

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 038756

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.10.14

(21) Номер заявки  
201992127

(22) Дата подачи заявки  
2018.03.12

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01)  
A61P 19/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

---

(54) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ АЛИЦИКЛИЧЕСКИ ЗАМЕЩЕННЫЕ  
ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-а]ПИРИМИДИНА

---

(31) P1700108

(32) 2017.03.13

(33) HU

(43) 2020.02.29

(86) PCT/IB2018/051599

(87) WO 2018/167630 2018.09.20

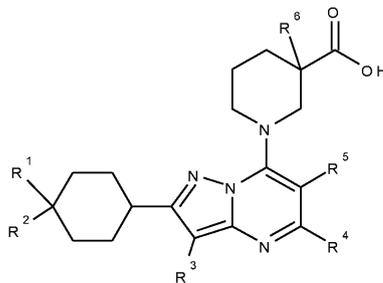
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:  
Борза Иштван, Роман Виктор, Элеш  
Янош, Хадади Жужа (HU)

(74) Представитель:  
Хмара М.В. (RU)

(56) WO-A1-2017069270  
WO-A1-2007139240  
WO-A1-2009123986  
US-A1-2016304527

(57) Изобретение относится к новым производным пиразоло[1,5-а]пиримидина формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, энантиомерам, диастереомерам, являющимся позитивными аллостерическими модуляторами ГАМК-В рецепторов. Изобретение также относится к способу получения таких соединений. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим в себя такие соединения необязательно в комбинации с одним или более различными терапевтически активными сопутствующими агентами, а также к применению таких соединений в способах лечения расстройств, связанных с активностью позитивных аллостерических модуляторов ГАМК-В рецепторов. Изобретение также предлагает способ приготовления лекарственных средств, применимых для лечения таких расстройств.



(I)

038756 B1

038756 B1

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым производным пиразол[1,5-а]пиримидина формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам, являющимся позитивными аллостерическими модуляторами ГАМК-В рецепторов (англ. GABA<sub>B</sub> receptor, gamma-aminobutyric acid receptor type B - рецептор В типа  $\gamma$ -аминомасляной кислоты). Изобретение также относится к способу получения таких соединений. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим в себя такие соединения необязательно в сочетании с двумя или более различными терапевтическими агентами, и к применению таких соединений в способах лечения заболеваний и состояний, опосредованных и модулированных механизмом позитивной аллостерической регуляции ГАМК-В рецепторов. В изобретении также предложен способ приготовления лекарственных средств, применимых для лечения таких расстройств.

### Предшествующий уровень техники

$\gamma$ -Аминомасляная кислота (ГАМК, англ. GABA) является основным ингибиторным нейротрансмиттером центральной нервной системы и играет ключевую роль в модулировании активности нейронов. Она проявляет свое действие через три рецепторные системы, родственные ионотропные ГАМК-А и ГАМК-С рецепторы и отличающиеся метаботропные ГАМК-В рецепторы (Hill and Bowery, *Nature* 1981, 290, 149-152). Последние, ГАМК-В рецепторы, широко распространены в центральной нервной системе млекопитающих с различными уровнями экспрессии в разных отделах мозга (Bovery et al., *Neuroscience* 1987, 20, 365-385). ГАМК-В рецепторы могут локализоваться как пре-, так и постсинаптически и играют важную роль в тонкой настройке нейротрансмиссии. Большинство ГАМК-В рецепторов сгруппированы вокруг возбуждающих синапсов либо на краю пресинаптического окончания, либо на дендритных шипиках напротив глутаматергических бутонов (Ulrich and Bettler, *Curr. Opin. Neurobiol.* 2007, 17, 298-303).

ГАМК-В рецепторы вместе с метаботропными глутаматными рецепторами (mGluRs), кальций-чувствительными рецепторами, вкусовыми рецепторами и целым рядом рецепторов-сирот принадлежат к семейству 3 (С) G-белок-связанных рецепторов (англ. GPCRs, G-protein-coupled receptors - G-белок-связанные рецепторы), демонстрируя очень высокую, приблизительно 30%, гомологию с mGluRs (Bettler et al., *Physiol. Rev.* 2004, 84, 835-867). ГАМК-В рецепторы представляют собой гетеродимеры, состоящие из двух похожих, но при этом различающихся субъединиц, В1 и В2. Субъединица В1 имеет несколько вариантов сплайсинга, причем лишь два (В1а и В1б) имеют четкое физиологическое значение. Эти изоформы отличаются только своим внеклеточным доменом, содержащим два мотива sushi, которые регулируют субклеточную локализацию рецептора (Vigot et al., *Neuron* 2006, 50, 589-601; Biermann et al., *J. Neurosci.* 2010, 30, 1385-1394). Субъединица В1 связывает эндогенный нейротрансмиттерный лиганд ГАМК, а также другие ортостерические агонисты (такие как баклофен, SKF97541) и антагонисты (такие как факлофен, саклофен). Субъединица В2 отвечает за внутриклеточную сигнальную трансдукцию, опосредованную активацией G-белка и, как полагают, связывает аллостерические модуляторы (Binet et al., *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 29085-29091; Dupuis et al., *Mol. Pharmacol.* 2006, 70, 2027-2036). Местом приложения действия соединений CGP7930 и GS39783, позитивных аллостерических модуляторов ГАМК-В фирмы Novartis, является семиспиральный трансмембранный домен субъединицы В2; точный сайт связывания других, неродственных хемотипов позитивных аллостерических модуляторов неизвестен.

Основными синаптическими эффектами ГАМК-В рецепторов являются пресинаптическая блокада высвобождения нейротрансмиттеров (ГАМК и глутамата) и постсинаптическая гиперполяризация (Gassmann and Bettler, в *Handbook of Contemporary Neuropharmacology* 2007). Эти эффекты являются результатом ингибирования пресинаптического притока кальция и стимуляции постсинаптических калиевых каналов внутреннего выпрямления (GIRK) соответственно. Функции ионных каналов опосредованы мембраноокруженным методом через посредство активации  $\beta\gamma$  субъединиц белков G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub>. Кроме того, ГАМК-В рецепторы также передают сигналы через  $\alpha$  субъединицу тех же G-белков, которая ингибирует аденилатциклазу и замедляет рекрутинг синаптических везикул (Chalifoux and Carter, *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011, 21, 339-442). Помимо этих быстрых клеточных явлений ГАМК-В рецепторы также регулируют цитоплазматические киназы, включая митоген-активируемую протеинкиназу, и тем самым влияют на синаптическую пластичность в долгосрочной перспективе.

Чтобы лучше понять физиологическую значимость ГАМК-В рецепторов на поведенческом уровне, были получены нокаутные мыши с мутациями выборочно в субъединицах В1, В1а, В1б и В2. Мыши без субъединиц В1 в исследовательских ситуациях (темно-светлая камера, анализ с лестницей) проявляли повышенную тревожность, повышенную панику, спонтанные судороги, гипералгезию, гиперлокомоцию и нарушение памяти (Schuler et al., *Neuron* 2001, 31, 47-58). Мыши, не экспрессирующие субъединицы ГАМК-В<sub>2</sub>, ведут себя аналогично нокаутным мышам без субъединицы В1; эти животные излишне возбудимы, проявляют спонтанную судорожную активность, гипералгезию, гиперлокомоцию и нарушение памяти (Mombereau et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 497, 119-120; Mombereau et al., *Neuroreport* 2005, 16, 307-310; Gassmann et al., *J. Neurosci.* 2004, 24, 6086-6097). Исходя из вышеизложенного, можно предположить, что система рецепторов ГАМК-В, по-видимому, играет общую роль в регуляции возбудимости

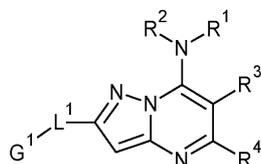
нейронов с последствиями для различных аспектов внешнего поведения.

