веществ по изобретению может варьироваться в зависимости от множества факторов, таких как основное заболевание, состояние индивидуума, масса тела, пол и возраст, а также способа введения. Эффективное количество для лечения расстройства легко можно определить эмпирическими методами, известными специалистам в данной области, например, путем установления матрицы дозировок и частоты введения и сравнения группы экспериментальных единиц или субъектов в каждой точке матрицы. Точное количество, которое следует вводить пациенту, будет варьироваться в зависимости от состояния и тяжести расстройства и физического состояния пациента. Измеряемое улучшение любого симптома или параметра может быть определено специалистом в данной области или сообщено пациентом врачу.

Количество вводимого средства может составлять от около 0,01 до около 25 мг/кг/день, предпочтительно от около 0,1 до около 10 мг/кг/день и наиболее предпочтительно от 0,2 до около 5 мг/кг/день. Следует понимать, что фармацевтические композиции по изобретению не обязательно должны содержать все количество средства, которое эффективно при лечении расстройства, поскольку такие эффективные количества могут достигаться путем введения множества доз таких фармацевтических композиций. В общем, “эффективное количество” относится к количеству фармацевтической композиции, вводимой для улучшения, ингибирования или облегчения заболевания или

расстройства или состояния субъекта, или симптома заболевания или расстройства клинически значимым образом. Любое клинически значимое улучшение у субъекта считается достаточным для достижения лечения. Предпочтительно количество, достаточное для лечения, представляет собой количество, которое предотвращает возникновение или один или несколько симптомов инфекции, или представляет собой количество, которое снижает тяжесть или продолжительность времени, в течение которого субъект страдает от, или у него происходит развитие, одного или нескольких симптомов инфекции, относительно контрольного субъекта, который не лечится композицией по изобретению.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения соединения в соответствии с формулой I формулируют в виде капсул или таблеток, предпочтительно содержащих от 10 до 200 мг соединений по изобретению, и предпочтительно вводят пациенту в общей суточной дозе от 10 до 300 мг, предпочтительно от 20 до 150 мг и наиболее предпочтительно около 50 мг.

Фармацевтическая композиция для парентерального введения содержит от около 0,01% до около 100% масс. активных веществ по изобретению в расчете на 100% массы всей фармацевтической композиции.

Обычно трансдермальные лекарственные формы содержат от около 0,01% до около 100% масс. активных веществ в расчете на 100% общей массы лекарственной формы.

Фармацевтическую композицию или стандартную лекарственную форму можно вводить в виде однократной суточной дозы, или общую суточную дозу можно вводить отдельными дозами. Кроме того, может быть желательно совместное или последовательное введение другого соединения для лечения расстройства. С этой целью комбинированные активные вещества формулируют в простую единицу дозирования.

Для комбинированного лечения, когда соединения находятся в отдельных лекарственных формах, соединения можно вводить одновременно, или каждое можно вводить через определенные интервалы времени. Например, соединение по изобретению можно вводить утром, а антиму斯卡риновое соединение можно вводить вечером, или наоборот. Дополнительные соединения также можно вводить с определенными интервалами. Порядок введения будет зависеть от множества факторов, включая возраст, массу тела, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть и этиологию расстройств, подлежащих лечению, способ введения, функцию почек и печени пациента, историю лечения пациента и реакцию пациента. Определение порядка введения может быть точным, и такая точная настройка является рутинной в свете приведенных в настоящей заявке руководящих принципов.

### Синтез

Соединения формулы I и их энантиомеры, диастереомеры, N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли можно получить общими способами, описанными ниже, при этом указанные способы составляют дополнительный аспект изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно получить с использованием реакций,

показанных на следующих схемах, в дополнение к другим стандартным манипуляциям, которые известны в литературе, проиллюстрированы в экспериментальном разделе или понятны специалисту в данной области. Исходные вещества, которые не описаны в настоящей заявке, либо коммерчески доступны, либо могут быть получены с использованием реакций, описанных в литературе, или понятны специалисту в данной области. Следующие примеры представлены для более полного понимания изобретения, являются только иллюстративными и не должны рассматриваться как ограничивающие.

Специалистам в данной области будет понятно, что может быть желательно использовать защищенные производные промежуточных соединений, используемых для получения соединений формулы I. Защиту и снятие защиты функциональных групп можно осуществлять способами, известными в данной области (см., например, Green and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis. John Wiley and Sons, New York, 1999).

Аббревиатура PG описывает “защитную группу”, которую вводят в реакционноспособную группу перед осуществлением определенных манипуляций и которую позже удаляют. Примеры PG для защиты реакционноспособной группы включают: ацетил-, трифторацетил-, бензоил-, этоксикарбонил-, N-трет-бутоксикарбонил- (BOC), N-бензилоксикарбонил- (Cbz), бензил-, метоксибензил-, 2,4-диметоксибензил- и для amino групп, дополнительно группа фталил- для аминоалкиламино- или имино групп; N-метоксиметил- (MOM), N-бензилоксиметил- (BOM), N-(триметилсилил)этоксиметил- (SEM), N-трет-бутил-диметилсилоксиметил-, N-трет-бутил-диметилсилил- (TBDMS), N-триизопропилсилил- (TIPS), N-бензил-, N-4-метоксибензил (PMB), N-трифенилметил- (Tr), N-трет-бутоксикарбонил- (BOC), N-бензилоксикарбонил- (Cbz) или N-триметилсилилэтилсульфонил- (SES) для амидных групп; группы метокси-, бензилокси-, триметилсилил- (TMS), ацетил-, бензоил-, трет-бутил-, тритил-, бензил- или тетрагидропиранил (THP) для гидроксильных групп; или группы триметилсилил- (TMS), метил-этил-, трет-бутил-, бензил- или тетрагидропиранил (THP) для карбоксильных групп.

Соединения по изобретению обычно получают в соответствии со следующей схемой, в которой группы R, A, B и n имеют значения, определенные выше:

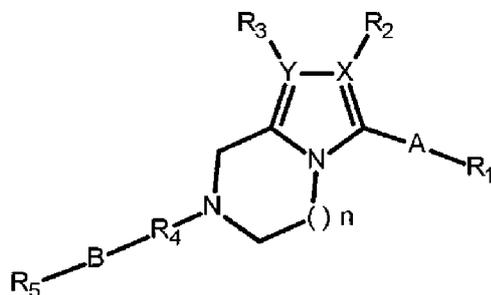
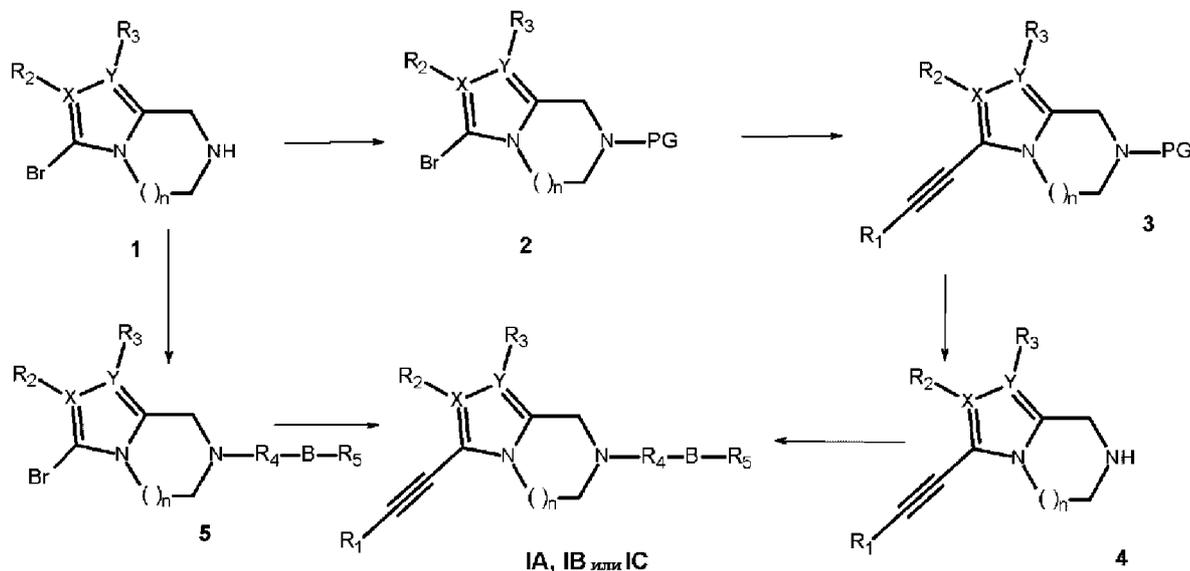


Схема 1.

В некоторых вариантах осуществления конечный продукт может быть дополнительно модифицирован, например, путем манипуляции с заместителями. Эти манипуляции могут включать, но не ограничиваются этим, реакции восстановления, окисления, алкилирования, ацилирования и гидролиза, которые хорошо известны

специалистам в данной области. В некоторых вариантах осуществления порядок осуществления вышеуказанных схем реакций может варьироваться, чтобы облегчить реакцию или избежать нежелательных продуктов реакции. Следующие примеры представлены для более полного понимания изобретения. Эти примеры являются только иллюстративными и никоим образом не должны рассматриваться как ограничивающие изобретение.



Как показано на Схеме 1, коммерчески доступное исходное вещество **1** можно легко преобразовать в N-защищенный 3-бром-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин (**2**) с использованием консолидированных методологий, хорошо известных специалистам в данной области. Затем соединение **2** подвергают взаимодействию с использованием реакции сочетания Соногашира или Соногашира-Хека с подходящим монозамещенным алкинильным производным с получением соединений **3**. На следующей стадии N-защищенные соединения **3** затем подвергают реакции снятия защиты известными способами с получением соединений **4**, которые непосредственно подвергают взаимодействию с промежуточным соединением R<sub>5</sub>-B-R<sub>4</sub>-LG с получением соединений **IA**, **IB** или **IC**. LG представляет собой отщепляемую группу, такую как галоген, мезилат, тозилат, алкилсульфонат, трифлат или другие, без ограничения. Эту последнюю процедуру дериватизации можно осуществить с использованием стандартных методов, таких как, например, реакции Бухвальда, реакции ацилирования, реакция с алкил/арилизоцианатами, алкил/арилхлорформиатом, хлороформамидами, активированными карбонатами или мочевины, восстановительное аминирование, алкилирование или любой вид реакции N-дериватизации, полезных для образования соединений формулы IA, IB или IC и очень хорошо известных специалистам в данной области. Эту последнюю реакцию можно осуществить также путем предварительного образования подходящих промежуточных соединений, например, хлорсульфонил или хлоркарбонил 1-имидазолилкарбонил N-производных промежуточного соединения **4**.

Альтернативно, соединения по изобретению также можно получить в соответствии

со схемой 1 путем непосредственной дериватизации соединений 1 аналогично тому, как описано выше, с получением соединений 5, которые, в свою очередь, можно преобразовать в соединения IA, IB или IC с использованием тех же процедур алкинилирования, которые описаны выше для соединений 3.

Синтезы других соединений, не описанные в этом общем описании, документально подтверждены в экспериментальной части настоящего изобретения, которая следует ниже.

Свободные основания соединений в соответствии с формулой I, их диастереомеры или энантиомеры можно преобразовать в соответствующие фармацевтически приемлемые соли при стандартных условиях, хорошо известных в данной области. Например, свободное основание растворяют в подходящем органическом растворителе, таком как метанол, обрабатывают, например, одним эквивалентом малеиновой или щавелевой кислоты, одним или двумя эквивалентами хлористоводородной кислоты или метансульфоновой кислоты, а затем концентрируют в вакууме с получением соответствующей фармацевтически приемлемой соли. Затем остаток можно очистить перекристаллизацией из подходящего органического растворителя или смеси органических растворителей, такой как метанол/диэтиловый эфир.

N-оксиды соединений формулы I можно синтезировать с использованием простых процедур окисления, хорошо известных специалистам в данной области.

#### Получение соединений общей формулы I

Если не указано иное, одна или несколько таутомерных форм соединений примеров, описанных ниже, могут быть получены *in situ* и/или выделены. Все таутомерные формы соединений примеров, описанных ниже, следует рассматривать как раскрытые.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, в которых могут использоваться следующие аббревиатуры:

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

EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
HCl	хлористоводородная кислота
HCOOH	муравьиная кислота
MeOH	метанол
MS	масс-спектрометрия
MW	молекулярная масса
NaOH	гидроксид натрия
NH <sub>4</sub> OH	гидроксид аммония (30% аммиака в воде)
PE	петролейный эфир
R <sub>f</sub>	Значение удерживания (в тонкослойной хроматографии)
КТ или к.т.	комнатная температура
R <sub>t</sub>	время удерживания (в ВЭЖХ)
THF	тетрагидрофуран
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
СВЭЖХ	сверхэффективная жидкостная хроматография
СВЭЖХ-МС	СВЭЖХ в сочетании с масс-спектрометрией

Следующие ниже примеры иллюстрируют некоторые из соединений общей формулы I, описанной выше. Эти примеры являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема изобретения. Реагенты и исходные вещества легко доступны для специалистов в данной области.

#### **Пример 1**

#### **трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Смесь трет-бутил 3-бром-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилата (1,65 ммоль, 500 мг), 1-хлор-3-этинил-бензола (3,3 ммоль, 450,5 мг, 0,406 мл), Pd *тетракис* (0,083 ммоль, 95,3 мг) и ацетата натрия (3,3 ммоль, 448,9 мг) в безводном DMF (10 мл) перемешивали при 120°C в печи MW Biotage Robot 8 в течение 10 минут, охлаждали до комнатной температуры, выливали в воду и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель удаляли в вакууме и неочищенный остаток очищали при помощи автоматической флэш-хроматографии (Biotage Isolera, SNAP25 картридж), элюируя с градиентом петролейный эфир/EtOAc от 30% до 100% EtOAc.

Указанный в заголовке продукт (280 мг, 47% выход) выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

Альтернативное получение:

К раствору *трет-бутил* 3-бром-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилата (3 г, 9,90 ммоль) в безводном DMF (15 мл) в сосуде для микроволновой печи добавляли 1-хлор-3-этинилбензол (1,622 г, 11,88 ммоль, 1,2 экв., 1,462 мл), с последующим добавлением дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,278 г, 0,396 ммоль, 0,04 экв.), йодида меди(I) (0,057 г, 0,297 ммоль, 0,03 экв.) и TEA (1,302 г, 12,87 ммоль, 1,30 экв., 1,80 мл). Сосуд для микроволновой печи продували азотом, герметично закрывали и нагревали при 110°C при микроволновом облучении в течение 11 минут в аппарате Biotage Initiator Robot8®. Затем добавляли 0,02 экв. палладиевого катализатора и 0,02 экв. йодида меди и раствор нагревали при микроволновом облучении еще в течение 6 минут. После охлаждения при комнатной температуре добавляли воду и EtOAc, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали на устройстве для флэш-хроматографии Biotage Isolera® One, тип картриджа SNAP50, используя градиент петролейный эфир:EtAcO от 3:7 до 0:1, с получением 1,4 г желтого порошка, содержащего, помимо желаемого продукта, трифенилфосфин оксид, как обнаружено методом ЖХ-МС. Таким образом, образец повторно очищали на том же устройстве для колоночной хроматографии с обращенной фазой (SNAP60), используя градиент NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> буфер:MeCN от 2:8 до 1:1, выделяя после упаривания собранных фракций 1,175 г указанного в заголовке соединения.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 359,58, 361,61, 362,63

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 1,45 (с, 9 H), 3,82 (т, 2H), 4,14 (т, 2H), 4,74 (с, 2H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H).

## Пример 2

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-5,6-дигидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил}(4-метилфуран-2-ил)метанол**

3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин  
(Соединение 2а)

К охлажденному на ледяной бане раствору конечного соединения Примера 1 (1,170 г, 3,26 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,436 г, 5,02 мл, 65,22 ммоль,) и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения при комнатной температуре хлороформ и избыток TFA удаляли при пониженном давлении. Добавляли насыщенный водный раствор карбоната калия; две фазы разделяли и водный слой экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха в вакууме с получением 840 мг указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого порошка, который использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8Н)-ил}(4-метилфуран-2-ил)метанон

Раствор 4-метилфуран-2-карбонилхлорида (45 мг, 0,311 ммоль), 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (60 мг, 0,232 ммоль) и DIPEA (59,95 мг, 0,464 ммоль, 2 экв., 0,081 мл) в хлороформе без этанола (3 мл) перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой снова промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и растворитель выпаривали с получением неочищенного соединения, которое очищали дважды при помощи автоматической флэш-хроматографии в сочетании с масс-детекцией (Biotage Isolera-Dalton®) с картриджем SNAP10, элюируя сначала с градиентом EtOAc:MeOH от 10:0 до 9:1, затем с картриджем SNAP12 RP, элюируя с градиентом H<sub>2</sub>O/ACN от 8:2 до 7:3, с получением 17 мг указанного в заголовке соединения (Выход: 20%).

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 367,20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн.д. 8,75 (шир.д, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,58-7,71 (м, 4H), 7,49-7,56 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,06 (шир.с, 2H), 4,10-4,34 (м, 4H), 2,05 (д, 3H), 1,21-1,37 (м, 14H)

В соответствии с тем же способом, который описан выше, следующие соединения получали из соединения 2а путем ацилирования/ароилирования с использованием подходящего ацила/ароилхлорида:

**Пример 3**

3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(4,5-диметил-2-фурил)метанон

Из Соединения 2а и 4,5-диметил-2-фуроилхлорида.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 381,25

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн.д. 7,57-7,62 (м, 1H), 7,42-7,53 (м, 2H), 7,32-7,40 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,14-4,30 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,01 (с, 3H)

**Пример 4**

3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(3-(трифторметил)фенил)метанон

Из Соединения 2а и 3-трифторметилбензоилхлорида.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 431,21

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн.д. 7,74-7,86 (м, 2H), 7,60-7,72 (м, 2H), 7,57 (т, 1H), 7,48 (дт, 1H), 7,41-7,46 (м, 1H), 5,01 (д, 2H), 4,00-4,33 (м, 4H)

**Пример 5**

3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(m-толил)метанон

Из Соединения 2а и 3-метилбензоилхлорида.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 377,11

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ млн.д. 7,81 (т, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,61 (ддд, 1H),

7,49-7,56 (м, 1H), 7,26-7,42 (м, 4H), 4,92 (с, 2H), 4,22 (т, 2H), 3,69-4,06 (м, 2H), 2,37 (с, 3H)

**Пример 6**

**[3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-фенил-метанон**

Из Соединения 2а и бензоилахлорида.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 363,15$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 7,81 (т, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,44-7,58 (м, 6 H), 4,93 (с, 2H), 4,23 (т, 2H), 3,58-4,13 (м, 2H)

**Пример 7**

**[3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(2-фурил)метанон**

Из Соединения 2а и 2-фуроилхлорида.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 353,35, 355,38, 356,36$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 4,18 (д, 2H), 4,23-4,33 (м, 2H), 5,09 (шир.с, 2H), 6,70 (дд, 1,8 Гц, 1H), 7,20 (д, 1H), 7,54 (т, 1H), 7,61 (дд, 1H), 7,67 (дт, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,93 (д, 1H),

**Пример 8**

**(3-Хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон**

Из Соединения 2а и 3-хлорбензоилхлорида.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 397,09, 399,07, 400,06$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 7,81 (т, 1H), 7,45-7,70 (м, 8H), 4,94 (с, 2H), 4,21 (т, 2H), 3,58-4,11 (м, 2H)

В соответствии с тем же способом, который описан выше для соединения Примера 2, следующие соединения получали из Соединения 2а путем взаимодействия с подходящим хлорформамидом, или хлорформиатом, или изоцианатом, или реактивным карбонатом, или другими ацилирующими реагентами:

**Пример 9**

**[3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-морфолинометанон**

Из Соединения 2а и 4-морфолинкарбонилхлорида. Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 372,57, 374,52, 375,54$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 3,21-3,28 (м, 4H), 3,56-3,63 (м, 4H), 3,66 (т, 2H), 4,18 (т, 2H), 4,57 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (дд, 1,0 Гц, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 10**

**[3-[(Z)-1-Хлор-2-(3-хлорфенил)винил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-морфолино-метанон**

Из Соединения 2а и 4-морфолинкарбонилхлорида. Получен как побочный продукт соединения Примера 9.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 408,40, 410,43, 411,37$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 3,26 (т, 4H), 3,57-3,68 (м, 6 H), 4,18 (т, 2H), 4,58 (с, 2H), 7,33 (с, 1H), 7,51-7,58 (м, 2H), 7,79-7,85 (м, 1H), 7,92-7,96 (м, 1H),

**Пример 11**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)-(1-пиперидил)метанон**

Из Соединения 2а и 4-пиперидинкарбонилхлорида. Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 370,61, 372,57, 373,58$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 1,44-1,62 (м, 6 H), 3,19-3,27 (м, 4H), 3,61 (т, 2H), 4,17 (т, 2H), 4,52 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 12**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон**

Из Соединения 2а и 1-пирролидинкарбонилхлорида. Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 356,54, 358,57, 359,58$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 1,73-1,85 (м, 4H), 3,32-3,40 (м, 4H), 3,68 (т, 2H), 4,16 (т, 2H), 4,56 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 13**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N-(2,2-диметилпропил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид**

Из Соединения 2а и 1-изоцианато-2,2-диметил-пропана. Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 372,15, 374,13, 375,13$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 7,79-7,86 (м, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,48-7,56 (м, 1H), 6,78 (т, 1H), 4,79 (с, 2H), 4,11 (т, 2H), 3,85 (т, 2H) 2,93 (д, 2H), 0,83 (с, 9 H)

**Пример 14**

**2,2-Диметилпропил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из Соединения 2а и 2,2-диметилпропилкарбонохлоридата. Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 373,14, 375,13$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  млн.д. 7,81 (т, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,58-7,63 (м, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 4,81 (с, 2H), 4,18 (т, 2H), 3,90 (т, 2H) 3,79 (с, 2H), 0,95 (с, 9 H)

**Пример 15**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид**

Из Соединения 2а и диэтиламинокарбонилхлорида. Получен в виде белого

твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+$  = 358,57, 360,60, 361,61

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □млн.д. 1,09 (т, 6 H), 3,22 (кв., 4H), 3,60 (т, 2H), 4,16 (т, 2H), 4,48 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 16**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N, N-диметил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид**

Из Соединения 2а и диметиламинокарбонилхлорида. Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+$  = 330,57, 332,53, 333,55

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □млн.д. 2,84 (с, 6 H), 3,62 (т, 2 H), 4,17 (т, 2H), 4,51 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 17**

**Метил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из Соединения 2а и метилхлороформиата, с получением соединения Примера 17 в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+$  = 317,3, 319,3, 320,4

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □млн.д. 3,69 (с, 3H) 3,87 (т, 2H), 4,16 (т, 2H), 4,79 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 18**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)-(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон**

Из Соединения 2а и 2,2-диметилморфолин-4-карбонилхлорида.

**Пример 19**

**Тetraгидропиран-4-ил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из Соединения 2а и (2,5-диоксопирролидин-1-ил) тетрагидропиран-4-илкарбоната (US 2016/0250276). Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+$  = 387,28, 389,26, 390,25

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □млн.д. 7,81 (т, 1H), 7,59-7,70 (м, 2H), 7,50-7,57 (м, 1H), 4,76-4,89 (м, 3H), 4,17 (т, 2H), 3,89 (т, 2H), 3,76-3,84 (м, 2H), 3,49 (ддд, 2H), 1,82-1,95 (м, 2H), 1,60 (дтд, 2H).

**Пример 20**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N-(2-изопропокси-1,1-диметил-этил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид**

Белое твердое вещество, из Соединения 2а и (2,5-диоксопирролидин-1-ил)N-(2-изопропокси-1,1-диметил-этил)карбамата, который, в свою очередь, получали следующим образом:

К перемешиваемому раствору бис-(2,5-диоксопирролидин-1-ил) карбоната (0,99

ммоль, 253,8 мг) в безводном MeCN (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1-изопропокси-2-метил-пропан-2-амин (0,76 ммоль, 100 мг) и полученную смесь перемешивали в тех же условиях в течение 2 часов. ЖХ/МС показала полную конверсию, так что смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали при помощи EtOAc. Объединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Выпаривание растворителя давало 2,5-диоксопирролидин-1-ил) N-(2-изопропокси-1,1-диметил-этил)карбамат 200 мг в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 20, аналитические данные:

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 416,18, 418,16, 419,15

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 7,79-7,83 (м, 1H), 7,59-7,68 (м, 2H), 7,53 (дд, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,10 (т, 2H), 3,81 (т, 2H), 3,47 (спт, 1H), 3,42 (с, 2H), 1,23 (с, 6H), 1,03 (д, 6H)

**Пример 21**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N-(2-пиридил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид**

Из Соединения 2а и (2,5-диоксопирролидин-1-ил) N-(2-пиридил)карбамата (US 20070049618 стр. 110). Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 379,27, 381,25, 382,24

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 9,63 (с, 1H), 8,28 (дт, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,77-7,81 (м, 1H), 7,69-7,76 (м, 1H), 7,67 (дт, 1H), 7,58-7,64 (м, 1H), 7,50-7,57 (м, 1H), 7,02 (ддд, 1H), 4,92 (с, 2H), 4,16-4,25 (м, 2H), 4,01 (т, 2H)

**Пример 22**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид**

Из Соединения 2а и N-(2-Метоксиэтил)-N,3-диметилимидазол-3-ий-1-карбоксамид йодида (закупленный). Получен в виде коричневатого масла.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 374,0, 376,06, 377,12

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 2,90 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,36 (т, 2H), 3,49 (т, 2H), 3,62 (т, 2H), 4,16 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 23**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N-этил-N-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид**

Из Соединения 2а и 1-[этил(метил)карбамоил]-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодида. Получен в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 344,11, 346,12, 347,22

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 1,09 (т, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,21 (кв., 2H), 3,61 (дд, 2H), 4,17 (дд, 2H), 4,49 (с, 2H), 7,53 (дд, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,66 (ддд, 1H), 7,81 (дд,

1H),

**Пример 24**

**3-[2-(3-Хлорфенил)этинил]-N-метокси-N-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид**

Из Соединения 2а и N-метокси-N-метилкарбамоилхлорида. Продукт выделяли в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 346,38, 348,41, 349,42

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 2,94 (с, 3H), 3,63 (с, 3H), 3,85 (т, 2H), 4,18 (т, 2H), 4,76 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,61 (ддд, 1H), 7,67 (дт, 1H), 7,82 (т, 1H),

**Пример 25**

**Этил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из Соединения 2а и этилхлороформиата. Продукт выделяли в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 331,4, 333,4, 334,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 1,24 (т, 3H), 3,87 (т, 2H), 4,12 (т, 2H), 4,16 (дд, 2H), 4,79 (с, 2H), 7,53 (т, 1H), 7,59-7,64 (м, 1H), 7,66 (дт, 1H), 7,81 (т, 1H),

**Пример 26**

**(3-Хлорфенил)-[3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон**

3-Бром-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)-(3-хлорфенил)метанон (Соединение 26а)

К раствору 3-бром-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразингидрохлорида (4,18 ммоль, 1 г) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл), охлажденному при 0°C, добавляли TEA (12,53 ммоль, 1,268 г, 1,61 мл) с последующим добавлением 3-хлорбензоилхлорида (6,26 ммоль, 0,80 мл, 1,096 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3ч. Затем добавляли воду, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали при помощи Biotage Isolera One, тип картриджа SNAP50, используя градиент от EtOAc 100% до EtOAc:MeOH 8:2. Собирали 1320 г указанного в заголовке соединения (желтое масло).

**(3-Хлорфенил)-[3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон**

К раствору соединения 26а (150 мг, 0,44 ммоль) в DMF (1 мл) в MW сосуде добавляли 2-этинил-6-метил-пиридин (0,88 ммоль, 102,9 мг) с последующим добавлением ацетата натрия 3H<sub>2</sub>O (0,88 ммоль, 119,5 мг) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,022 ммоль, 25,38 мг) и смесь нагревали при микроволновом облучении в микроволновой печи Biotage Initiator 8® при 120°C в течение 15 мин. Затем добавляли воду, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали при

помощи Biotage Isolera Four (соединенного с детектором Dalton MS), тип картриджа SNAP25 (для всех режимов), используя градиент от EtAcO 100% до EtAcO:MeOH 8:2. Собирали 20 мг указанного в заголовке соединения (коричневое масло) вместе с примесями. Затем образец повторно очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, тип картриджа SNAP12, используя градиент от  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  буфер:MeCN 85:15 до  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  буфер:MeCN 1:1. Собирали 9 мг желаемого соединения (белый порошок).

СВЭЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378,28, 380,17, 381,34$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 7,62-7,71 (м, 1H), 7,45-7,55 (м, 3H), 7,43 (т, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 7,23 (д, 1H), 5,02 (шир.с, 2H), 4,23-4,37 (м, 2H), 3,94-4,21 (м, 2H), 2,62 (с, 3H)

Используя способ, описанный выше для примера 26, и заменяя 2-этинил-6-метилпиридин подходящим алкином, получали следующие соединения:

#### Пример 27

#### 3-[2-[7-(3-Хлорбензоил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]этинил]бензонитрил

Из Соединения 26а и 3-этинилбензонитрила. Получен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 388,18, 390,25, 391,06$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 7,88 (т, 1H), 7,83 (дт, 1H), 7,75 (дт, 1H), 7,55-7,63 (м, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 7,45 (т, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,96-4,31 (м, 4H)

#### Пример 28

#### (3-Хлорфенил)-[3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон

Из Соединения 26а и 4-хлор-2-этинилпиридина, с использованием бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорида вместо тетракис(трифенилфосфин)палладия. Продукт выделяли в виде темного порошка.

СВЭЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398,21, 400,19, 401,10$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  □ млн.д. 8,58 (д, 1H), 7,66 (д, 1H), 7,32-7,57 (м, 6 H), 5,04 (с, 2H), 4,22-4,36 (м, 2H), 4,12 (с, 1H),

#### Пример 29

#### (3-Хлорфенил)-[3-[2-(3-фторфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон

Из Соединения 26а и 1-этинил-3-фторбензола. Получен в виде белого твердого вещества

#### Пример 30

#### (3-Хлорфенил)-[3-(2-циклогексилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон

Из Соединения 26а и циклогексилацетилена. Выделен в виде желтого светлого масла.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 369,18, 371,25$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 7,43-7,63 (м, 4H), 4,58-5,09 (м, 2H), 3,96-4,14 (м, 2H), 3,59-3,95 (м, 2H), 2,75-2,87 (м, 1H), 1,26-1,93 (м, 10 H)

### Пример 31

#### 3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон

Из Соединения 26а и фенилацетилена. Выделен в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 363,15, 365,13$

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  □ млн.д. 7,32-7,64 (м, 9 H), 5,02 (д, 2H), 4,03-4,26 (м, 4H)

### Пример 32

#### 3-[2-(m-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат

Используя способ, описанный выше для Примера 1 и заменяя 1-хлор-3-этинилбензол 3-толилацетиленом, получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 339,64$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 1,45 (с, 9 H), 2,36 (с, 3H), 3,82 (т, 2H), 4,11 (т, 2H), 4,73 (с, 2H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,47 (д, 1H), 7,51 (с, 1H),

### Пример 33

#### 3-[2-(m-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(1-пиперидил)метанон гидрохлорид

#### 3-[2-(m-толил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]тиразин(Соединение 33а)

Раствор соединения Примера 32 (187 мг, 0,553 ммоль) в 4,4 М HCl в изопропанол (5,03 мл, 22,1 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после этого его упаривали досуха в вакууме с получением 170 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, используемого на следующей стадии без дополнительной очистки.