Единственным одобренным и запущенным в серийное производство селективным лигандом ГАМК-В рецепторов является ортостерический агонист рацемический баклофен. Баклофен был одобрен в качестве миорелаксанта центрального действия, используемого для уменьшения спастичности, связанной с церебральным параличом, рассеянным склерозом и повреждениями спинного мозга. Помимо этих применений баклофен может иметь потенциальную терапевтическую полезность при лечении таких состояний, как астма, боль, ожирение, компульсивное переедание, лекарственная и алкогольная зависимость, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, кашель, воспаление, гастроэзофагеальный рефлюкс и недержание мочи (например, Breslow et al., *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 353-356; Drake et al., *Ann. Pharmacother.* 2003, 37, 1177-1181; Leggio et al., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2010, 9, 33-44). Хотя баклофен имеет полезный потенциал по ряду терапевтических показаний, к сожалению, он также обладает и различными нежелательными свойствами, среди которых плохое проникновение через гематоэнцефалический барьер, узкий терапевтический диапазон, десенсibilизация рецепторов, развитие устойчивости к основным эффектам и синдром отмены при прекращении использования (Vacher and Bettler, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2003, 2, 248-259; Ross et al., *Neurocrit. Care* 2011, 14, 103-108; Keegan et al., *Neuropharmacology* 2015, 95, 492-502).

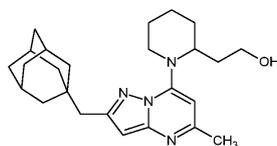
Алlostерическая модуляция является альтернативным способом селективной стимуляции GPCRs без нежелательных свойств ортостерических лигандов (Conn et al., *Nat. Rev.* 2009, 8, 41-54; Wang et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 331, 340-348). Алlostерические модуляторы связываются с рецепторами на участках, отличных от сайтов связывания эндогенных (ортостерических) лигандов, и эффективны преимущественно в случае, если агонист также связан с рецептором. Это сказывается на пространственно-временном паттерне эффективности, что, в свою очередь, влияет на поведенческие и адаптивные реакции организма на алlostерическую стимуляцию. Ожидается, что в отличие от ортостерического агонизма алlostерическая модуляция мишеней будет проявлять меньше побочных эффектов, в меньшей степени приводить к десенсibilизации и развитию толерантности. Действительно, в случае позитивного алlostерического модулятора GS39783 ГАМК-В рецепторов на доклинических моделях было показано, что это соединение может иметь благоприятный профиль побочного действия (Cryan et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004, 310, 952-963), при этом десенсibilизация рецепторов может быть предотвращена (Gjoni and Urwyler, *Neuropharmacology* 2008, 55:1293-1299), а толерантность - не развиваться при длительном применении (Mombereau et al., *Neuropsychopharmacology* 2004, 29, 1050-1062). Эти результаты дают основание полагать, что позитивные алlostерические модуляторы ГАМК-В рецепторов могут быть полезными новыми химическими структурными единицами без нежелательных свойств ортостерических лигандов, таких как баклофен.

В некоторых патентах и заявках на патент описаны позитивные алlostерические модуляторы ГАМК-В рецепторов, имеющие различные химические структуры. В патентных документах WO 2005/094828 и WO 2006/136442 в качестве позитивных алlostерических модуляторов ГАМК-В рецепторов раскрыты производные пиримидина. Производные тиено[3,2-b]пиримидина и [1,3]тиазоло[5,4-d]пиримидина в качестве позитивных алlostерических модуляторов ГАМК-В рецепторов раскрыты в патентном документе WO 2015/056771 (US 2015/0111876).

В недавней заявке на патент Faghih et al. (US 2016/0304527 A1) описаны пиразолопиримидины, обладающие в условиях *in vitro* позитивной алlostерической активностью в отношении ГАМК-В рецепторов, измеренной при помощи [<sup>35</sup>S]GTPγS связывания.



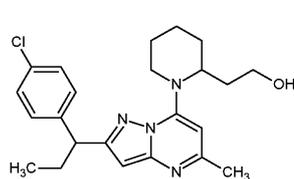
В работе Faghih et al. было продемонстрировано лишь одно эпициклически замещенное соединение с высокой микромолярной связывающей активностью (пример 7-1), другие примеры соединений являются арилзамещенными и проявляют только микро- или субмикромолярную связывающую активность. Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединения, содержащие циклогексильные фрагменты, проявляют нано- или субнаномолярную активность, измеренную в аналогичной парадигме анализа.



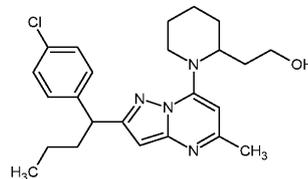
Пример 7-1

EC<sub>50</sub> 1,08 мкМ

В изобретении Faghii et al. описано, что введение линкеров, содержащих три или четыре атома углерода (L1), повышает активность *in vitro*. Большинство приведенных в качестве примера арилзамещенных соединений с линкерами, содержащими один или два атома углерода, продемонстрировали лишь микро- или субмикромольную связывающую активность (пример 1-1). И лишь использованные в качестве примера соединения, включающие в себя линкер, содержащий три или четыре атома углерода (пример 3-1; пример 5-1), достигали наномольной активности. Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединения без линкера проявляют нано- или субнаномольную активность.



Пример 3-1

EC<sub>50</sub>: 8 нМ

Пример 5-1

EC<sub>50</sub>: 3 нМ

Использованные Faghii et al. в качестве примера соединения, содержащие фрагменты азетидинкарбонной кислоты (пример 8-10) или амида нипекотиновой кислоты (пример 1-19), демонстрируют лишь высокую микромольную активность. Авторами настоящего изобретения было неожиданно обнаружено, что соединения, содержащие простой фрагмент нипекотиновой кислоты, проявляют нано- или субнаномольную активность. Данные соединения, несмотря на содержащийся в них кислотный фрагмент нипекотиновой кислоты, являются метаболически стабильными и, вопреки ожиданиям, проникают в мозг (принципы проникновения в мозг молекул лекарственных средств обобщены в работе Kerns et al. *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Chapter: Blood-Brain Barrier (Свойства лекарственно-подобных соединений: концепции, структура и методы. Глава Гематоэнцефалический барьер), p. 122-136 "Figure 10.12: Acids poorly penetrate the BBB (Blood Brain Barrier) (CNS-) (фиг. 10.12: кислоты плохо проникают через ГЭБ (гематоэнцефалический барьер))").

Описанные выше преимущества *in vitro* дополнительно подкреплены неожиданным открытием того, что выбранные соединения по изобретению показали значительный поведенческий эффект на модели фетального вальпроатного синдрома, воспроизводящей основные симптомы расстройства аутистического спектра. Тем самым авторы изобретения показали, что данное соединение обладает терапевтическим потенциалом для лечения основных симптомов расстройства аутистического спектра у людей.

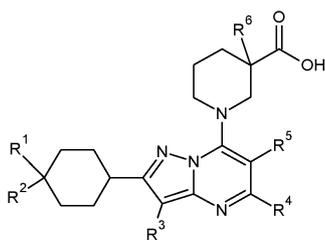
#### Краткое описание сущности изобретения

В данном изобретении раскрыты производные нипекотиновой кислоты с циклогексилпиразолопиримидиновой каркасной структурой. Авторы изобретения обнаружили, что подобные соединения чаще всего проявляют наномольную активность, в некоторых случаях даже достигая диапазона субнаномольной активности. Такие соединения, несмотря на присутствие в них кислотного фрагмента нипекотиновой кислоты, являются метаболически стабильными и, вопреки ожиданиям, проникают в мозг (принципы проникновения в мозг молекул лекарственных средств обобщены в работе Kerns et al. *Drug-like Properties: Concepts, Structure Design and Methods*, Chapter: Blood-Brain Barrier, p. 122-136). Такие соединения, не содержащие углеродного линкера между пиразолопиримидиновым ядром и присоединенным циклогексильным кольцом, проявляют наномольную активность. Неожиданно было обнаружено, что алкильный заместитель в 6 положении пиразолопиримидинового каркаса (R3 в US 20160304527) повышает активность *in vitro* по меньшей мере на два порядка. Соединения по изобретению демонстрируют значительную величину эффекта (достигая 80-100%) в низких дозах при пероральном приеме (1 мг/кг) в анализах *in vivo*.