#### 3-[2-(m-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(1-пиперидил)метанон

К суспензии соединения 33а (50 мг, 0,21 ммоль) добавляли TEA (87,5 мкл, 0,63 ммоль) при перемешивании, с последующим добавлением 1-пиперидинкарбонилхлорида. Раствор перемешивали в течение 16 ч. Затем неочищенный продукт, полученный выпариванием растворителя, очищали при помощи автоматизированной флэш-хроматографии (Biotage Isolera One®), используя градиент от EtOAc 100% до EtOAc:MeOH 8:2, получая 32 мг смолистого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 359,59$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 1,39-1,61 (м, 6 H), 2,35 (с, 3H), 3,06-3,26 (м, 4H), 3,60 (т, 2H), 4,14 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,49-7,52

(м, 1H),

Следуя методу синтеза, описанному для соединения Примера 33, и заменяя 1-пиперидинкарбонилхлорид подходящим ацилирующим реагентом, получали следующие соединения:

**Пример 34**

**2-Фурил-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]метанон**

Из Соединения 33а и 2-фуроилхлорида. Выделен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [М+Н]<sup>+</sup> = 333,46

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 2,35 (с, 3H), 4,16 (шир.с, 2H), 4,23 (д, 2H), 5,07 (шир.с, 2H), 6,69 (дд, 1H), 7,19 (дд, 1H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,92 (дд, 1H),

**Пример 35**

**N, \_\_\_\_\_ N-Диэтил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид**

Из Соединения 33а и диэтиламинокарбонилхлорида. Выделен в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [М+Н]<sup>+</sup> = 338,55

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 1,08 (т, 6 H), 2,35 (с, 3H), 3,21 (кв., 4H), 3,58 (т, 2H), 4,13 (т, 2H), 4,45 (с, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,50 (с, 1H),

**Пример 36**

**N, \_\_\_\_\_ N-Диметил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид**

Из Соединения 33а и диметиламинокарбонилхлорида. Продукт выделяли в виде смолистого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [М+Н]<sup>+</sup> = 310,49

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 2,36 (с, 3H), 2,84 (с, 6 H), 3,62 (т, 2H), 4,15 (т, 2H), 4,50 (с, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,52 (с, 1H),

**Пример 37**

**N-Метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид**

Из Соединения 33а и N-метокси-N-метилкарбамоилхлорида. Продукт выделяли в виде смолистого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [М+Н]<sup>+</sup> = 326,51

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □ млн.д. 2,36 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 3,62 (с, 3H), 3,85 (т, 2H), 4,15 (т, 2H), 4,75 (с, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,48 (д, 1H), 7,51 (с, 1H),

**Пример 38**

**N-Изопропил-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид**

Из Соединения 33а и N-изопропил-N,3-диметил-имидазол-3-ий-1-карбоксамид

йодида. Продукт выделяли в виде бледно-желтого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 338,43$

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  □млн.д. 1,19 (д, 6 H), 2,38 (с, 3H), 2,79 (с, 3H), 3,68 (т, 2H), 4,04-4,17 (м, 1H), 4,20 (т, 2H), 4,65 (с, 2H), 7,19-7,33 (м, 2H), 7,35-7,43 (м, 2H)

### Пример 39

#### N-(2-Метоксиэтил)-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид

Из Соединения 33а и N-(2-Метоксиэтил)-N,3-диметилимидазол-3-ий-1-карбоксамид йодида (закупленный). Продукт выделяли в виде желтого масла.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 354,26$

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  □млн.д. 2,36 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 3,34-3,39 (м, 2H), 3,46-3,52 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 4,14 (т, 2H), 4,49 (с, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,51 (с, 1H),

### Пример 40

N-Этил-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид

Из Соединения 33а и 1-[этил(метил)карбамоил]-3-метил-1H-имидазол-3-ий йодида. Продукт, отрицательный аллостерический модулятор, выделяли в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 324,28$

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  □млн.д. 1,09 (т, 3H), 2,36 (с, 3H), 2,84 (с, 3H), 3,21 (кв., 2H), 3,61 (т, 2H), 4,14 (т, 2H), 4,48 (с, 2H) 7,31-7,37 (м, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,51 (с, 1H),

### Пример 41

#### 1-Пиперидил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат

К раствору соединения 33а (140 мг, 0,588 ммоль) в DCM (15 мл) и DIPEA (206 мкл, 1,18 ммоль) по каплям добавляли при комнатной температуре раствор трифосгена (69,8 мг, 0,235 ммоль) в 5 мл DCM. Через 5 минут добавляли раствор 1-гидроксипиперидина (89,2 мг, 0,882 ммоль) и DIPEA (103 мкл, 0,59 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли при помощи DCM, органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Очистка автоматической флэш-хроматографией на колонке Biotage Isolera, FLASH 12+, с использованием градиента от PE:EtOAc 2:8 до EtOAc 100% дала 13 мг белого смолистого твердого вещества, которое повторно очищали на колонке SNAP 12 RP с градиентом от  $NH_4HCO_3$  буфер:ACN 6:4 до  $NH_4HCO_3$  буфер:ACN 1:1. Получали 6 мг указанного в заголовке соединения в виде смолистого твердого вещества. СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 366,79$

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  □млн.д. 1,28 (с, 1H), 1,65 (шир.с, 1H), 1,74-1,88 (м, 4H), 2,39 (с, 3H), 2,70 (шир.с, 2H), 3,46 (шир.с, 2H), 3,97 (т, 2H), 4,14 (т, 2H), 4,91 (с, 2H),

7,20-7,36 (м, 2H), 7,36-7,46 (м, 2H)

**Пример 42**

**Морфолино-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон**

Из Соединения 33а и 1-морфолинокарбонилхлорида, с выделением продукта в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 352,48

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □млн.д. 2,35 (с, 3H), 3,25 (т, 4H), 3,59 (т, 4H), 3,65 (т, 2H), 4,15 (т, 2H), 4,55 (с, 2H), 7,34 (д, 1H), 7,38 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,49-7,52 (м, 1H),

**Пример 43**

**(3-Хлорфенил)-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон**

Из Соединения 33а и бензоилхлорида, с выделением продукта в виде бежевого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 377,43

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □млн.д. 2,36 (с, 3H), 3,68-4,00 (м, 2H), 4,19 (т, 2H), 4,61-5,33 (м, 2H), 7,33-7,42 (м, 2H), 7,45-7,57 (м, 4H), 7,57-7,64 (м, 2H)

**Пример 44**

**[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон**

Из Соединения 33а и 1-пирролидинкарбонилхлорида, с выделением продукта в виде смолистого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 336,52

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □млн.д. 1,74-1,81 (м, 4H), 2,34 (с, 4H), 3,21-3,46 (м, 2H), 3,66 (т, 3H), 4,12 (т, 2H), 4,52 (с, 2H), 7,33 (д, 1H), 7,37 (т, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,49 (с, 1H),

**Пример 45**

**Этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из Соединения 33а и этилхлороформиата, с выделением продукта в виде белого твердого вещества

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 311,58

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ □млн.д. 1,24 (т, 3H), 2,36 (с, 3H), 3,86 (т, 2H), 4,06-4,20 (м, 4H), 4,78 (с, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,51 (с, 1H),

**Пример 46**

**Метил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из Соединения 33а и метилхлороформиата, с выделением продукта в виде белого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 297,61

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 2,36 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,86 (т, 2H), 4,13 (т, 2H), 4,78 (с, 2H), 7,35 (д, 1H), 7,39 (т, 1H), 7,47 (д, 1H), 7,51 (с, 1H),

**Пример 47**

**трет-бутил 3-[2-(3-циано-5-фтор-фенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Получен с использованием способа, описанного выше для Примера 1, и с заменой 1-хлор-3-этинилбензола на 3-циано-5-фторфенилацетилен.

СВЭЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368,35$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  □ млн.д. 1,53 (с, 9 H), 3,89-4,00 (м, 2H), 4,09-4,16 (м, 2H), 4,90 (с, 2H), 7,45 (дд, 1H), 7,51- 7,56 (м, 1H), 7,66-7,69 (м, 1H),

**Пример 48**

**трет-бутил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Получен с использованием способа, описанного выше для Примера 1, и с заменой 1-хлор-3-этинилбензола на 4-хлор-2-этинилпиридин. Продукт выделяли в виде бежевого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 360,38$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  □ млн.д. 1,53 (с, 9 H) 3,92 (т, 2H), 4,17 (т, 2H), 4,90 (с, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,61-7,69 (м, 1H), 8,57 (д, 1H),

**Пример 49**

**трет-бутил 3-[2-(1-гидроксициклогексил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Получен с использованием способа, описанного выше для Примера 1, и с заменой 1-хлор-3-этинилбензола на 1-ацетиленциклогексанол. Продукт выделяли в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347,62$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 1,26 (дд, 1H), 1,39-1,62 (м, 5 H), 1,44 (с, 9 H), 1,63-1,74 (м, 2H), 1,85-1,95 (м, 2H), 3,80 (т, 2H), 3,98 (т, 2H), 4,68 (шир.с, 2H), 5,72 (с, 1H),

**Пример 50**

**трет-бутил 3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Получен с использованием способа, описанного выше для Примера 1, и с заменой 1-хлор-3-этинилбензола на фенилацетилен.

СВЭЖХ-МС  $[\text{M}+\text{H}]^+ = 325,43$

**Пример 51**

**трет-бутил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Получен с использованием способа, описанного выше для Примера 1, и с заменой 1-хлор-3-этинилбензола на 6-метил-2-пиридилацетилен.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 340,58$

Следующие соединения получали кислотным расщеплением *трет*-бутоксикарбонильной группы соединений Примера 47-48 и 50-51, как описано выше, трифторуксусной кислотой или с использованием HCl в EtOAc или *i*-PrOH и с последующим ацилированием этил или метилхлороформиатом или N, N-диэтилкарбамоилхлоридом, или арилированием 2-хлор-6-метилпиридином, используя стандартную процедуру.

**Пример 52**

**Этил 3-[2-(3-циано-5-фтор-фенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Это соединение можно получить из 3-фтор-5-[2-(5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил)этинил]бензонитрила и этилхлороформиата.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 340,45$

**Пример 53**

**Этил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из 3-[(4-хлорпиридин-2-ил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина и этилхлороформиата. Продукт выделяли в виде желтоватого масла.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 332,33, 320,07, 321,08$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  □ млн.д. 1,33 (т, 3H), 3,97 (т, 2H), 4,19 (т, 2H), 4,25 (кв., 2H), 4,95 (с, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 8,57 (д, 1H),

**Пример 54**

**Метил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из 3-[(4-хлорпиридин-2-ил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина и метилхлороформиата. Продукт выделяли в виде бежевого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 318,05, 334,35, 335,36$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  □ млн.д. 3,83 (с, 3H), 3,98 (д, 2H), 4,16-4,23 (м, 2H), 4,95 (с, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,66 (д, 1H), 8,58 (д, 1H),

**Пример 55**

**Метил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из 3-[(6-метилпиридин-2-ил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина и метилхлороформиата. Продукт выделяли в виде коричневатого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 298,38$

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  □ млн.д. 2,52 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,87 (т, 2H), 4,15 (т, 2H), 4,79 (с, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,78-7,85 (м, 1H),

**Пример 56**

**Этил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат**

Из 3-[(6-метилпиридин-2-ил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина и этилхлороформиата. Продукт выделяли в виде коричневатого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 312,38$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  □ млн.д. 1,24 (т, 3H), 2,52 (с, 3H), 3,87 (т, 2H), 4,08-4,19 (м, 4H), 4,79 (с, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,82 (т, 1H),

**Пример 57**

**N, N-Диэтил-3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид**

Из 3-[(6-метилпиридин-2-ил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина и диэтиламинокарбонилхлорида. Продукт выделяли в виде желтоватого твердого вещества.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 339,42$

$^1H$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d6)  $\delta$  □ млн.д. 1,09 (т, 6 H), 2,52 (с, 3H), 3,22 (кв., 4H), 3,60 (т, 2H), 4,16 (т, 2H), 4,48 (с, 2H), 7,39 (д, 1H), 7,60 (д, 1H), 7,82 (т, 1H),

**Пример 58**

**7-(6-Метил-3-нитро-2-пиридил)-3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин**

Получен путем взаимодействия 3-(фенилэтинил)-5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина и 2-хлор-6-метил-3-нитропиридина.

СВЭЖХ-МС  $[M+H]^+ = 361,18$

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  □ млн.д. 2,56 (с, 3H), 3,92 (т, 2H), 4,36 (т, 2H), 4,88 (с, 2H), 6,85 (д, 1H), 7,39-7,50 (м, 3H), 7,60-7,65 (м, 2H), 8,24 (д, 1H),

**Пример 59**

**трет-бутил 3-[(3-цианофенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-карбоксилат**

К раствору трет-бутил 3-бром-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилата (0,662 ммоль, 200 мг) в безводном DMF (1 мл) в сосуде для микроволновой печи добавляли 3-этинилбензонитрил (0,993 ммоль, 126,23 мг) с последующим добавлением ацетата натрия  $3H_2O$  (1,324 ммоль, 180,14 мг) и *тетракис*(трифенилфосфин)палладия (0,033 ммоль, 38,24 мг), сосуд герметично закрывали, продували азотом и смесь нагревали в условиях микроволнового облучения при 120°C в течение 15 минут. Затем добавляли воду, две фазы разделяли, органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали при помощи Biotage Isolera One, тип картриджа SNAP25, используя градиент петролейный эфир:EtOAc 1:1 до петролейный эфир:EtOAc 2:8. Собирали 105 мг указанного в заголовке соединения (темное масло).

ВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 349,4

**Пример 60**

**3-({7-[(2,5-Диметилфуран-3-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил}этинил)бензонитрил**

3-[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил)этинил]бензонитрил  
(Соединение 60а)

К охлажденному на ледяной бане раствору соединения Примера 59 в CHCl<sub>3</sub> (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6,028 ммоль, 687,3 мг, 0,464 мл) и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут. После охлаждения при комнатной температуре хлороформ и избыток TFA удаляли при пониженном давлении. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и DCM, две фазы разделяли и водный слой экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Собирали 50 мг указанного в заголовке соединения (коричневатое масло) и использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 249,3

**3-({7-[(2,5-Диметилфуран-3-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил}этинил)бензонитрил**

К охлажденному на ледяной бане раствору соединения 60а в не содержащем этанола хлороформе (5 мл) добавляли ТЕА (0,031 г, 0,302 ммоль, 3,00 экв., 0,0422 мл), с последующим добавлением 2,5-диметилфуран-3-карбонилхлорида (0,121 ммоль, 0,016 мл, 0,019 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1ч. Реакцию гасили водой, две фазы разделяли, органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Неочищенный остаток очищали при помощи Biotage Isolera One, тип картриджа SNAP10, используя градиент петролейный эфир:EtOAc 6:4 до EtOAc 100%. Собирали 31 мг указанного в заголовке соединения (светло-желтый порошок).

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 371,4

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн.д. 7,83 (т, 1H), 7,78 (дт, 1H), 7,64-7,71 (м, 1H), 7,47-7,56 (м, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,17-4,26 (м, 2H), 4,03-4,13 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,30 (т, 3H)

**Пример 61**

**3-({7-(3-Хлорбензоил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин-3-ил}этинил)бензонитрил**

Получен из соединения 60а и бензоилхлорида способом, описанным выше для соединения Примера 60. Светло-желтый порошок.

СВЭЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup> = 387,8

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ млн.д. 7,82-7,88 (м, 1H), 7,76-7,81 (м, 1H), 7,65-7,71 (м, 1H), 7,47-7,57 (м, 3H), 7,41-7,46 (м, 1H), 7,33- 7,39 (м, 1H), 6,98 (br d, 1H), 4,63-5,09 (м, 2H), 3,72-4,38 (м, 4H)

**Пример 62****трет-бутил 3-[(3-хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат**

Получен способом, описанным выше для соединения Примера 59, с заменой 3-этинилбензонитрила на 3-хлорфенилацетилен. Продукт выделяли в виде темного масла.

СВЭЖХ-МС [М+Н]<sup>+</sup> = 358,02, 359,99, 361,08

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ млн.д. 1,53 (с, 9 Н), 3,88 (т, 2Н), 4,14 (т, 2Н), 4,70 (с, 2Н), 6,97 (с, 1Н), 7,32 (т, 1Н), 7,36-7,40 (м, 1Н), 7,45 (дт, 1Н), 7,55 (т, 1Н),

После снятия ВОС защиты с соединения Примера 62 (см. соединение 60а для способа синтеза) полученное промежуточное соединение 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразин подвергали взаимодействию с указанными реагентами, как описано для соединения Примера 60, и получали следующие соединения:

**Пример 63****{3-[(3-Хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8Н)-ил}(2,5-диметилфуран-3-ил)метанон**

Из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина и 2,5-диметилфуран-3-карбонилхлорида. Продукт выделяли в виде бледно-желтого порошка.

**Пример 64****(3-Хлорфенил){3-[(3-хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8Н)-ил}метанон**

Из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина и 3-хлорбензоилхлорида. Получен в виде светло-желтого порошка.

**Пример 65****Этил 3-[(3-хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат**

Из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиразина и этилхлороформиата.

**Пример 66****трет-бутил 3-[(3-цианфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат**

Получен способом, описанным выше для соединения Примера 59, с использованием *трет-бутил* 3-бром-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пиразин-7-карбоксилата вместо *трет-бутил* 3-бром-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилата.

После снятия ВОС защиты соединения Примера 66 (см. соединение 60а для способа синтеза) полученное промежуточное соединение 3-[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)этинил]бензонитрил подвергали взаимодействию, как описано для соединения Примера 60, с указанными реагентами и получали следующие соединения:

**Пример 67**

**3-[[7-(3-Хлорбензоил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил]этинил]бензонитрил**

Из 3-[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)этинил]бензонитрила и 3-хлорбензоилхлорида.

**Пример 68**

**3-({7-[(4,5-Диметилфуран-2-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил}этинил)бензонитрил**

Из 3-[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)этинил]бензонитрила и 4,5-диметилфуран-2-карбонилхлорида.

**Пример 69**

**3-({7-[(2,5-Диметилфуран-3-ил)карбонил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил}этинил)бензонитрил**

Из 3-[2-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)этинил]бензонитрила и 2,5-диметилфуран-3-карбонилхлорида.

**Пример 70**

**трет-бутил 3-[(3-хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-карбоксилат**

Получен по способом, описанным выше для соединения Примера 59, с использованием *трет-бутил* 3-бром-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пиразин-7-карбоксилата вместо *трет-бутил* 3-бром-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилата и с использованием 3-хлорфенилацетилена вместо 3-этинилбензонитрила.

После снятия ВОС защиты соединения Примера 70 (см. соединение 60а для способа синтеза) полученное промежуточное соединение 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин подвергали взаимодействию, как описано для соединения Примера 60, с указанными реагентами и получали следующие соединения:

**Пример 71**

**3-[(3-[(3-Хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-ил]карбонил)бензонитрил**

Из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина и 3-цианобензоилхлорида.

**Пример 72**

**{3-[(3-Хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-ил}(2,5-диметилфуран-3-ил)метанон**

Из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина и 2,5-диметилфуран-3-карбонилхлорида.

**Пример 73**

**(3-Хлорфенил){3-[(3-хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8Н)-ил}метанон**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина и 3-хлорбензоилхлорида,

как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 74**

**3-[3-Хлорфенил)этинил]-N-метокси-N-метил-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-карбоксамид**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина и N-метокси-N-метилкарбамоилхлорида, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 75**

**3-[3-Хлорфенил)этинил]-N, N-диметил-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-карбоксамид**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина и N, N-диметилкарбамоилхлорида, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 76**

**3-[3-Хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-карбоксамид**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина и N, N-диэтилкарбамоилхлорида, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 77**

**Этил 3-[3-хлорфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-карбоксилат**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина и этилхлороформиата, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 78**

**трет-бутил 3-[3-метилфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-карбоксилат**

Получали способом, описанным выше для соединения Примера 59, используя *трет-бутил* 3-бром-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,2-а]пиразин-7-карбоксилат вместо *трет-бутил* 3-бром-6,8-дигидро-5H-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилата и используя 3-метилфенилацетилен вместо 3-этинилбензонитрила.

После снятия ВОС защиты соединения Примера 78 (см. соединение 60a для способа синтеза) полученное промежуточное соединение 3-[2-(*m*-толил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин подвергали взаимодействию, как описано для соединения Примера 60, с указанными реагентами и получали следующие соединения:

**Пример 79**

**N-Метокси-N-метил-3-[3-метилфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-карбоксамид**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(*m*-

толил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазина и N-метокси-N-метилкарбамоилхлорида, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 80**

**N, N-Диметил-3-[(3-метилфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-карбоксамид**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(м-толил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазина и N, N-диметилкарбамоилхлорида, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 81**

**Этил 3-[(3-метилфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-карбоксилат**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(м-толил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазина и этилхлороформиата, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 82**

**N, N-диэтил-3-[(3-метилфенил)этинил]-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-карбоксамид**

Соединение получали другим способом, но его получение из 3-[2-(м-толил)этинил]-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиазина и N, N-диэтилкарбамоилхлорида, как предполагается, является предпочтительным.

**Пример 83**

**Биологический анализ**

Стабильно трансфицированные клеточные линии были созданы с использованием индуцибельных векторов экспрессии, кодирующих рецептор mGlu<sub>5</sub> человека, с использованием Тетрациклин-Регулируемой Экспрессирующей системы, (система T-REx<sup>TM</sup>, Invitrogen, Life Technologies). Открытую рамку считывания (ORF) mGluR5 человека, охватывающую стоп-кодон, клонировали в вектор pcDNA4/TO/мус-His<sup>TM</sup> А, несущий TetO2. Инсерционный сайт представлял собой HindIII-PstI для рецепторов mGluR<sub>5</sub>. Полученные конструкции затем трансфицировали в клеточную линию T-REx CHO<sup>TM</sup> с использованием протокола FuGENE (Roche); клеточная линия CHO T-REx<sup>TM</sup> стабильно экспрессирует репрессор Tet (из плазмиды pcDNA6/TR) при селекции с использованием бластицидина 10 мкг/мл. Стабильные клоны получали путем селекции с зеонином 1 мг/мл и выдерживания в среде ULTRA CHO (LONZA) с добавлением диализованного FBS, зеонина, бластицидина при 37°C, в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Экспрессию рецепторов h-mGluR<sub>5</sub> вновь активировали при помощи тетрациклина 1 мкг/мл в течение 18 часов перед экспериментом по связыванию, в то время как экспрессию рецепторов h-mGluR<sub>5</sub> вновь активировали при помощи, соответственно, 3 нг/мл и 10 нг/мл тетрациклина в течение 18 часов перед экспериментом по определению флуоресценции кальция.

**Пример 84**

### **Анализ связывания радиолиганда на нативном mGluR<sub>5</sub> и подтипах рецептора mGluR<sub>5</sub>**

Сродство к подтипам трансмембранного глутаматного метаботропного рецептора mGluR<sub>5</sub> оценивали в соответствии с методами Андерсона (Anderson et al., J Pharmacol. Exp. Ther., (2002), Vol,303(3), pp.1044-51) с некоторыми модификациями. Клонированный mGluR<sub>5</sub> получали путем ресуспендирования клеток CHO T-REx h-mGluR<sub>5</sub> (50 мкг/лунка) в 20 mM HEPES, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, pH 7,4, которые затем инкубировали в конечном объеме 1 мл в течение 60 мин при 25°C с 4 нМ [<sup>3</sup>H]MPEP в отсутствие или в присутствии конкурирующих лекарственных средств. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ MPEP. Инкубацию останавливали добавлением холодного трис-буфера pH 7,4 и быстрой фильтрацией через фильтры Filtermat 1204-401 (Perkin Elmer), предварительно обработанные 0,2% полиэтиленгликолем. Затем фильтры промывали холодным буфером и радиоактивность, оставшаяся на фильтрах, подсчитывали с помощью жидкостной сцинтилляционной спектрометрии (Betaplate 1204 BS-Wallac). Сродство (K<sub>i</sub>) соединений по настоящему изобретению к рецептору mGlu<sub>5</sub> составляет от 0,1 до 1000 нМ. Например, соединение Примера 8 имеет K<sub>i</sub>=33,75 нМ, а соединение Примера 40 имеет K<sub>i</sub>=32 нМ.

#### **Пример 85**

### **Определение функциональной активности рецептора mGlu<sub>5</sub> путем измерения флуоресценции кальция**

Клетки высевали в 96-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном при плотности 80000 клеток/лунка в RPMI (без фенолового красного, без L-глутамин; Gibco LifeTechnologies, CA) с добавлением 10% диализованного FBS. После 18-часовой инкубации с тетрациклином клетки нагружали 2 mM Ca<sup>2+</sup>-чувствительным флуоресцентным красителем Fluo-4/AM (Molecular Probes) в сбалансированном физиологическом растворе Хэнкса (HBSS, Gibco LifeTechnologies, CA) с 20 мкМ HEPES (Sigma) и 2,5 mM пробенецида (Sigma) в течение 1 часа при 37°C. Клетки промывали три раза HBSS для удаления внеклеточного красителя. Сигналы флуоресценции измеряли с использованием микропланшет-ридера для определения флуоресценции Flexstation III (Molecular Devices) с интервалами отбора проб 1,5 сек в течение 60 сек.

Эффективность антагониста определяли с использованием EC<sub>80</sub> квисквалата, используемого в качестве агониста, и потенцирование активации mGlu<sub>5</sub> определяли с использованием EC<sub>20</sub> агониста (квисквалата или глутамата). Соединения наносили за 10 минут до нанесения агониста. Для исследований связывания и анализа кальция соединения растворяли в DMSO или деминерализованной воде в зависимости от их растворимости. Все указанные дозы были дозами соответствующих солей или оснований. Соединения по настоящему изобретению показали активность положительных или отрицательных аллостерических модуляторов. Например, соединение Примера 8 показало положительную аллостерическую активность EC<sub>50</sub>, равную 294,5 нМ. Например, соединение Примера 40 обладает активностью отрицательного аллостерического

модулятора  $IC_{50}=60,9$  нМ.

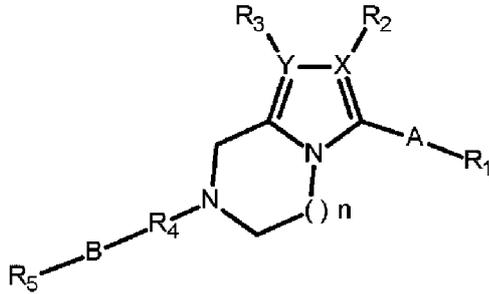
**Статистический анализ.**

Кривые ингибирования для тестируемых соединений на нативных и клонированных подтипах  $mGluR_1$  и  $mGluR_5$  определяли при помощи нелинейного регрессионного анализа с использованием программного обеспечения Prism 4.0 (Graphpad, San Diego, CA). Значения  $IC_{50}$  и псевдо-угловые коэффициенты Хилла определяли при помощи программы. Значения константы ингибирования  $K_i$  рассчитывали в соответствии с уравнением  $K_i=IC_{50}/(1 + [L]/K_d)$ , где  $[L]$  представляет концентрацию радиолиганда, а  $K_d$  представляет равновесную константу диссоциации комплекса радиолиганд-рецептор (Cheng et al., Biochem. Pharmacol. (1973), Vol,22, pp.3099-3108).

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее общую формулу I:

(I)



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

R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу или необязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкильную группу;

и

A представляет собой тройную связь, двойную связь, необязательно замещенную галогеновой группой, или представляет собой пяти- или шестиатомную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, S и O, или представляет собой алкильную цепь (C<sub>1-4</sub>) или алкильную цепь, замещенную 1-3 гетероатомами, выбранными из N, S и O;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> каждый независимо представляет собой ноль, водород, алкильную группу или атом фтора, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> связаны друг с другом с образованием конденсированного гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранных из N, S и O;

n представляет собой целое число от 0 до 2;

R<sub>4</sub> представляет собой карбонильную, тиокарбонильную, сульфонильную группу, связь или ноль;

B представляет собой кислород, серу или азот, где азот необязательно замещен C<sub>1-5</sub> алкилом или алкокси, связь или ноль;

R<sub>5</sub> представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу или необязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкильную группу.

2. Соединение по п.1, где необязательные заместители независимо выбраны из

атомов галогена и  $C_1-C_6$  алкильной,  $C_1-C_6$  алкокси, гидрокси, меркапто, нитро, циано, оксо, галоген( $C_1-C_6$ )алкильной, галоген( $C_1-C_6$ )алкокси,  $C_1-C_6$  алкилтио,  $C_1-C_6$  алкилсульфонильной,  $C_1-C_6$  алкилкарбонильной, сульфоамидной,  $C_1-C_6$  алкилсульфоамидной, ди( $C_1-C_6$ )алкилсульфоамидной, ( $C_1-C_6$ )алкоксикарбонильной и ( $C_1-C_6$ )алкилкарбонил( $C_1-C_6$ )алкильной групп и из групп формул  $-NR^*R^*$ ,  $-C(=O)-NR^*R^*$ ,  $-A$ ,  $-O-A$ ,  $-C(=O)-A$ ,  $-(CH_2)_q-A$ ,  $-NR^{**}-A$ ,  $-C(=O)-NR^{**}-A$ ,  $-NR^{**}C(=O)-A$  и  $-O-C(=O)-A$ , где каждый  $R^*$  независимо представляет собой атом водорода или  $C_1-C_6$  алкильную,  $C_1-C_6$  алкокси,  $C_1-C_6$  алкилкарбонильную, фенильную или бензильную группу,  $R^{**}$  представляет собой атом водорода или  $C_1-C_6$  алкильную группу,  $q$  представляет собой целое число от 1 до 6 и  $A$  представляет собой фенильную группу или  $C_1-C_8$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S;  $C_1-C_6$  циклоалкильную группу; при этом каждая группа  $A$  необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, гидрокси, циано, нитро и  $C_1-C_6$  алкила, предпочтительно, где необязательные заместители выбраны из групп, состоящих из атомов галогена и  $C_1-C_6$  алкильных групп.

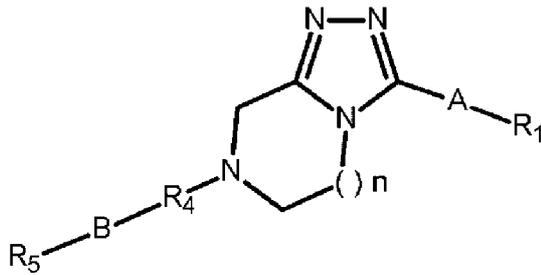
3. Соединение по п.1 или п.2, где  $A$  представляет собой тройную или двойную связь, необязательно замещенную галогеновой группой;  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную  $C_3-C_6$  циклоалкильную группу, необязательно замещенную  $C_3-C_6$  циклоалкенильную группу или  $C_3-C_5$  гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S, предпочтительно, где гетероатом представляет собой N;  $X$  и  $Y$  каждый независимо представляют собой N или C и  $n=1$ .

4. Соединение по любому из п.п.1-3, где  $R_4$  представляет собой карбонильную группу или ноль;  $B$  представляет собой O, N, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкилом или алкокси, таким как метокси, связь или ноль.

5. Соединение по любому из п.п.1-4, где, если  $B$  представляет собой O,  $R_5$  представляет собой  $C_1-C_{13}$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенную линейную или разветвленную  $C_1-C_{20}$  алкильную группу; если  $B$  представляет собой ноль,  $R_5$  представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_6-C_{14}$  арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_1-C_{13}$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную  $C_3-C_6$  циклоалкильную группу или необязательно замещенную  $C_3-C_6$  циклоалкенильную группу; и если  $B$  представляет собой N, необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкилом или алкокси,  $R_5$  представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную  $C_1-C_{20}$  алкильную группу.

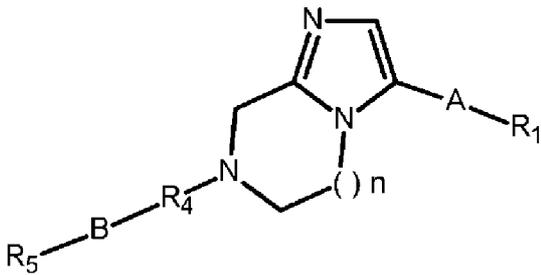
6. Соединение по п.1, где  $n=1$ , формулы IA:

IA



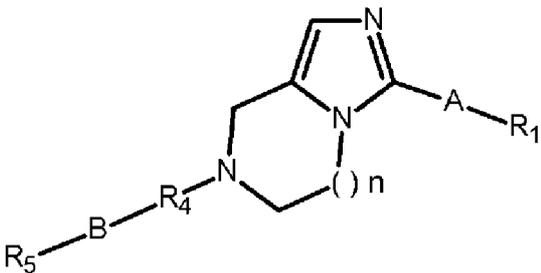
или, где  $n = 1$ , формулы IB:

IB



или, где  $n=1$ , формулы IC:

IC



7. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где:

(i)  $R_1$  и  $R_5$  независимо выбраны из группы, включающей необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_6$ - $C_{14}$  арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_1$ - $C_{13}$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, A представляет собой тройную связь или оксиметиленовую или метиленокси группу,  $R_4$  представляет собой CO группу,  $n$  имеет значение 1, X и Y представляют собой азот,  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой ноль и B представляет собой ноль (связь); или

(ii)  $R_1$ ,  $R_5$  представляют собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_6$ - $C_{14}$  арильную группу или необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_1$ - $C_{13}$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, A представляет собой тройную связь или оксиметиленовую или метиленокси группу, X и Y представляют собой азот,  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой ноль и B

представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S; или

(iii)  $R_1$ ,  $R_5$  независимо выбраны из необязательно замещенной моно-, би- или трициклической  $C_6$ - $C_{14}$  арильной группы или необязательно замещенной моно-, би- или трициклической  $C_1$ - $C_{13}$  гетероциклической группы, или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, X представляет собой углерод и Y представляет собой азот,  $R_3$  представляет собой ноль и  $R_2$  представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь или оксиметиленовую или метиленокси группу и B представляет собой ноль (связь); или

(iv)  $R_1$ ,  $R_5$  независимо выбраны из необязательно замещенной моноциклической арильной группы или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, X представляет собой углерод и Y представляет собой азот,  $R_3$  представляет собой ноль и  $R_2$  представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь, оксиметиленовую или метиленокси группу, где  $R_4$  представляет собой группу CO и B представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S; или

(v)  $R_1$ ,  $R_5$  независимо выбраны из необязательно замещенной моноциклической арильной группы или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, X представляет собой азот и Y представляет собой углерод,  $R_2$  представляет собой ноль и  $R_3$  представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь, оксиметиленовую или метиленокси группу, где  $R_4$  представляет собой группу CO и B представляет собой ноль (связь); или

(vi)  $R_1$ ,  $R_5$  независимо выбраны из замещенной моноциклической арильной группы или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O, S, или необязательно замещенной алкильной или циклоалкильной или циклоалкенильной группы, X представляет собой азот и Y представляет собой углерод,  $R_2$  представляет собой ноль и  $R_3$  представляет собой водород или метильную группу, A представляет собой тройную связь, оксиметиленовую или метиленокси группу, где  $R_4$  представляет собой группу CO и B представляет собой гетероатом, выбранный из N, O и S.

8. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой атом водорода или необязательно замещенную  $C_1$ - $C_4$  алкильную группу.

9. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где, когда  $R_4$  представляет собой CO группу и  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную моно- или бициклическую  $C_1$ - $C_9$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,  $R_5$  выбран из группы, состоящей из 2-фурильной, 3-метилфенильной, 3-хлорфенильной, 5-метил-2-фурильной, 3-фурильной, 2,5-диметил-3-

фурильной, 4-морфолинильной, пиперидинильной и пирролидинильной группы.

10. Соединение по любому из п.п.1-8, где соединение является отрицательным аллостерическим модулятором и где, когда  $R_4$  представляет собой CO группу, В представляет собой кислород и  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную моно- или бициклическую  $C_1-C_9$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, n имеет значение 1 и  $R_5$  выбран из группы, состоящей из алкильной группы, необязательно замещенной, выбранной из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила; или где, когда  $R_4$  представляет собой CO группу, В представляет собой азот или N-алкил, выбранный из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила или метокси, и  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную моно- или бициклическую  $C_1-C_9$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, n имеет значение 1, и  $R_5$  выбран из группы, состоящей из алкильной группы, необязательно замещенной, выбранной из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила.

11. Соединение по п.9, где соединение представляет собой 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид, который представляет собой соединение, в котором  $R_1$  представляет собой 3-хлорфенил, В представляет собой этилированный азот и  $R_5$  представляет собой этильную группу,  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой ноль,  $R_4$  представляет собой карбонил, n имеет значение 1 и А представляет собой тройную связь.

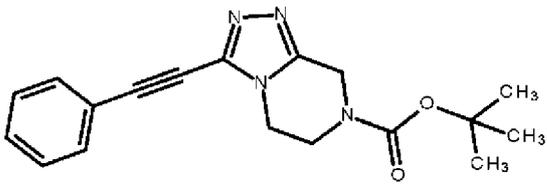
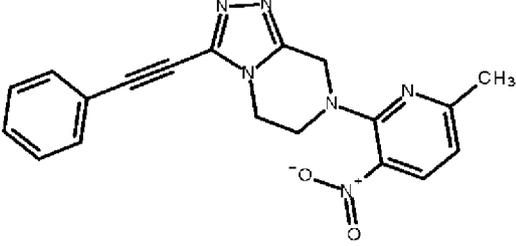
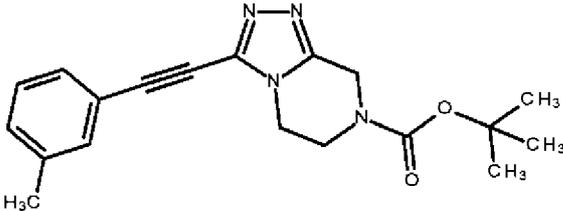
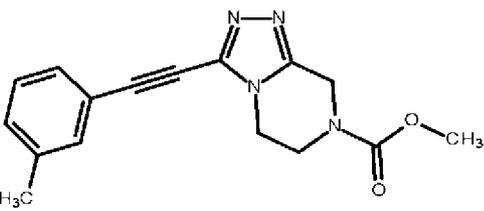
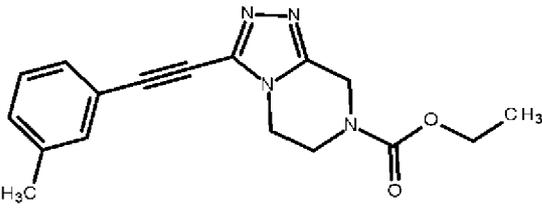
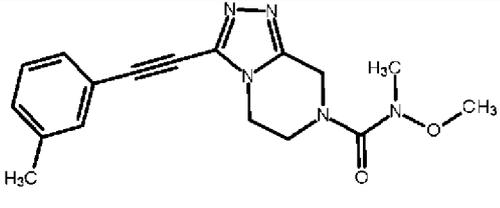
12. Соединение по любому из п.п.1-8, где соединение является положительным аллостерическим модулятором и где

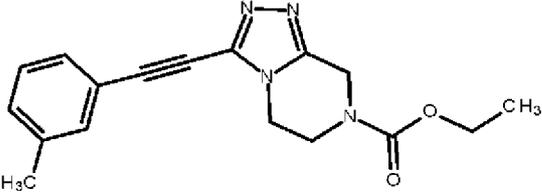
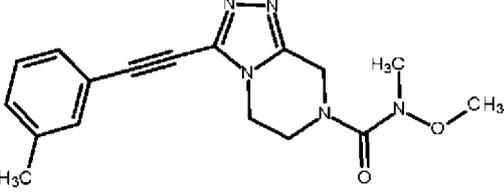
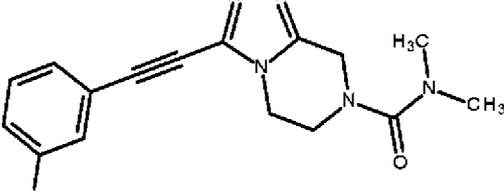
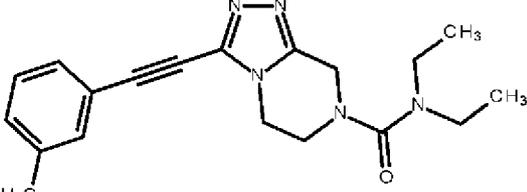
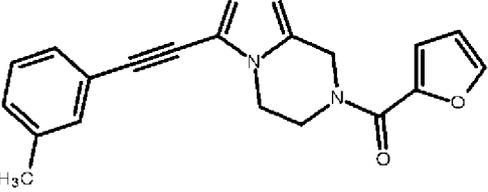
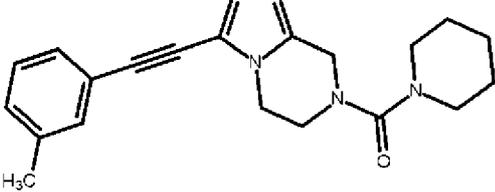
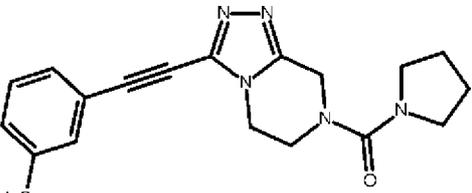
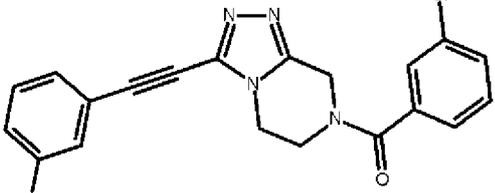
(i)  $R_4$  представляет собой CO группу, В представляет собой ноль и  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_6-C_{14}$  арильную группу, n имеет значение 1 и  $R_5$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной моноциклической арильной группы или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из группы N, O и S, предпочтительно где соединение представляет собой (3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]метанон, где  $R_1$  и  $R_5$  представляют собой 3-хлорфенил,  $R_2$  и  $R_3$  и В представляют собой ноль,  $R_4$  представляет собой карбонил, n имеет значение 1 и А представляет собой тройную связь; или где

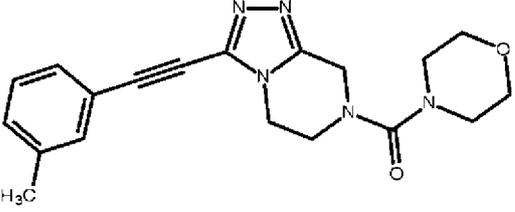
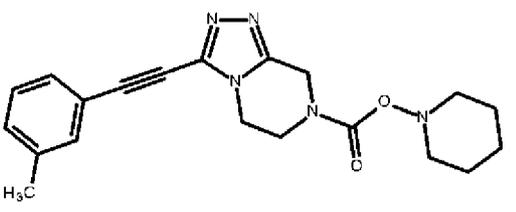
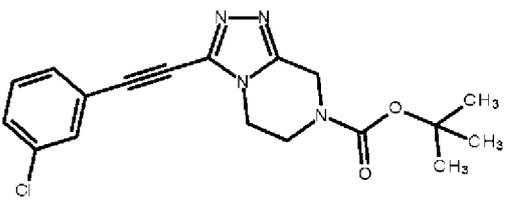
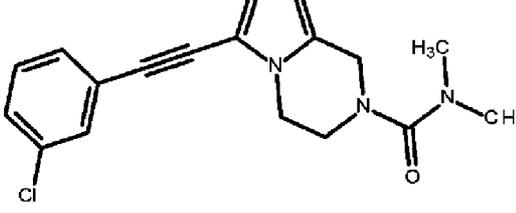
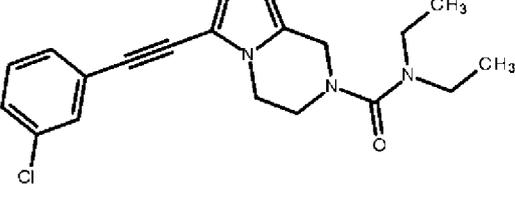
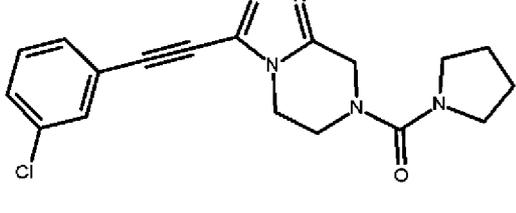
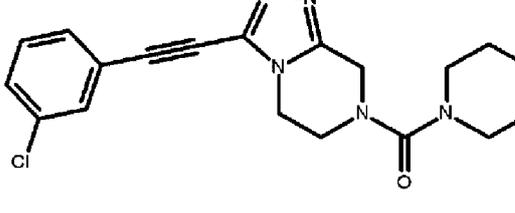
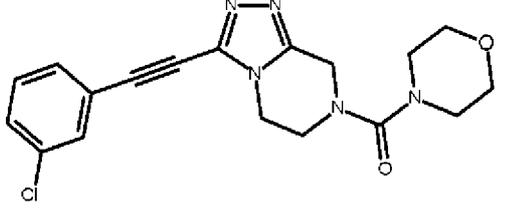
(ii) X представляет собой азот и Y представляет собой углерод,  $R_4$  представляет собой CO группу, В представляет собой ноль и  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_6-C_{14}$  арильную группу,  $R_5$  выбран из группы, состоящей из необязательно замещенной моноциклической арильной группы или необязательно замещенной моноциклической гетероциклической группы, содержащей от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S; предпочтительно где соединение представляет собой (3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-

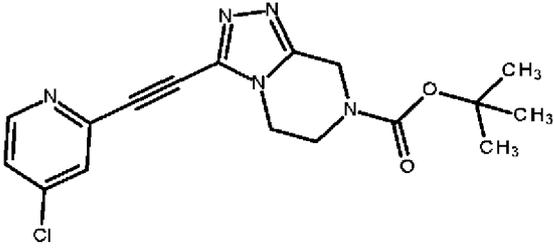
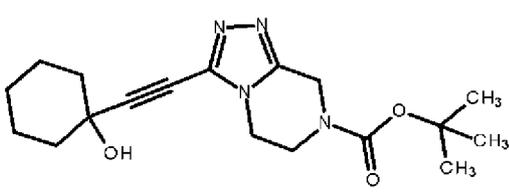
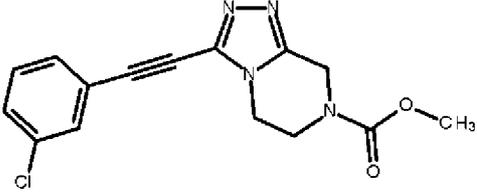
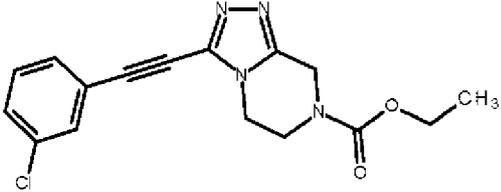
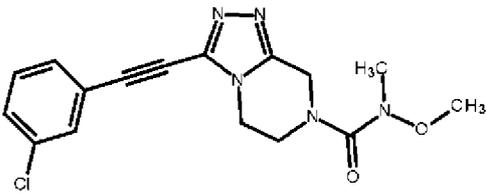
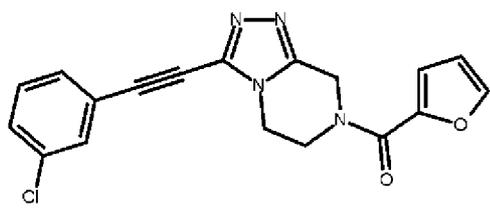
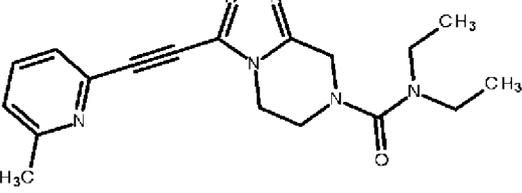
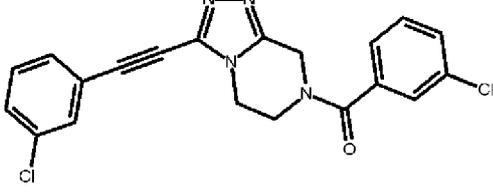
имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил]метанон, где R<sub>1</sub> и R<sub>5</sub> представляют собой 3-хлорфенил, А представляет собой тройную связь, В представляет собой ноль, R<sub>2</sub> представляет собой ноль и R<sub>3</sub> представляет собой водород, R<sub>4</sub> представляет собой карбонил и n имеет значение 1.

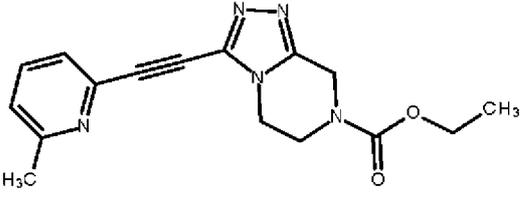
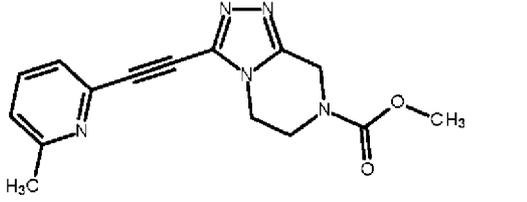
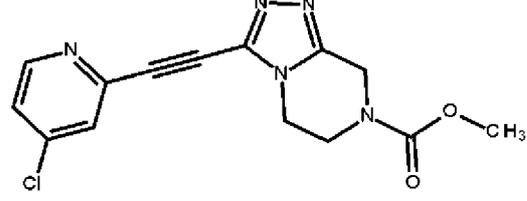
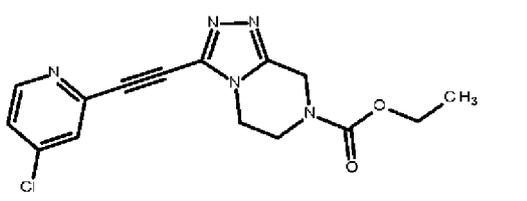
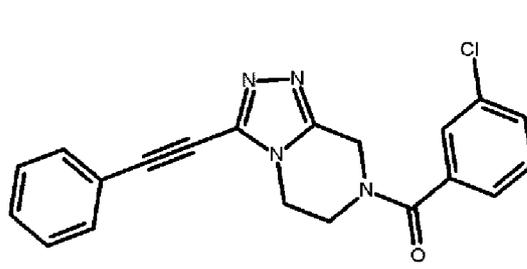
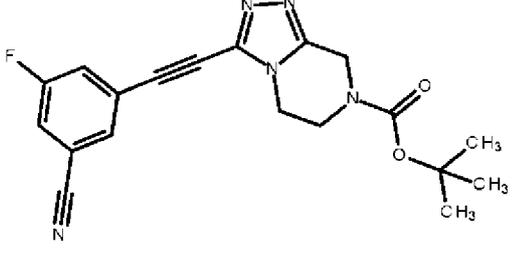
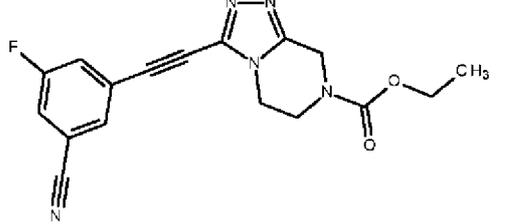
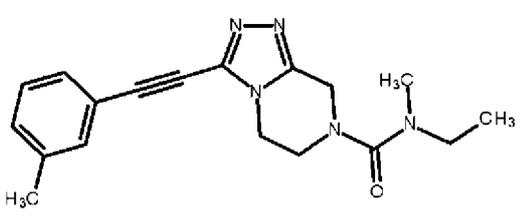
13. Соединение или энантиомер, диастереомер, N-оксид или фармацевтически приемлемая соль, необязательно включающее фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