Авторы изобретения определили класс производных пиразоло[1,5-а]пиримидина, обладающих высоким сродством к ГАМК-В рецепторам, обеспечивающих уникальную роль в лечении психических расстройств, нарушений нервно-психического развития, неврологических нарушений и других расстройств центральной нервной системы, а также периферических состояний, при которых стимулирование ГАМК-В рецепторов может принести терапевтическую пользу.

Авторы изобретения определили новые соединения, проникающие в мозг. Настоящее изобретение относится к соединениям, являющимся позитивными аллостерическими модуляторами ГАМК-В рецепторов, и к их синтезу. Соединения по настоящему изобретению могут применяться для лечения психических расстройств, нарушений нервно-психического развития, неврологических нарушений и других расстройств центральной нервной системы, а также периферических состояний, при которых стимулирование ГАМК-В рецепторов может принести терапевтическую пользу.

Настоящее изобретение относится к производным пиразоло[1,5-а]пиримидина формулы (I)



(I)

где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из водорода, атома галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген- $C_{1-6}$ алкила;

$R^3$  представляет собой водород, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил, цианогруппу;

$R^4$  является  $C_{1-6}$ алкилом;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный атомом галогена или атомами галогена,  $C_{3-5}$ циклоалкил;  $C_{3-5}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил, диалкиламиногруппу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппу, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил- $C_{1-6}$ алкил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранил- $C_{1-6}$ алкил;

или  $R^4$  и  $R^5$  вместе образуют незамещенное или замещенное одним или более  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилкарбонилем, от 3- до 7-членное насыщенное кольцо, где члены кольца выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, кислорода и серы;

$R^6$  представляет собой водород, атом галогена или  $C_{1-6}$ алкил, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, галоген- $C_{1-6}$ алкил или аминогруппу;

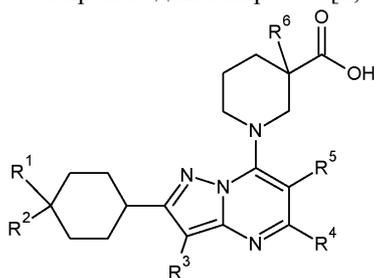
или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты.

Кроме того, настоящее изобретение относится к синтезу соединений формулы (I) и их оптических антиподов или рацематов и/или солей, к содержащим их фармацевтическим композициям и к химическому и фармацевтическому производству лекарственных средств, содержащих эти соединения, а также к способам лечения с помощью данных соединений, подразумевающим введение млекопитающему, подлежащему лечению, включая человека, страдающему психическим расстройством, нарушением нервно-психического развития, неврологическими нарушениями и другими расстройствами центральной нервной системы, а также периферическими состояниями, при которых стимулирование ГАМК-В рецепторов может принести терапевтическую пользу, эффективного количества соединений формулы (I) и их оптических антиподов или рацематов и/или солей по настоящему изобретению как таковых или в виде лекарственного средства.

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к производным пиазоло[1,5-а]пиримидина формулы (I)



(I)

где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из водорода, атома галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген- $C_{1-6}$ алкила;

$R^3$  представляет собой водород, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил, цианогруппу;

$R^4$  является  $C_{1-6}$ алкилом;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный атомом галогена или атомами галогена,  $C_{3-5}$ циклоалкил;  $C_{3-5}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил, диалкиламиногруппу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппу, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил- $C_{1-6}$ алкил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранил- $C_{1-6}$ алкил;

или  $R^4$  и  $R^5$  вместе образуют незамещенное или замещенное одним или более  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилкарбонилем, от 3- до 7-членное насыщенное кольцо, где члены кольца выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, кислорода и серы;

$R^6$  представляет собой водород, атом галогена или  $C_{1-6}$ алкил, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, галоген- $C_{1-6}$ алкил, аминогруппу;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

Термин "галоген" или "гало" при использовании в данном контексте по отдельности или в составе другой группы относится к хлору, бром, фтору и йоду.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил" при использовании в данном контексте относится к разветвленной или прямой цепи алкильных групп, содержащей от одного до шести атомов углерода, включая, но не ограничиваясь перечнем, метил, этил, пропил, н- и изопропил и различные бутильные группы.

Термин "C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>циклоалкил" при использовании в данном контексте относится к карбоциклическим группам, содержащим от 3 до 5 атомов углерода соответственно; как, например, циклопропил, циклобутил и циклопентил.

Термин "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси" при использовании в данном контексте относится к разветвленной или прямой цепи алкильных групп, содержащей от одного до четырех атомов углерода, соединенной через атом кислорода, включая, но не ограничиваясь перечнем, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси и третбутокси.

Термин "C<sub>1-6</sub>алкилтио" при использовании в данном контексте относится к разветвленной или прямой цепи алкильных групп, содержащей от одного до шести атомов углерода, соединенной через атом серы, включая, но не ограничиваясь перечнем, метилтио, этилтио, н-пропилтио, изопропилтио и третбутилтио.

Термин "млекопитающее" при использовании в данном контексте относится к любому представителю класса млекопитающих, включая, но не ограничиваясь перечнем, человека.

Термин "соль" означает нетоксичные соли присоединения основания соединений по изобретению, обычно получаемые реакцией кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием.

В объем настоящего изобретения включены все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерные формы соединений формулы (I), включая соединения, проявляющие более одного типа изомерии, а также смеси одного или более из них.

Обычные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемической смеси (или рацемической смеси соли либо производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC).

Термин "фармацевтически приемлемый" описывает ингредиент, полезный при приготовлении фармацевтической композиции и, в целом, безопасный, нетоксичный и не являющийся биологически или иным образом нежелательным, и включает в себя ингредиенты, приемлемые для ветеринарного применения и для фармацевтического применения человеком.

Термин "фармацевтическая композиция" относится к смеси соединения по изобретению с другими химическими компонентами, такими как фармацевтически приемлемые вспомогательные материалы, например разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

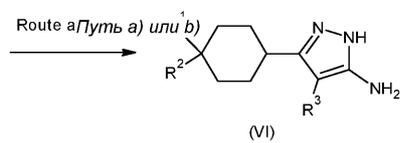
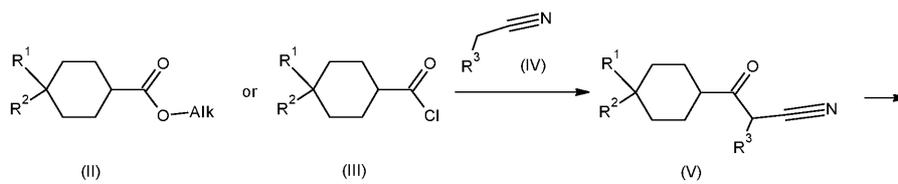
Термин "вспомогательное вещество" описывает химическое соединение, облегчающее внедрение соединения в клетки или ткани.

При использовании в данном контексте термин "лечение" означает применение эффективной терапии для уменьшения, облегчения или устранения симптомов, связанных с заболеваниями и состояниями, опосредованными и модулируемыми механизмом позитивной аллостерической регуляции ГАМК-В рецепторов.

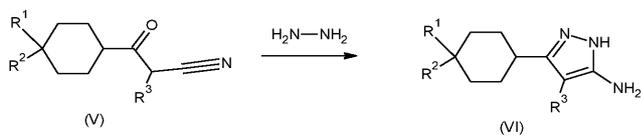
В качестве дополнительного аспекта настоящего изобретения предложен синтез соединений формулы (I).

Соединения по настоящему изобретению были синтезированы в соответствии с путями и схемами синтеза, описанными ниже.

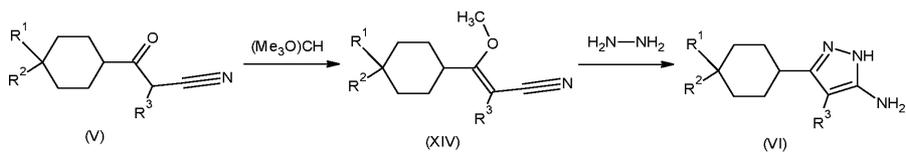
Таким образом, соединения формулы (I) по изобретению могут быть синтезированы одним из следующих способов:

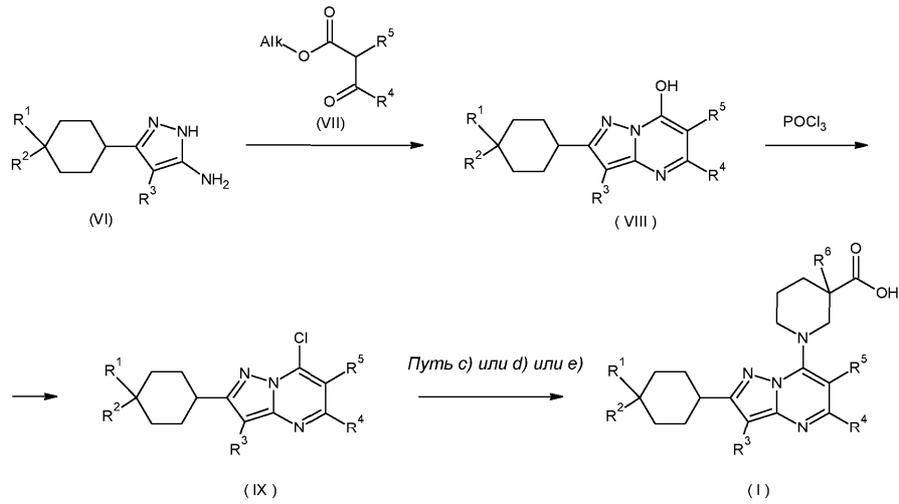


Путь а):

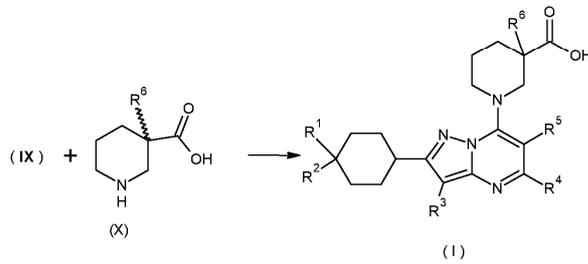


Путь б):

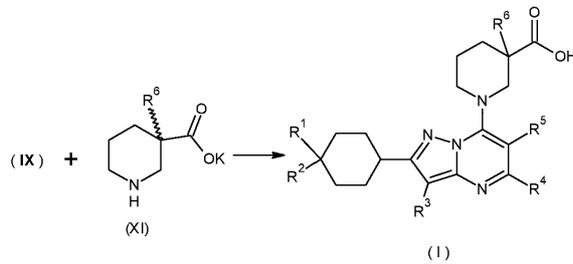




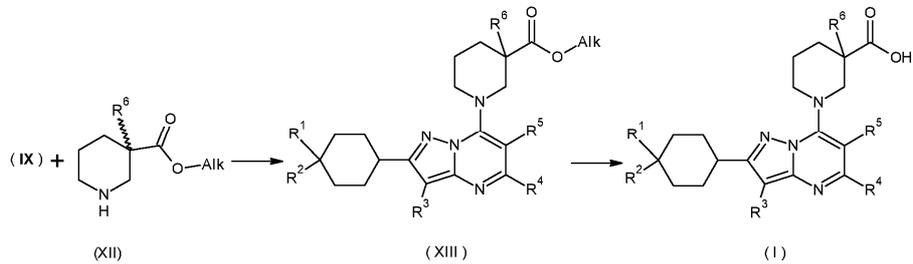
Путь c):



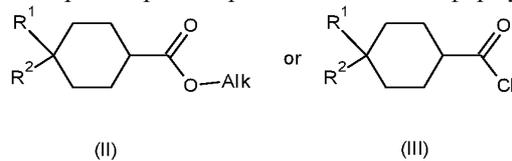
Путь d):



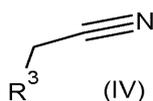
Путь e):



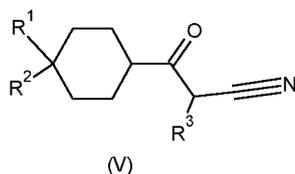
На стадии 1) осуществляют взаимодействие производного сложного эфира карбоновой кислоты формулы (II) или производного хлорангирида карбоновой кислоты формулы (III)



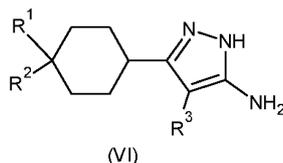
где значения  $R^1$  и  $R^2$  такие, как описаны выше для соединения формулы (I), с ацетонитрильным производным формулы (IV)



где значение  $R^3$  такое, как описано выше для соединения формулы (I); затем на стадии 2) полученное таким образом ацетонитрильное производное формулы (V) взаимодействует

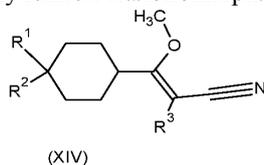


2a) с гидразингидратом с получением соединения формулы (VI)

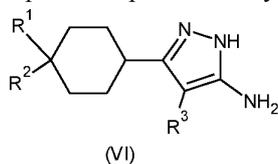


где значения  $R^1, R^2$  такие, как описаны выше, а  $R^3$  представляет собой водород, атом галогена,  $C_{1-6}$  алкильную группу, или

2b) с триметилортоформиатом с получением малонитрильного производного формулы (XIV)

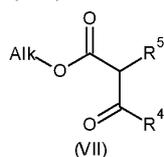


где значения  $R^1, R^2$  такие, как описаны выше, а  $R^3$  представляет собой цианогруппу, которое далее взаимодействует с гидразингидратом с получением соединения формулы (VI)

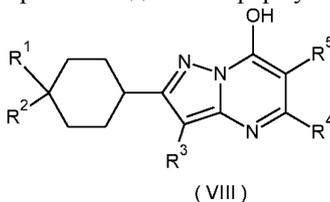


затем

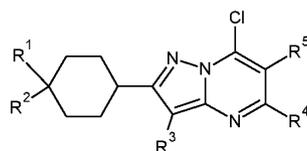
на стадии 3) соединение формулы (VI), где значения  $R^1, R^2, R^3$  такие, как описаны выше для формулы (I), полученное в соответствии со стадиями, описанными в пунктах 2a) или 2b), взаимодействует с производным ацилуксусного эфира формулы (VII)



где значения  $R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы (I); далее на стадии 4): полученное таким образом соединение формулы (VIII)

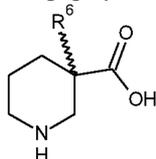


где значения  $R^1, R^2, R^3, R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы (I), хлорируют с получением хлорпроизводного формулы (IX)



(IX)

где значения  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы (I); и на стадии 5) последнее соединение взаимодействует либо 5с) с производным никотиновой кислоты формулы (X)

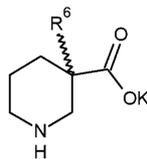


(X)

где значение  $R^6$  такое, как описано выше для формулы (I);

при этом полученное производное формулы (I) и его оптические антиподы или рацематы и/или соли в данном случае могут быть преобразованы в другое соединение формулы (I) и его оптические антиподы или рацематы и/или соли путем введения новых заместителей и/или модификацией или удалением существующих заместителей, либо

5d) с ее щелочной солью формулы (XI)

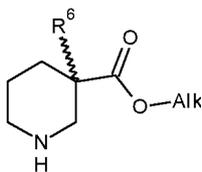


(XI)

где значение  $R^6$  такое, как описано выше для формулы (I);

при этом полученное соединение формулы (I) и его оптические антиподы или рацематы и/или соли в данном случае могут быть преобразованы в другое соединение формулы (I) и его оптические антиподы или рацематы и/или соли путем введения новых заместителей и/или модификацией или удалением существующих заместителей, либо

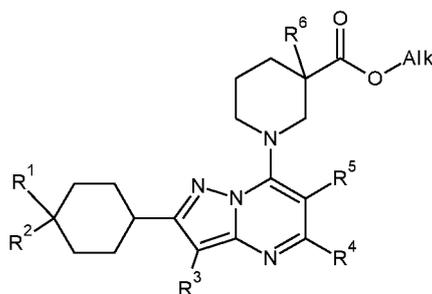
5е) со сложноефирным производным никотиновой кислоты формулы (XII)



(XII)

где значение  $R^6$  такое, как описано выше для формулы (I),

с получением сложноефирного производного формулы (XIII)



(XIII)

где значения  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  такие, как описаны выше для формулы (I),

и, наконец, последнее соединение омыляют сильным основанием или кислотой,

при этом полученное производное формулы (I) и его оптические антиподы или рацематы и/или соли необязательно могут быть преобразованы в другое соединение формулы (I) и его оптические антиподы или рацематы и/или соли путем введения новых заместителей и/или модификацией или удалением

существующих заместителей.