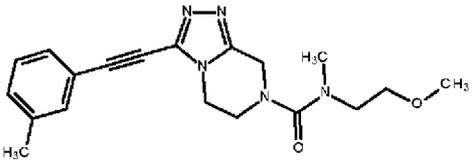
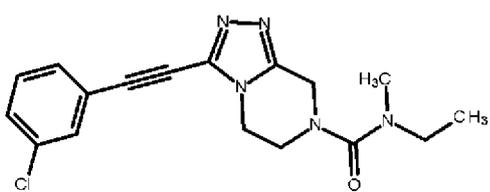
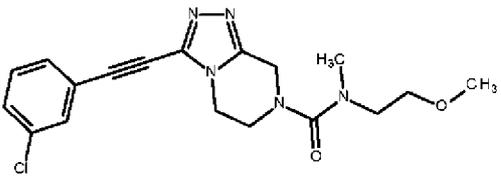
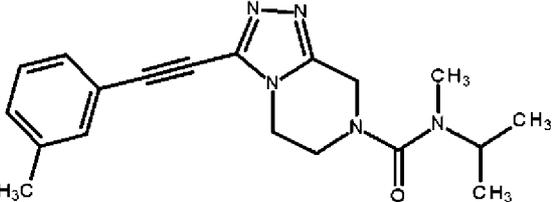
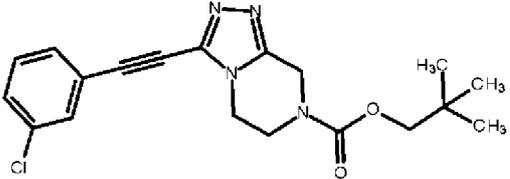
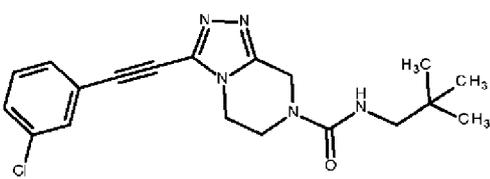
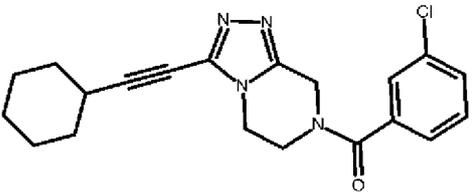
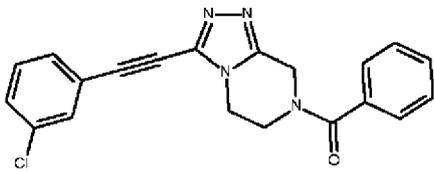
 <p>трет-бутил 3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>7-(6-метил-3-нитро-2-пиридил)-3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>метил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>

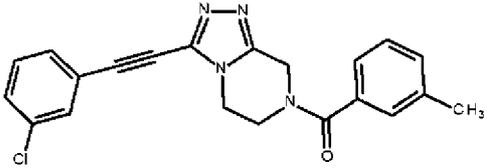
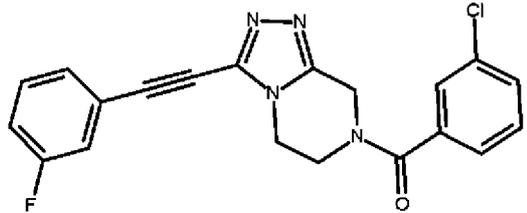
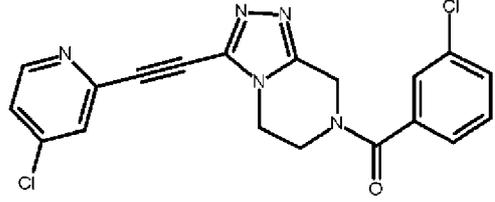
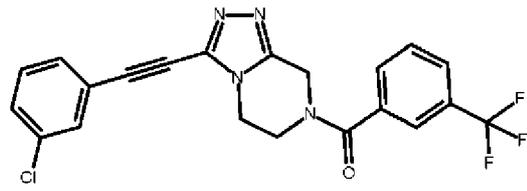
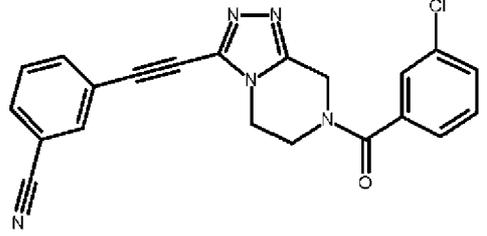
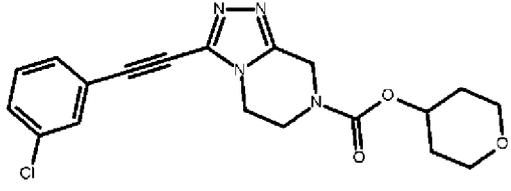
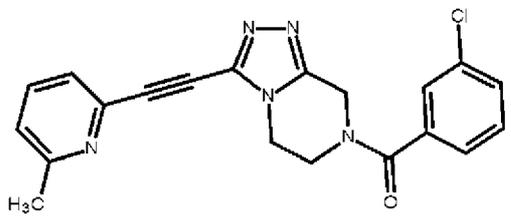
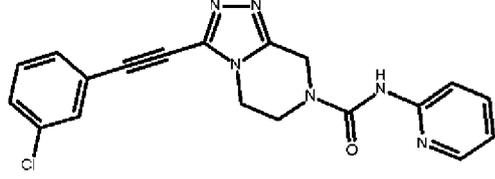
 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>N, N-диметил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>N, N-диэтил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>2-фурил-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>((3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил)-(1-пиперидил)метанон</p>
 <p>[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>

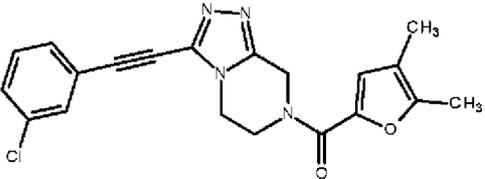
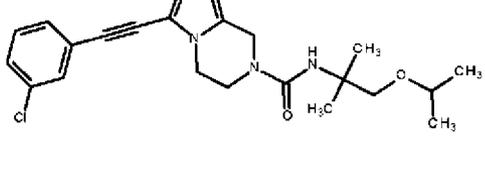
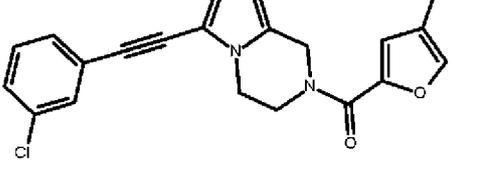
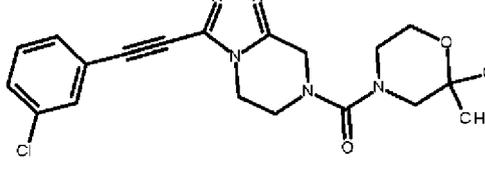
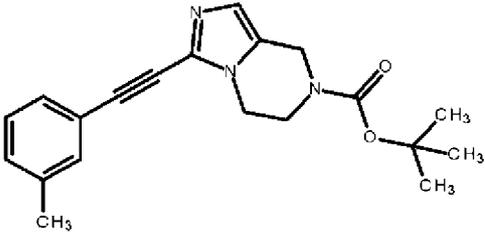
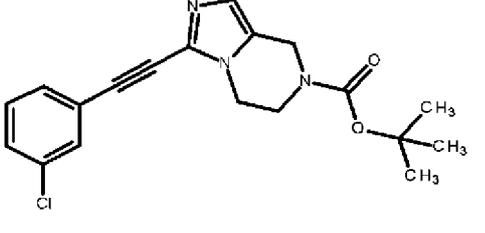
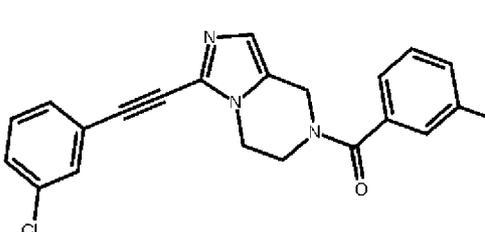
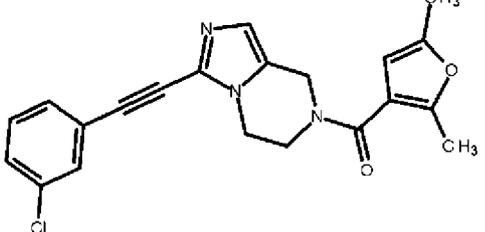
 <p>морфолино-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]метанон</p>	 <p>1-пиперидил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксилат</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диметил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-(1-пиперидил)метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-морфолино-метанон</p>

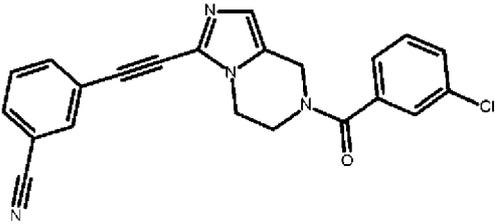
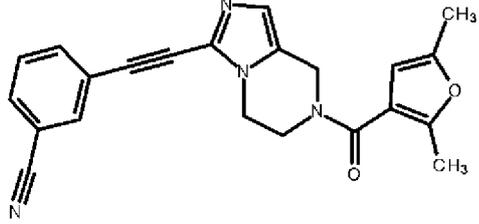
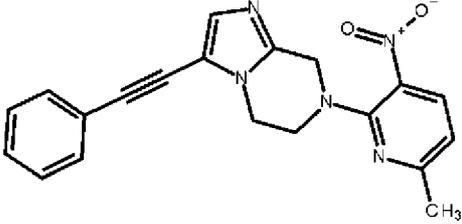
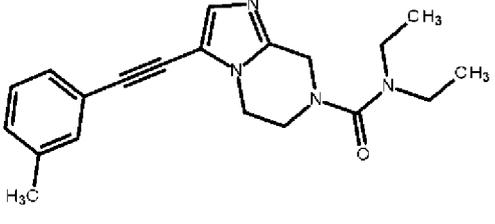
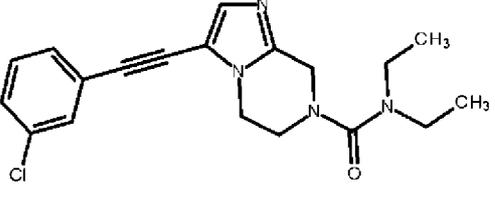
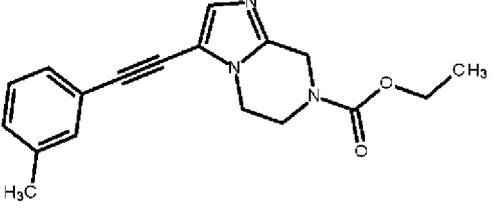
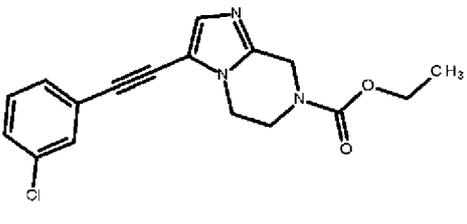
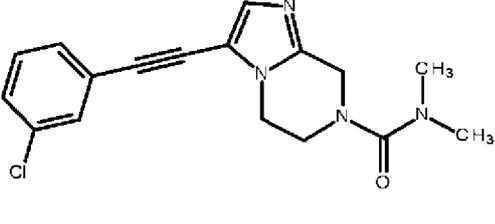
 <p>трет-бутил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(1-гидроксициклогексил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>метил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>этил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-метокси-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(2-фурил)метанон</p>
 <p>N,N-диэтил-3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>

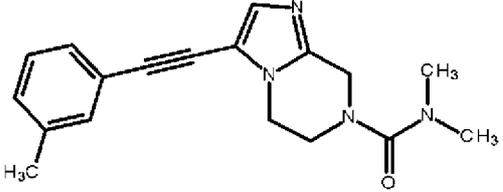
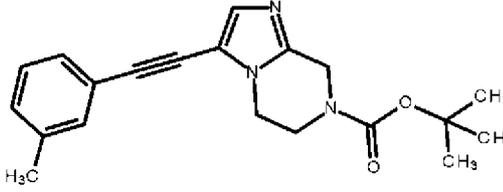
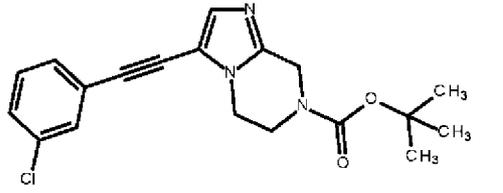
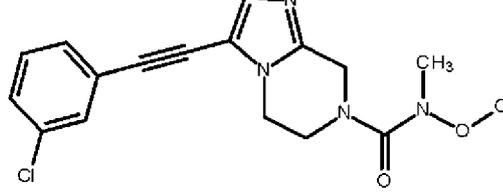
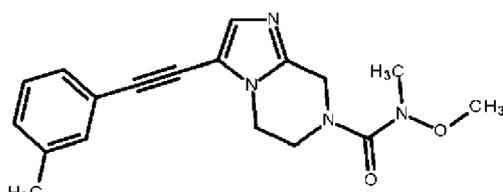
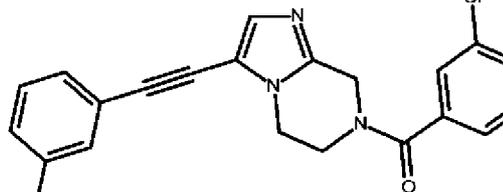
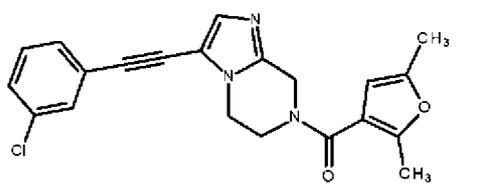
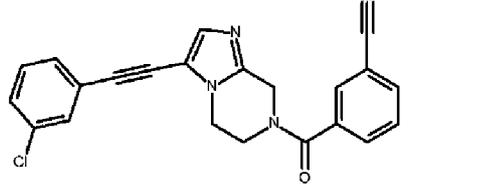
 <p>этил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>метил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>метил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>этил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(3-циано-5-фторфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(3-циано-5-фтор-фенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-этил-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>

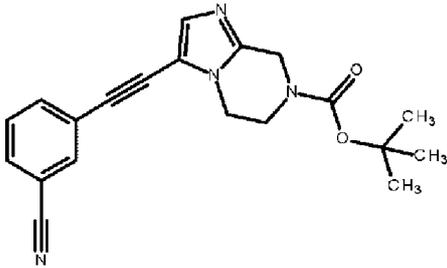
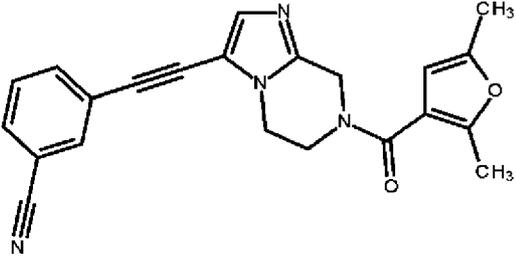
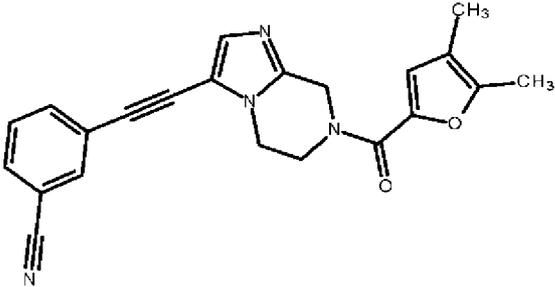
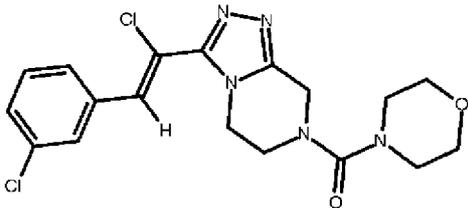
 <p>N-(2-метоксиэтил)-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-этил-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>N-изопропил-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>2,2-диметилпропил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2,2-диметилпропил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-(2-циклогексилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-фенил-метанон</p>

 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]-(м-толил)метанон</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-фторфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]-[3-(трифторметил)фенил]метанон</p>
 <p>3-[2-[7-(3-хлорбензоил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>	 <p>тетрагидропиран-4-ил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-пиридил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>

 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(4,5-диметил-2-фурил)метанон</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-изопропокси-1,1-диметил-этил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(4-метил-2-фурил)метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пиразин-7-ил]-(2,5-диметил-3-фурил)метанон</p>

 <p>3-[2-[7-(3-хлорбензоил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>	 <p>3-[2-[7-(2,5-диметилфуран-3-карбонил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,5-а]пирозин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>
 <p>7-(6-метил-3-нитро-2-пиридил)-3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин</p>	 <p>N, N-диэтил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диэтил-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N, N-диметил-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>

 <p>N, N-диметил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-метокси-N-метил-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил]метанон</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-ил]-(2,5-диметил-3-фурил)метанон</p>	 <p>3-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбонил]бензонитрил</p>

 <p>трет-бутил 3-[2-(3-цианофенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-[7-(2,5-диметилфуран-3-карбонил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>
 <p>3-[2-[7-(4,5-диметилфуран-2-карбонил)-6,8-дигидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирозин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>	 <p>[3-[(Z)-1-хлор-2-(3-хлорфенил)винил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]-морфолино-метанон</p>

14. Соединение по любому из предшествующих пунктов для применения в лечении или профилактике неврологического и психического расстройства, связанного с нарушением глутаматергической передачи сигналов, такого как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или когнитивные нарушения.