Ацетонитрильное производное (V) может быть синтезировано различными способами.

Путь а).

а) Реакцию сложноэфирного производного карбоновой кислоты формулы (II) с ацетонитрильным производным формулы (IV) предпочтительно выполняют в подходящем растворителе, например тетрагидрофуране, предпочтительно в присутствии сильного основания, например *n*-бутиллития, бис(триметилсилил)амида лития. Реакцию проводят при температуре в диапазоне от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры. Необходимое время реакции составляет от 1 до 16 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Реакцию гасят добавлением воды и соляной кислоты (pH  $\sim$ 2-3) или насыщенного раствора хлорида аммония. Продукт (V) выделяют экстракцией подходящим органическим растворителем или фильтрацией после удаления органического растворителя.

б) Реакцию производного хлорангидрида карбоновой кислоты формулы (III) с ацетонитрильным производным формулы (IV) предпочтительно выполняют в подходящем растворителе, например тетрагидрофуране, предпочтительно в присутствии сильного основания, например *n*-бутиллития, бис(триметилсилил)амида лития. Реакцию проводят при температуре в диапазоне от  $-78^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры. Необходимое время реакции составляет от 1 до 16 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Реакцию гасят добавлением воды и соляной кислоты (pH  $\sim$ 2-3) или насыщенного раствора хлорида аммония. Продукт (V) выделяют экстракцией подходящим органическим растворителем или фильтрацией после удаления органического растворителя.

Реакцию циклоконденсации производных ацилнитрила формулы (V) с гидразингидратом с получением производных пиразола формулы (VI) предпочтительно выполняют в подходящем растворителе, например этаноле. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимое время реакции составляет от 1 до 6 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь можно обрабатывать следующими способами:

а) реакционную смесь разбавляют водой, продукт выделяют фильтрацией или экстракцией подходящим органическим растворителем и в этом случае очищают кристаллизацией или колоночной хроматографией;

б) реакционную смесь упаривают в вакууме и технический продукт используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Путь б).

Реакцию производного хлорангидрида карбоновой кислоты формулы (III) с малонитрилом предпочтительно выполняют в подходящем растворителе, например тетрагидрофуране, предпочтительно в присутствии основания, например триэтиламина. Реакцию проводят при температуре в диапазоне от  $0^{\circ}\text{C}$  до комнатной температуры. Необходимое время реакции составляет от 1 до 16 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Реакцию гасят добавлением воды. Продукт (V) выделяют экстракцией подходящим органическим растворителем.

O-метилирование производного ацилмалонитрила формулы (V) триметилортоформиатом предпочтительно проводят при температуре кипения. Необходимое время реакции составляет от 1 до 16 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Продукт (XIV) очищают колоночной хроматографией.

Реакцию циклоконденсации производных O-метилированного ацилнитрила формулы (XIV) с гидразингидратом с получением производных пиразола формулы (VI) предпочтительно выполняют в подходящем растворителе, например этаноле. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимое время реакции составляет от 1 до 6 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь разбавляют водой и продукт выделяют экстракцией подходящим органическим растворителем.

Реакцию циклоконденсации 1H-пиразол-5-аминопроизводного формулы (VI) с производным ациллукусусного эфира формулы (VII) предпочтительно выполняют в подходящем растворителе, например толуоле, с добавлением каталитического количества *p*-полуолсульфокислоты при использовании водоотделителя Дина-Старка. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимое время реакции составляет от 1 до 16 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Продукт (VIII) выделяют фильтрацией.

Хлорирование производного пиразоло[1,5-а]пиримидина формулы (VIII) можно проводить в подходящем растворителе, например толуоле, используя подходящий хлорирующий агент, например хлорид фосфора, с добавлением триэтиламина или *N,N*-диизопропилэтиламина. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимое время реакции составляет от 24 до 48 ч. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь выливают в раствор гидрокарбоната натрия и колотый лед. Разложившуюся реакционную массу фильтруют, продукт выделяют из фильтрата экстракцией подходящим органическим растворителем и в этом случае очищают кристаллизацией или колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе с использованием кизельгеля (англ. Kieselgel) 60 в качестве адсорбента и различных систем

растворителей, например смесей н-гексан/этилацетат, толуол/метанол, хлороформ/метанол или толуол/ацетон в качестве элюентов.

Реакцию N-ариллирования производного нипекотиновой кислоты формулы (X) или (XII) хлорпроизводным формулы (IX) выполняют в подходящем растворителе, например диметилформамиде, диметилсульфоксиде, N-метилпирролидоне. Реакцию предпочтительно проводят при температуре в диапазоне от 80 до 140°C. Соответствующий амин формулы (X) или (XII) добавляют в полученный раствор в виде основания или в виде соли, образованной с неорганической кислотой, в присутствии основания, например карбоната цезия или N,N-диизопропилэтиламина, необходимого для высвобождения амина, или в виде соли с неорганическим основанием, например в виде калиевой соли формулы (XI). Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Необходимое время реакции составляет от 3 до 20 ч. Обработку реакционной смеси можно осуществлять различными способами.

В случае, если N-ариллированный продукт является производным кислоты формулы (I), а реакционная смесь представляет собой суспензию, неорганическую соль отфильтровывают, фильтрат разбавляют водой и подкисляют уксусной кислотой. Продукт выделяют фильтрацией или экстракцией подходящим органическим растворителем и в таком случае очищают кристаллизацией или колоночной хроматографией. Если реакционная смесь является раствором, ее разбавляют водой и подкисляют уксусной кислотой. Продукт выделяют фильтрацией или экстракцией подходящим органическим растворителем и в таком случае очищают кристаллизацией или колоночной хроматографией.

Если N-ариллированный продукт представляет собой сложноэфирное производное формулы (XIII), реакционную смесь упаривают в вакууме. Продукт выделяют кристаллизацией или экстракцией подходящим органическим растворителем и в таком случае очищают перекристаллизацией или колоночной хроматографией.

Гидролиз сложноэфирного производного карбоновой кислоты формулы (XIII) до производного карбоновой кислоты формулы (I) можно выполнять с помощью подходящего сильного неорганического основания, например гидроксида лития, гидроксида натрия, или подходящей сильной неорганической кислоты, например соляной кислоты. Реакцию предпочтительно проводят при температуре в диапазоне от комнатной температуры до 100°C. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. Необходимое время реакции составляет от 1 до 20 ч.

Реакционную смесь разбавляют водой и подкисляют уксусной кислотой. Продукт выделяют фильтрацией или экстракцией подходящим органическим растворителем и в таком случае очищают кристаллизацией или колоночной хроматографией. Структуру продуктов определяют методами ПМР и масс-спектроскопии.

Большинство производных нипекотиновой кислоты формулы (X) и (XII) либо коммерчески доступны, либо могут быть синтезированы различными известными способами. Синтез некоторых новых производных нипекотиновой кислоты формулы (XII) описан в разделе Промежуточные соединения (интермедиаты).

Соединения по настоящему изобретению и их оптические антиподы или рацематы и/или соли могут применяться как таковые или подходящим образом в форме фармацевтических композиций.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I) или их оптические антиподы или рацематы и/или соли в качестве активного ингредиента, для лечения определенных расстройств, связанных с активностью позитивного аллостерического модулятора ГАМК-B рецепторов.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить субъекту в комбинации с двумя или более различными терапевтическими агентами (например, наиболее предпочтительно с антипсихотическими средствами и психостимулирующими средствами; и предпочтительно с антидепрессантами, анксиолитическими средствами, гипотензивными средствами, противосудорожными средствами, седативными (успокоительными) средствами и наркотическими средствами).

Подходящие способы введения могут, например, включать пероральное, ректальное, трансмукозальное, чрескожное или желудочное введение; парентеральную доставку, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, костномозговые инъекции, а также внутрисуставные, интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции и глазные капли.

В качестве альтернативы соединение можно вводить локальным, а не системным способом, например путем инъекции соединения непосредственно в область почек или сердца, часто в виде депо или состава с замедленным высвобождением. Кроме того, лекарственное средство можно вводить в системе направленной доставки лекарств, например в липосоме, нагруженной тканеспецифичным антителом. Липосомы будут нацелены на орган и селективно поглощаться им.

Фармацевтические композиции можно вводить при посредстве различных способов и дозированных форм. Соединение по изобретению можно вводить отдельно либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, в виде однократной дозы или в виде многократных доз. Доза, необходимая для оказания терапевтического эффекта, может варьироваться в широких пределах и будет в каждом от-

дельном случае соответствовать индивидуальным потребностям в зависимости от стадии заболевания, состояния и массы тела пациента, подлежащего лечению, а также чувствительности пациента к активному ингредиенту, способа введения и количества ежедневных процедур.

Для простого введения целесообразно, чтобы фармацевтические композиции включали в себя дозированные формы, содержащие количество активного ингредиента, подлежащее введению один раз или несколько раз, либо его половину, третью или четвертую часть. Такими дозированными формами являются, например, таблетки, которые могут быть изготовлены с желобками, способствующими делению таблетки пополам или на четыре части для точного введения требуемого количества активного ингредиента.

Фармацевтические композиции, включающие в себя активный ингредиент в соответствии с настоящим изобретением, обычно содержат от 0,01 до 500 мг активного ингредиента в единичной дозированной форме. Разумеется, не исключено, что количество активного ингредиента в некоторых композициях может превышать верхний или нижний пределы, определенные выше.

В качестве еще одного аспекта изобретения предложено фармацевтическое производство медикаментов, содержащих соединения формулы (I) или их оптические антиподы или рацематы и/или соли.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических лекарственных форм, таких как, не ограничиваясь перечнем, твердые лекарственные формы для перорального применения, такие как таблетки (например, защечные, подъязычные, шипучие, жевательные, перорально диспергируемые, лиофилизированные), капсулы, таблетки для рассасывания, пастилки, пилюли, перорально диспергируемые пластинки, гранулы, порошки; жидкие лекарственные формы для перорального применения, такие как растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, капли для перорального применения; лекарственные формы для парентерального применения, такие как внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, подкожные инъекции; другие лекарственные формы, такие как глазные капли, офтальмологические мягкие лекарственные средства, лекарственные формы для чрескожного введения, суппозитории, ректальные капсулы, ректальные растворы, эмульсии и суспензии и т.д.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретение относится к фармацевтическим лекарственным формам, специально предназначенным для лечения детей, таким как, не ограничиваясь перечнем, растворы, сиропы, эликсиры, суспензии, порошки для разведения в виде суспензии, диспергируемые или шипучие таблетки, жевательные таблетки, перорально диспергируемые таблетки, таблетки или таблетки, покрытые оболочкой, вскрываемые гранулы, капсулы с порошком для перорального применения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены известным способом, например, при помощи обычных процессов смешивания, растворения, эмульгирования, суспендирования, улавливания, лиофилизации, экструзии, ламинирования, отливки пленки, гранулирования, измельчения, инкапсулирования, дражирования или таблетирования.

Таким образом, фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением могут быть приготовлены обычным способом с использованием одного или более физиологически приемлемых носителей, включающих инертные наполнители и вспомогательные вещества, облегчающие обработку активных соединений с получением препаратов, которые можно использовать в фармацевтических целях. Подходящий состав зависит от выбранного способа введения. При этом могут быть использованы любые известные способы, носители и вспомогательные вещества, приемлемые для данной области техники.

Приемлемые вспомогательные вещества для приготовления лекарственных форм могут быть выбраны из следующих категорий, таких как, не ограничиваясь перечнем, наполнители для таблеток и капсул, связующие для таблеток и капсул, агенты замедленного высвобождения, разрыхлители, скользящие вещества, смазывающие вещества, подсластители, вещества, исправляющие вкус лекарственного средства, вкусоароматические добавки, покрывающие агенты, поверхностно-активные вещества, антиокислители, буферные вещества, комплексообразователи, эмульгирующие вещества, средства лиофилизации, микроинкапсулирующие агенты, основы мазей, усилители проникновения, солюбилизирующие средства, растворители, суппозиторные основы, суспендирующие агенты.

Согласно одному из вариантов осуществления изобретение относится к применению конкретных вспомогательных веществ, позволяющих улучшить растворимость, растворение, проникновение, адсорбцию или биодоступность активного ингредиента (ингредиентов), таких как, не ограничиваясь перечнем, гидрофильные полимеры, вспомогательные вещества для экструзии горячего расплава, поверхностно-активные вещества, буферные вещества, комплексообразователи, эмульгирующие вещества, средства лиофилизации, суперразрыхлители, микроинкапсулирующие агенты, усилители проникновения, солюбилизирующие средства, соразтворители, суспендирующие агенты.

Описанные выше ингредиенты и различные способы приготовления имеют чисто иллюстративный характер. Также могут быть использованы другие материалы и способы обработки, известные в данной области техники.

Соединения эффективны при лечении психических расстройств, нарушений нервно-психического

развития, неврологических нарушений и других расстройств центральной нервной системы, а также периферических состояний, при которых стимулирование ГАМК-В рецепторов может иметь терапевтическую пользу.

#### Биологическая активность

Анализ [<sup>35</sup>S]GTPγS связывания на мембранах коры головного мозга крыс в условиях *in vitro*.

Кору свежееотобранного для анализа головного мозга крыс рассекали на ледяной поверхности и сразу гомогенизируют при помощи стеклянного гомогенизатора Даунса в охлажденном на льду буфере, содержащем 50 мМ Tris, 5 мМ MgCl<sub>2</sub> и 1 мМ EDTA (англ. Ethylene Diamine Tetraacetic Acid - этилендиаминтетрауксусная кислота) (pH 7,6). Гомогенаты тканей центрифугировали при 40000 g в течение 15 мин при температуре 4°C. Мембранный осадок ресуспендировали в том же буфере, и мембраны инкубировали в течение 10 мин при температуре 30°C на водяной бане-шейкере для удаления эндогенной ГАМК. Гомогенаты снова центрифугировали в тех же условиях. Конечные осадки ресуспендировали в охлажденном на льду буфере (pH 7,6), содержащем 50 мМ Tris, 100 мМ NaCl, 7 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EDTA и 1 мМ дитиотреитола (англ. DTT), с получением концентрации 20 мг массы ткани/мл и замораживали при температуре -70°C до использования. Анализ проводили в буфере, содержащем 50 мМ Tris (pH 7,4), 100 мМ NaCl, 7 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ EDTA и 1 мМ DTT. Каждая аналитическая пробирка содержала по 150 мкл GDP (англ. guanosine diphosphate - гуанозиндифосфат) (в конечной концентрации 50 мкМ), 100 мкл лиганда и 125 мкл мембранной суспензии (250 мкг ткани/пробирку). Аналитические пробирки предварительно инкубировали в течение 10 мин при температуре 30°C для уравнивания. Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ GTPγS; базальное связывание определяли в присутствии только буфера. После добавления в пробирку 50 пМ [<sup>35</sup>S]GTPγS в объеме 25 мкл мембраны инкубировали в течение еще 60 мин при температуре 30°C. Анализ завершали быстрой фильтрацией через фильтр Packard UniFilter GF/B с использованием устройства для сборки Packard harvester и промывали четыре раза по 1 мл охлажденным во льду буфером. После сушки фильтров при температуре 40°C в течение 1 ч в фильтры добавляли 40 мкл Microscint (Packard) и определяли радиоактивность фильтров с помощью TopCount NXT (PerkinElmer, Waltham, MA; Alper and Nelson, Eur. J. Pharmacol. 1998, 343, 303-312; Rincken et al., Biochem. Pharmacol. 1999, 57, 155-162). Полученные таким образом данные для каждого соединения использовали для определения значений EC<sub>50</sub> PAM (англ. positive allosteric modulator - позитивный аллостерический модулятор) в качестве первичной конечной точки активности *in vitro*.