15. Соединение для применения по п.14, где соединение представляет собой положительный аллостерический модулятор mGlu<sub>5</sub> и требующее лечения расстройство выбрано из группы, состоящей из: синдрома Ретта, синдрома Фелан-МакДермида, психоза, шизофрении, когнитивных расстройств при аутизме, туберозного склероза, когнитивных расстройств, деменции при болезни Альцгеймера, или где соединение представляет собой отрицательный аллостерический модулятор mGlu<sub>5</sub> и расстройство выбрано из группы, состоящей из: зависимости, большого депрессивного расстройства, тревожности, эпилепсии, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеального рефлюксного заболевания (GERD), злоупотребления психоактивными веществами и зависимости, болезни Паркинсона и леводопа-индуцированной дискинезии, недержания мочи, синдрома раздраженного кишечника (IBS) и боли.

16. Способ лечения и/или профилактики неврологического и психического расстройства, связанного с нарушением глутаматергической передачи сигналов, такого как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или когнитивные нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного

количества соединения по любому из п.п.1-15.

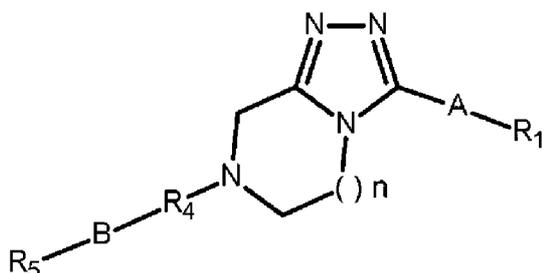
17. Способ по п.16, где соединение представляет собой положительный аллостерический модулятор  $mGlu_5$  и требующее лечения расстройство выбрано из группы, состоящей из: синдрома Ретта, синдрома Фелан-МакДермида, психоза, шизофрении, когнитивных расстройств при аутизме, туберозного склероза, когнитивных расстройств, деменции при болезни Альцгеймера.

18. Способ по п.16, где соединение представляет собой отрицательный аллостерический модулятор  $mGlu_5$  и расстройство выбрано из группы, состоящей из: зависимости, большого депрессивного расстройства, тревожности, эпилепсии, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеального рефлюксного заболевания (GERD), злоупотребления психоактивными веществами и зависимости, болезни Паркинсона и леводопа-индуцированной дискинезии, недержания мочи, синдрома раздраженного кишечника (IBS) и боли.

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,  
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Соединение, имеющее общую формулу I:

(I)



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

R<sub>1</sub> представляет собой необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере 1 гетероатом, выбранный из N, O и S, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу или необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу, где необязательные заместители выбраны из группы, состоящей из атома галогена, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, гидроксид, меркапто, нитро или циано группы;

и

A представляет собой тройную связь;

n имеет значение 1;

R<sub>4</sub> представляет собой карбонил;

B представляет собой кислород, серу или азот, где азот необязательно замещен C<sub>1-5</sub> алкилом или алкокси, или ноль; и

R<sub>5</sub> представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкильную группу, необязательно замещенную C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> циклоалкенильную группу или необязательно замещенную линейную или разветвленную C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> алкильную группу.

2. Соединение по п.1, где необязательные заместители независимо выбраны из атомов галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, гидроксид, меркапто, нитро, циано, оксо, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной, галоген(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилтио, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфонильной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилкарбонильной, сульфоамидной, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилсульфоамидной, ди(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилсульфоамидной, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкоксикарбонильной и (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкилкарбонил(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкильной групп и из групп формул -NR\*R\*, -C(=O)-NR\*R\*, -A, -O-A, -C(=O)-A, -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-A, -NR\*\*A, -C(=O)-NR\*\*A, -NR\*\*C(=O)-A и -O-C(=O)-A, где каждый R\* независимо представляет собой атом водорода или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкилкарбонильную, фенильную или бензильную группу, R\*\*

представляет собой атом водорода или  $C_1-C_6$  алкильную группу,  $q$  представляет собой целое число от 1 до 6 и  $A$  представляет собой фенильную группу или  $C_1-C_8$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ ;  $C_1-C_6$  циклоалкильную группу; при этом каждая группа  $A$  необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, гидроксидной, циано-, нитро- и  $C_1-C_6$  алкила.

3. Соединение по п.2, где необязательные заместители выбраны из групп, состоящих из атомов галогена и  $C_1-C_6$  алкильных групп.

4. Соединение по п.1, где  $B$  представляет собой  $O$ ,  $N$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкилом или алкокси, таким как метокси, или ноль.

5. Соединение по п.1, где, если  $B$  представляет собой  $O$ ,  $R_5$  представляет собой  $C_1-C_{13}$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , или необязательно замещенную линейную или разветвленную  $C_1-C_{20}$  алкильную группу; если  $B$  представляет собой ноль,  $R_5$  представляет собой необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_6-C_{14}$  арильную группу, необязательно замещенную моно-, би- или трициклическую  $C_1-C_{13}$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из  $N$ ,  $O$  и  $S$ , необязательно замещенную  $C_3-C_6$  циклоалкильную группу или необязательно замещенную  $C_3-C_6$  циклоалкенильную группу; и если  $B$  представляет собой  $N$ , необязательно замещенный  $C_{1-5}$  алкилом или алкокси,  $R_5$  представляет собой необязательно замещенную линейную или разветвленную  $C_1-C_{20}$  алкильную группу.

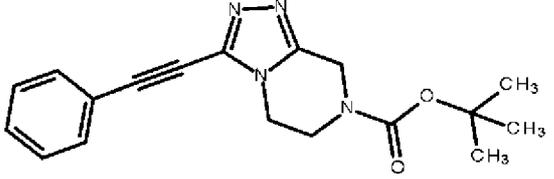
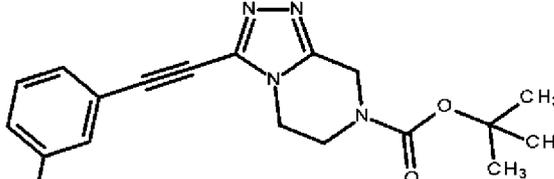
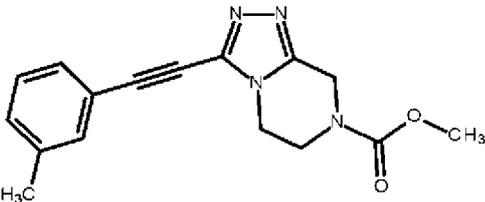
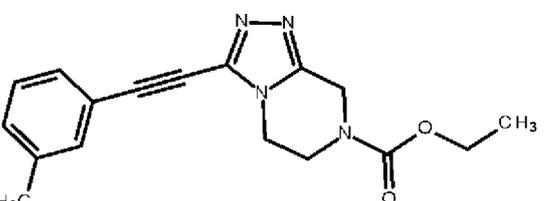
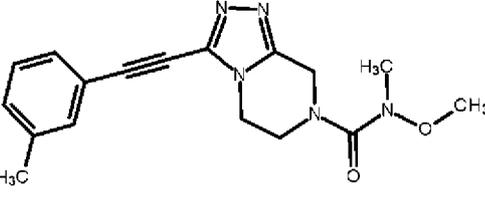
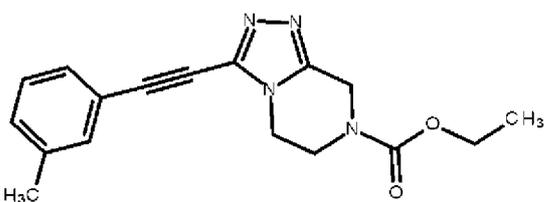
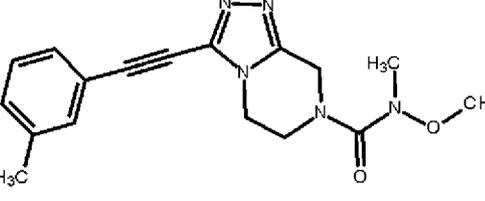
6. Соединение по любому из предшествующих пунктов, где, когда  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную  $C_3-C_5$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы,  $R_5$  выбран из группы, состоящей из 2-фурильной, 3-метилфенильной, 3-хлорфенильной, 5-метил-2-фурильной, 3-фурильной, 2,5-диметил-3-фурильной, 4-морфолинильной, пиперидинила и пирролидинильной группы.

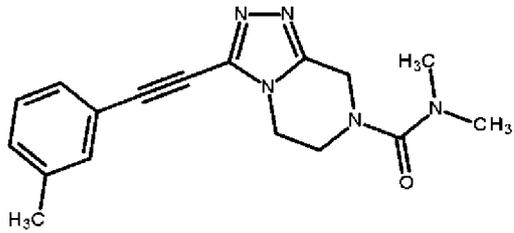
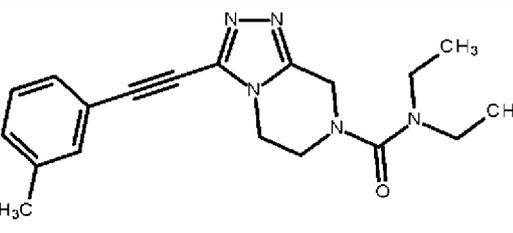
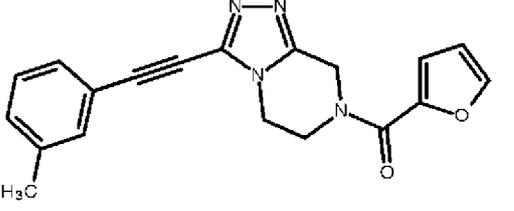
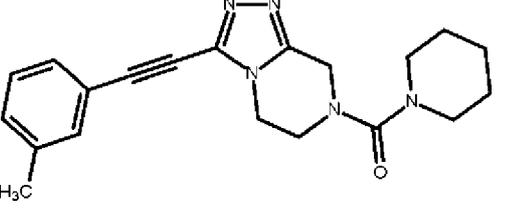
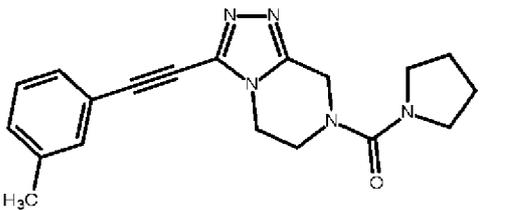
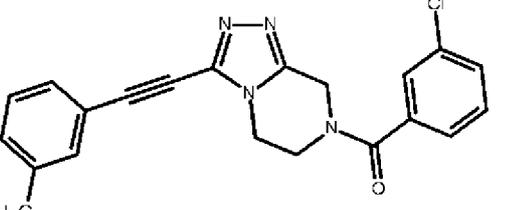
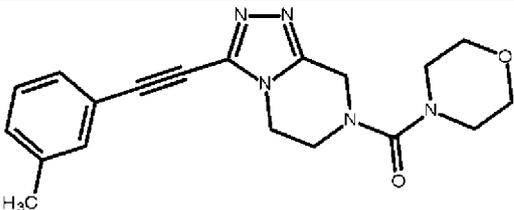
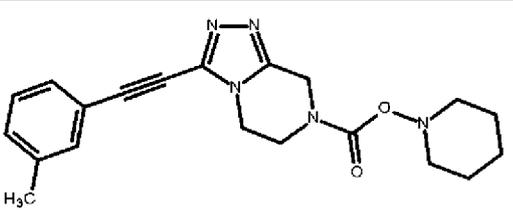
7. Соединение по любому из п.п.1-5, где, когда  $B$  представляет собой кислород,  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную  $C_3-C_5$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и  $R_5$  выбран из группы, состоящей из алкильной группы, необязательно замещенной, выбранной из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила; или где, когда  $B$  представляет собой азот или  $N$ -алкил, выбранный из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила или метокси,  $R_1$  представляет собой необязательно замещенную  $C_3-C_5$  гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и  $R_5$  выбран из группы, состоящей из алкильной группы, необязательно замещенной, выбранной из метила, этила, изопропила, пропила, трет-бутила, бутила, изобутила.

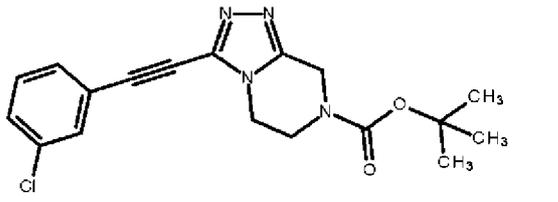
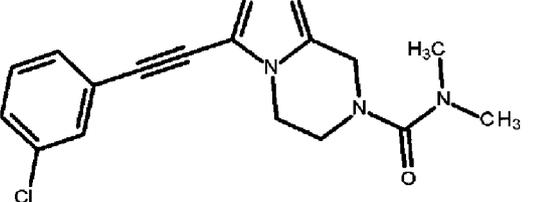
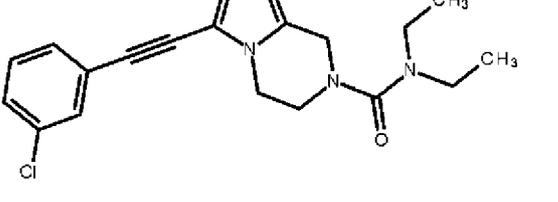
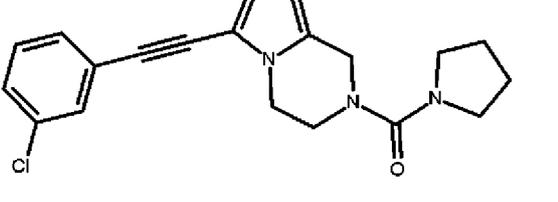
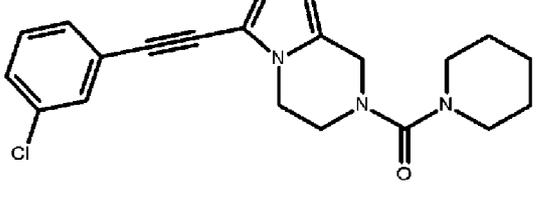
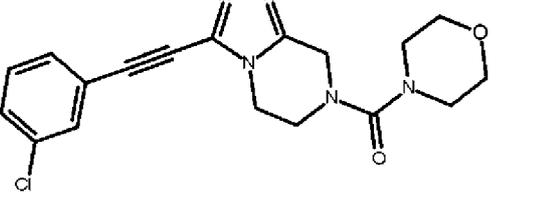
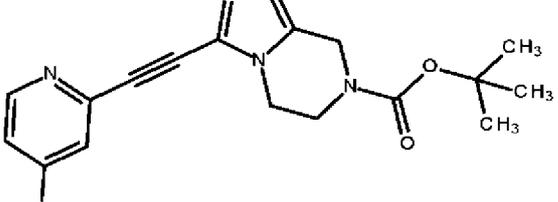
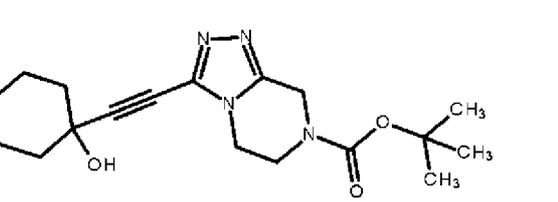
8. Соединение по п.6, где соединение представляет собой 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]- $N$ ,  $N$ -диэтил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3- $a$ ]пирозин-7-карбоксамид, который представляет собой соединение, в котором  $R_1$  представляет собой

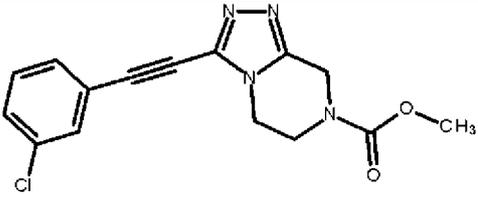
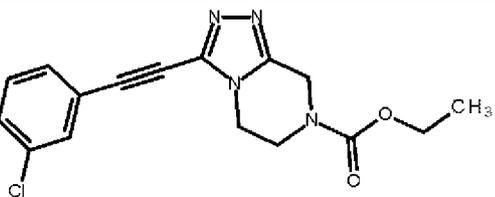
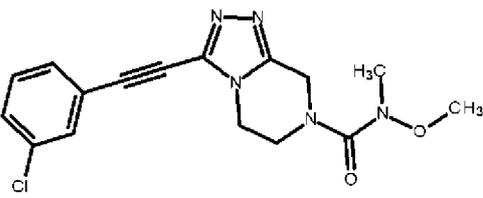
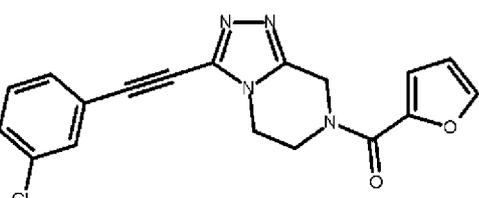
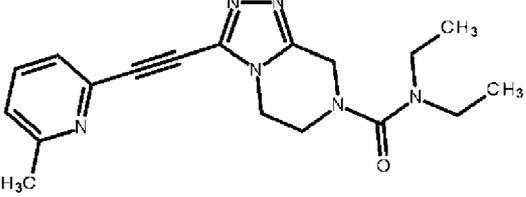
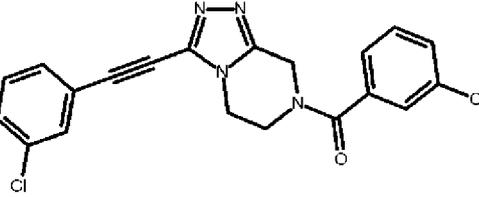
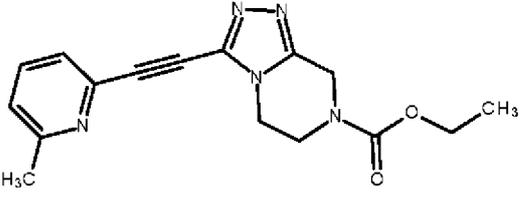
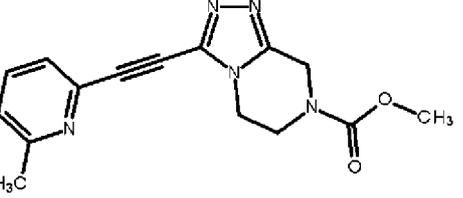
3-хлорфенил, В представляет собой этилированный азот и R<sub>5</sub> представляет собой этильную группу.

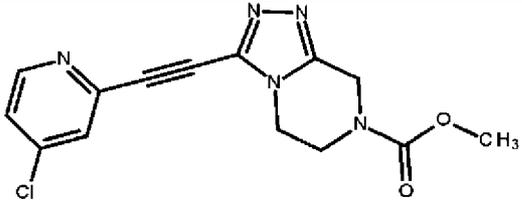
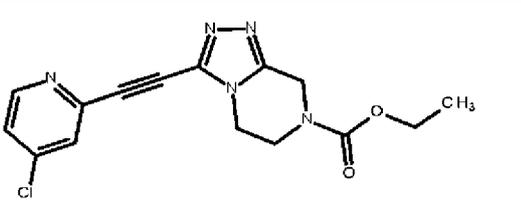
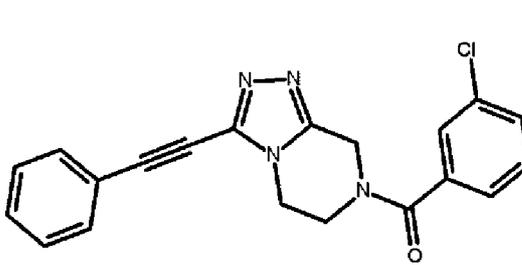
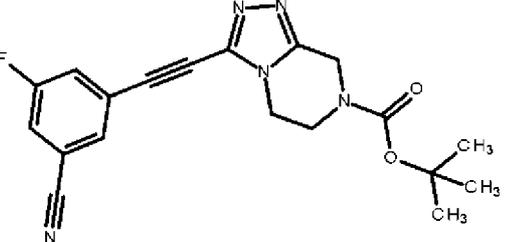
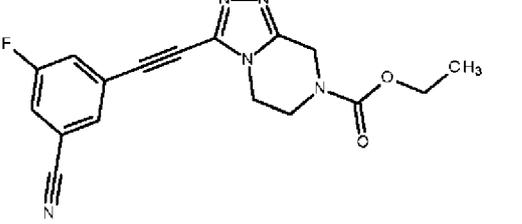
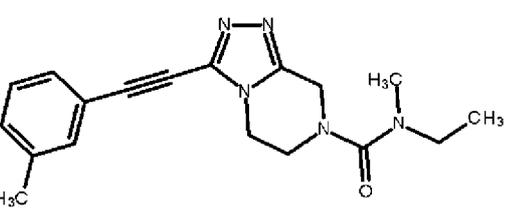
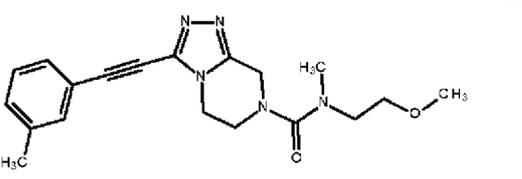
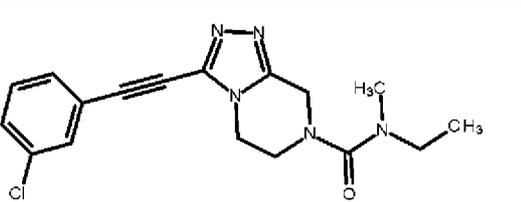
9. Соединение по п.1, необязательно включающее фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

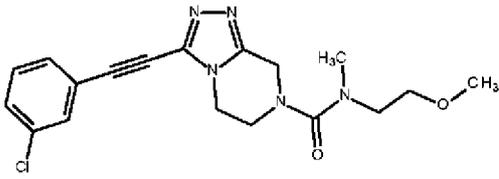
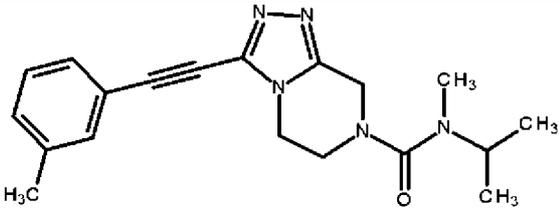
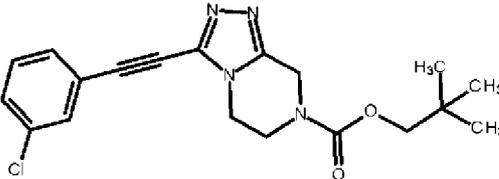
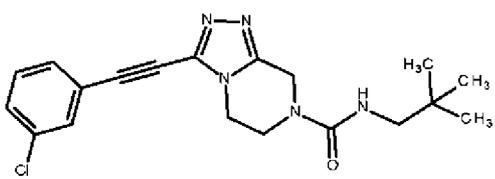
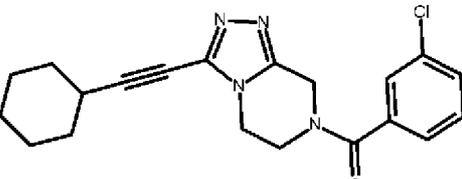
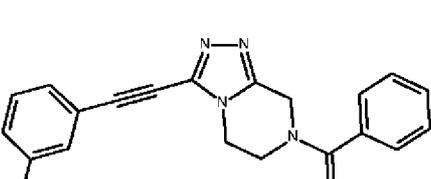
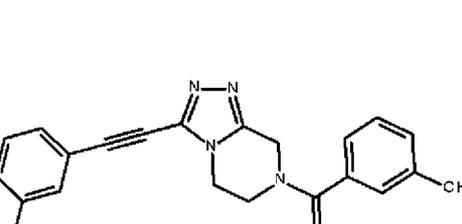
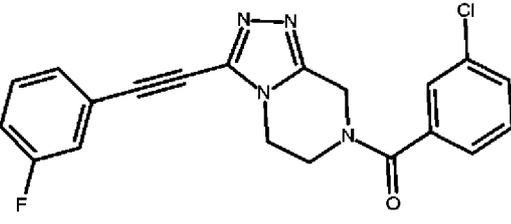
 <p>трет-бутил 3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	
 <p>трет-бутил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>метил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>этил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-метокси-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>

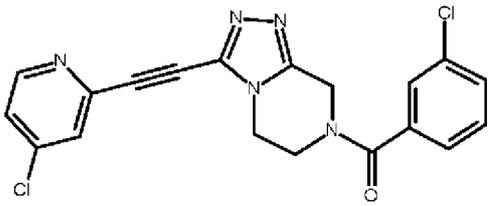
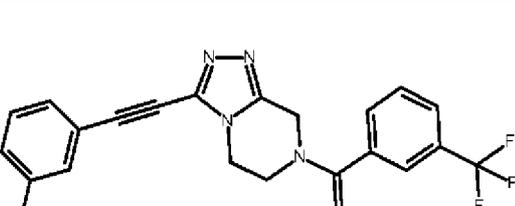
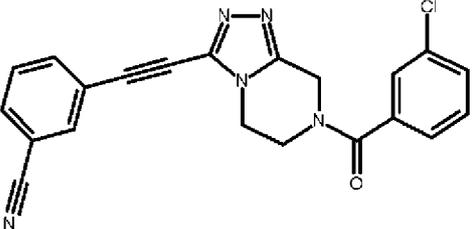
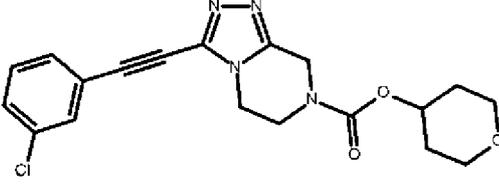
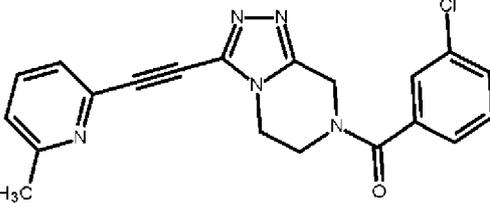
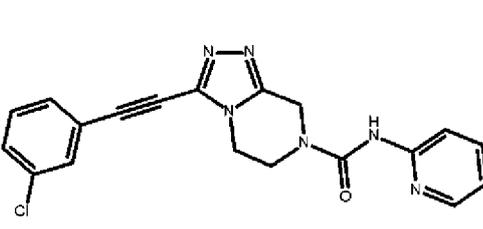
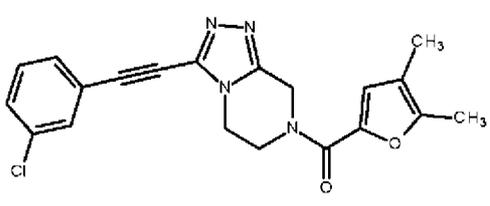
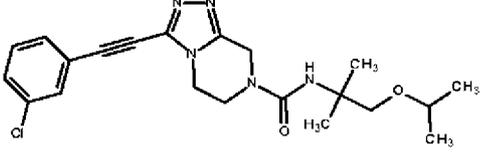
 <p>N, N-диметил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид</p>	 <p>N, N-диэтил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксамид</p>
 <p>2-фурил-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]метанон</p>	 <p>([3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-(1-пиперидил)метанон</p>
 <p>[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]метанон</p>
 <p>морфолино-[3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-ил]метанон</p>	 <p>1-пиперидил 3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7-карбоксилат</p>

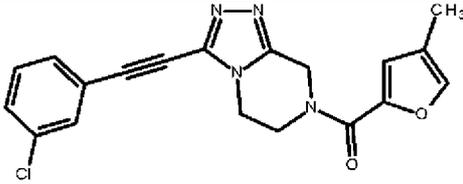
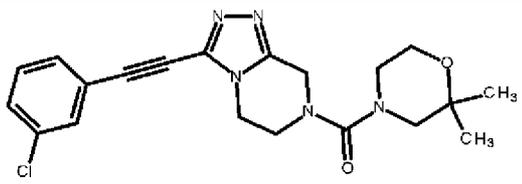
 <p>трет-бутил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N,N-диметил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N,N-диэтил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-пирролидин-1-ил-метанон</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(1-пиперидил)метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-морфолино-метанон</p>
 <p>трет-бутил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(1-гидроксициклогексил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>

 <p>метил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>этил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-метокси-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]-(2-фурил)метанон</p>
 <p>N, N-диэтил-3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>
 <p>этил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>метил 3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>

 <p>метил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>этил 3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-(2-фенилэтинил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-ил]метанон</p>	 <p>трет-бутил 3-[2-(3-циано-5-фтор-фенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>
 <p>этил 3-[2-(3-циано-5-фтор-фенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксилат</p>	 <p>N-этил-N-метил-3-[2-(m-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>
 <p>N-(2-метоксиэтил)-N-метил-3-[2-(m-толил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-этил-N-метил-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7-карбоксамид</p>

 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>	 <p>N-изопропил-N-метил-3-[2-(м-толил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>2,2-диметилпропил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2,2-диметилпропил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-(2-циклогексилэтинил)-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-фенил-метанон</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(м-толил)метанон</p>	 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(3-фторфенил)этинил]-6,8-дигидро-5H-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>

 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(4-хлор-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-[3-(трифторметил)фенил]метанон</p>
 <p>3-[2-[7-(3-хлорбензоил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-3-ил]этинил]бензонитрил</p>	 <p>тетрагидропиран-4-ил 3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксилат</p>
 <p>(3-хлорфенил)-[3-[2-(6-метил-2-пиридил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]метанон</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-пиридил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>
 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-[4,5-диметил-2-фурил]метанон</p>	 <p>3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-N-(2-изопропокси-1,1-диметил-этил)-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-карбоксамид</p>

 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(4-метил-2-фурил)метанон</p>	 <p>[3-[2-(3-хлорфенил)этинил]-6,8-дигидро-5Н-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7-ил]-(2,2-диметилморфолин-4-ил)метанон</p>
---	---

10. Применение соединения по любому из предшествующих пунктов для лечения или профилактики неврологического и психического расстройства, связанного с нарушением глутаматергической передачи сигналов, такого как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или когнитивные нарушения.

11. Применение по п.10, где требующее лечения расстройство выбрано из группы, состоящей из: синдрома Ретта, синдрома Фелан-МакДермида, психоза, шизофрении, когнитивных расстройств при аутизме, туберозного склероза, когнитивных расстройств, деменции при болезни Альцгеймера, или где соединение представляет собой отрицательный аллостерический модулятор  $mGlu_5$  и расстройство выбрано из группы, состоящей из: зависимости, большого депрессивного расстройства, тревожности, эпилепсии, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеального рефлюксного заболевания (GERD), злоупотребления психоактивными веществами и зависимости, болезни Паркинсона и леводопа-индуцированной дискинезии, недержания мочи, синдрома раздраженного кишечника (IBS) и боли.

12. Способ лечения и/или профилактики неврологического и психического расстройства, связанного с нарушением глутаматергической передачи сигналов, такого как шизофрения или снижение когнитивных функций, деменция или когнитивные нарушения, включающий введение субъекту, нуждающемуся в лечении, эффективного количества соединения по любому из п.п.1-9.

13. Способ по п.12, где соединение представляет собой положительный аллостерический модулятор  $mGlu_5$  и требующее лечения расстройство выбрано из группы, состоящей из: синдрома Ретта, синдрома Фелан-МакДермида, психоза, шизофрении, когнитивных расстройств при аутизме, туберозного склероза, когнитивных расстройств, деменции при болезни Альцгеймера.

14. Способ по п.12, где соединение представляет собой отрицательный аллостерический модулятор  $mGlu_5$  и расстройство выбрано из группы, состоящей из: зависимости, большого депрессивного расстройства, тревожности, эпилепсии, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеального рефлюксного заболевания (GERD), злоупотребления психоактивными веществами и зависимости, болезни Паркинсона и леводопа-индуцированной дискинезии, недержания мочи, синдрома раздраженного кишечника (IBS) и боли.