В табл. 1 представлены соединения по данному изобретению, исследованные при анализе [<sup>35</sup>S]GTPγS связывания.

Таблица 1

Номер примера	PAM активность <i>in vitro</i>
1	++
2	++
3	+
4	++
5	++
6	++
7	+
10	++
11	++
12	++

13	+
14	++
15	++
16	+
17	++
18	+
19	+++
20	++++
21	+++
22	++++
23	++
24	+++
25	+++
26	+++
27	++
28	+++
29	+++
30	++
31	+++
32	+++
34	++
35	++
36	++++
37	++++
40	++
42	++++

+ ПАМ  $EC_{50} < 1$  нМ

++  $1 \text{ нМ} \leq \text{ПАМ } EC_{50} < 10$  нМ

+++  $10 \leq \text{ПАМ } EC_{50} < 100$  нМ

++++  $100 \leq \text{ПАМ } EC_{50} < 1000$  нМ

Ультразвуковая вокализация (англ. USV) у взрослых крыс, индуцированная электроболевым раздражением лап.

В условиях стресса взрослые крысы издают ультразвуки частотой 22 кГц, которые можно ослабить при помощи различных фармакологических методов лечения (De Vry et al., Eur. J. Pharmacol. 1993, 249, 331-339; Sanchez, Eur. J. Pharmacol. 2003, 463, 133-143). Результаты предыдущих неопубликованных экспериментов показали, что лиганды ГАМК-В рецепторов также могут ингибировать вокализации, индуцированные электроболевым раздражением лап в качестве стресс-фактора. Вследствие этого модель вокализации, индуцированной электроболевым раздражением лап у взрослых крыс, была использована для оценки эффективности центрального действия лигандов ГАМК-В рецепторов. Исследования поведенческих реакций проводили на крысах-самцах линии Wistar (200-250 г, Тохісоор, Венгрия). Крыс размещали группами по четыре животных в пластиковых клетках с верхней частью из проволочной сетки, расположенных в помещении для ухода за лабораторными животными с контролируемой температурой и освещением ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ , 12-часовой цикл свет/темнота, освещение включается в 6:00 утра) и с неограниченным (ad libitum) доступом к коммерческому гранулированному корму для крыс и водопроводной воде. Исследования были одобрены местным Комитетом по этике компании Gedeon Richter Plc. и выполнялись в строгом соответствии с Европейской директивой 2010/63/EU относительно ухода и использования для экспериментов лабораторных животных, при этом прилагались все усилия, чтобы свести к минимуму количество животных и их страдания. Чтобы спровоцировать испускание ультразвуков, животных подвергали ударам электрическим током по лапам после периода привыкания в 30 с (6 разрядов, 1 с, 0,8 мА каждый, интервал между разрядами 10 с) в звукопоглощающей шоковой камере (Experimetria,  $40 \times 40 \times 80$  см). Исследуемые соединения вводили перорально в дозе 1 мг/кг в виде твердой дисперсии в дистиллированной воде за 1 ч до удара электрическим током. Вокализации измеряли сразу после последнего удара электрическим током в течение 10 мин с помощью системы Metris Sonotrack system и регистрировали общую продолжительность вокализаций. В качестве контрольной величины рассматривали вокализацию животных, параллельно обработанных инертным веществом, и для каждого соединения рассчитывали долю ингибирования в процентах. Приблизительно через 75 мин после обработки и измерения поведенческих реакций отбирали образцы крови и мозга для определения концентрации, связанной с активностью *in vivo*.

В табл. 2 представлены соединения по данному изобретению, исследованные при анализе USV. В

табл. 3 указаны уровни соединений по данному изобретению в плазме и мозге.

Таблица 2

Номер примера	Ингибирование USV при 1 мг/кг (%)
2	85
3	100
11	71
12	59
13	97
15	89
16	100
17	79
18	75
33	63
35	57

Таблица 3

Номер примера	Содержание в плазме при 1 мг/кг (нг/мл)	Содержание в мозге при 1 мг/кг (нг/г)
2	188	74
3	58	18
11	146	68
12	121	62
13	124	31
15	170	53
16	131	36
17	135	74
18	175	30
33	172	34
35	207	35

Модель фетального вальпроатного синдрома расстройства аутического спектра (ASD).

Модель фетального вальпроатного синдрома имеет очень хорошую конструктивную и внешнюю достоверность, вследствие чего является широко распространенной моделью заболевания ASD (Christensen et al., JAMA, 2013, 309, 1696-1703; Rouillet et al., Neurotox. Teratol. 2013, 36, 45-56). Согласно этому способу оплодотворенным одновременно самкам крыс линии Wistar (Harlan UK) вводили разовую дозу вальпроевой кислоты (VPA, 600 мг/кг, i.p.) на 12,5 гестационный день. Потомство мужского пола содержали в соответствии с нормами лабораторных условий до момента тестирования на 59 день постнатального периода. Животных размещали группами по 4 особи в обычных клетках и содержали при температуре 22-24°C и стандартном 12-часовом цикле свет/темнота (07,30-19,30), с пищей и водой, доступными ad libitum. После лечения исследуемым препаратом изучали поведение потомства с помощью анализа социальных предпочтений на 59 день постнатального периода. Тест на социальные предпочтения является широко распространенным методом оценки аутистического поведения у грызунов (Nadler et al., Genes Brain Behav. 2007, 3, 303-314; Bambini-Junior et al., Brain Res. 2011, 1408, 8-16). Вкратце, при проведении этого испытания подопытному животному позволяют знакомиться с конспецифичной особью, отделенной разделительной перфорированной стенкой, или исследовать аналогичную зону, однако без целевой конспецифичной особи. Аутичное животное (как, например, крыса, фетально подвергнутая воздействию вальпроата) во время сеанса тестирования уделяет мало времени социальным исследованиям.

Авторы изобретения неожиданно обнаружили, что выбранные соединения по изобретению в диапазоне пероральных доз от 0,01 до 3 мг/кг продемонстрировали значительное поведенческое преимущество на настоящей доклинической модели заболевания, воспроизводящей основные симптомы ASD. Тем самым авторы изобретения показали, что данные соединения могут иметь терапевтический потенциал для лечения основных симптомов ASD у людей.

#### Описание примеров осуществления изобретения

Изобретение дополнительно охарактеризовано с помощью следующих примеров. Следует понимать, что примеры представлены исключительно в качестве иллюстрации. На основании приведенного выше обсуждения и примеров специалист в данной области техники сможет определить основные характеристики изобретения и, не отступая от его сущности и объема, сможет вносить различные изменения и модификации для адаптации изобретения к различным применениям и состояниям. Вследствие этого

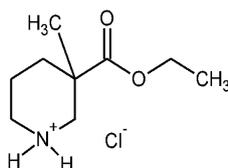
изобретение не ограничивается иллюстративными примерами, представленными ниже, а скорее определяется прилагаемой формулой изобретения.

Как правило, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии с общими знаниями специалиста в данной области техники и/или с использованием способов, изложенных в разделах Примеры и/или Промежуточные продукты, представленных ниже. Растворители, температуры, давления и другие условия реакции могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Исходные материалы являются коммерчески доступными и/или могут быть легко получены специалистом в данной области.

Получение некоторых исходных материалов раскрыто в заявке на патент тех же авторов под названием "Способ разделения оптических изомеров рацемических этиловых эфиров 3-алкилпиперидинкарбоновой кислоты", поданной одновременно с настоящим документом.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

Промежуточное соединение 1



Этил-3-метилпиперидин-3-карбоксилат.

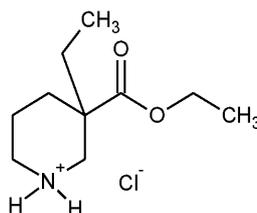
а) 1-трет-Бутил-3-этил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат.

К раствору 22,96 г (89 ммоль) 1-трет-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата в 300 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота по каплям прибавляли 100 мл раствора 1М бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (100 ммоль) при температуре от  $-78$  до  $-65^{\circ}\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин, затем по каплям прибавляли 6,6 мл (106 ммоль) йодистого метила. Полученную таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. Реакцию гасили добавлением 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония (pH  $\sim 8$ ) и 300 мл воды. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:4), и получали 24,2 г (95%) целевого соединения в виде масла.

б) Этил-3-метилпиперидин-3-карбоксилат.

В раствор 50 мл 2,5М соляной кислоты в этилацетате добавляли 24,2 г (84,8 ммоль) 1-трет-бутил-3-этил-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата. Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч при температуре  $20^{\circ}\text{C}$ , затем добавляли 100 мл диэтилового эфира. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и получали 16,28 г (97%) целевого соединения.

Промежуточное соединение 2



Этил-3-этилпиперидин-3-карбоксилат.

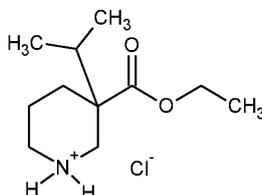
а) 1-трет-Бутил-3-этил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата и йодистого этила в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1а.

б) Гидрохлорид этил-3-этилпиперидин-3-карбоксилата.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1б.

Промежуточное соединение 3



Гидрохлорид этил-3-(пропан-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата.

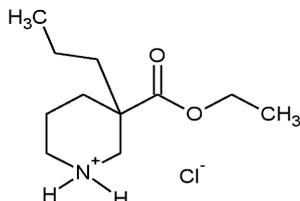
а) 1-трет-Бутил-3-этил-3-(пропан-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата и 2-йодпропана в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1а.

б) Этил-3-(пропан-2-ил)пиперидин-3-карбоксилат.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этил-3-(пропан-2-ил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1в.

Промежуточное соединение 4



Гидрохлорид этил-3-пропилпиперидин-3-карбоксилата.

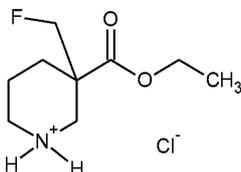
а) 1-трет-Бутил-3-этил-3-пропилпиперидин-1,3-дикарбоксилат.

К раствору 10 г (38,86 ммоль) 1-трет-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата в 120 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота по каплям прибавляли 42 мл 1М раствора бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (42 ммоль) при температуре от -78 до -65°C. После добавления смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 20 мин, прибавляли по каплям 3,9 мл (39,7 ммоль) 1-йодпропана. Полученную таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. Реакцию гасили добавлением 200 мл насыщенного раствора хлорида аммония (рН ~8) и 300 мл воды. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:4), и получали целевое соединение в виде масла. Технический продукт использовали на следующей стадии.

б) Гидрохлорид этил-3-пропилпиперидин-3-карбоксилата.

К полученному выше 1-трет-бутил-3-этил-3-пропилпиперидин-1,3-дикарбоксилату добавляли 20 мл 2,5М соляной кислоты в этилацетате. Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч при температуре 20°C, затем концентрировали в вакууме и получали 11,85 г целевого соединения в виде масла.

Промежуточное соединение 5



Гидрохлорид этил-3-(фторметил)пиперидин-3-карбоксилата.

а) 1-трет-Бутил-3-этил-3-(гидроксиэтил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата и параформальдегида в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1а.

б) 1-трет-Бутил-3-этил-3-[(1,1,2-трифторэтансульфонил)окси]метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат.

В перемешиваемый раствор 0,296 г (1,03 ммоль) этил-3-(гидроксиэтил)пиперидин-3-карбоксилата и 0,120 мл (1,48 ммоль) пиридина в 5 мл дихлорметана в атмосфере азота добавляли по каплям 0,230 мл (1,48 ммоль) трифторметансульфонового ангидрида при температуре от -78 до -65°C. После добавления смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 5 мин, оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 ч. Реакцию гасили добавлением 1М раствора соляной кислоты. Реакционную массу экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и получали целевое соединение в виде масла. Технический продукт использовали на следующей стадии.

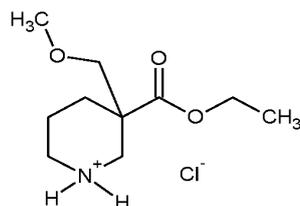
с) 1-трет-Бутил-3-этил-3-(фторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Полученный выше 1-трет-бутил-3-этил-3-[(1,1,2-трифторэтансульфонил)окси]метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат растворяли в 4 мл тетрагидрофурана и добавляли 1,25 мл (1,25 ммоль) 1М фторида тетрабутиламония в тетрагидрофуране. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:2), получали 0,121 г (40%) целевого соединения.

д) Гидрохлорид этил-3-(фторметил)пиперидин-3-карбоксилата.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этил-3-(фторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1b.

Промежуточное соединение 6



Гидрохлорид этил-3-(метоксиметил)пиперидин-3-карбоксилата.

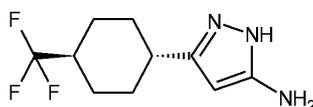
а) 1-трет-Бутил-3-этил-3-(метоксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата и хлорметилметилового эфира в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1a.

б) Гидрохлорид этил-3-(метоксиметил)пиперидин-3-карбоксилата.

Целевое соединение получают из 1-трет-бутил-3-этил-3-(метоксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 1b.

Промежуточное соединение 7



3-[транс-4-(Трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин.

а) Метил-транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилат.

К раствору 10 г (51 ммоль) транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты в 150 мл метанола прибавляли по каплям 10 мл (137 ммоль) хлористого тионила при температуре  $-10^{\circ}\text{C}$ . После добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч, после чего концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические фракции промывали раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. С остатка несколько раз сгоняли сухой циклогексан и получали 8,96 г целевого соединения в виде бесцветного масла.

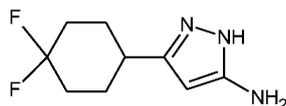
б) 3-Оксо-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил.

К смеси 9,1 мл (174 ммоль) ацетонитрила в 260 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота прибавляли по каплям 51 мл 2,5М раствора н-бутиллития в н-гексане (127 ммоль) при температуре от  $-78$  до  $-65^{\circ}\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем прибавляли по каплям 8,96 г (42,6 ммоль) метил-транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилата. Полученную таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением 150 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Отгоняли тетрагидрофуран и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Технический продукт использовали на следующей стадии.

с) 3-[транс-4-(Трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин.

Полученный выше 3-оксо-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил растворяли в 187 мл этанола и добавляли 4,4 мл (167 ммоль) моногидрата гидразина. Реакционную смесь нагревали в атмосфере инертного газа при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, с остатка несколько раз сгоняли сухой толуол и получали 11,15 г целевого соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (англ. LC-MS) (ESI)  $m/z$  234,2  $[\text{MH}^+]$ .

Промежуточное соединение 8



3-(4,4-Дифторциклогексил)-1H-пиразол-5-амин.

а) 3-(4,4-Дифторциклогексил)-3-оксопропаннитрил.

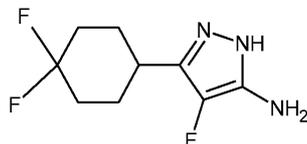
К смеси 5 мл (95,7 ммоль) ацетонитрила в 150 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота прибавляли по каплям 29 мл 2,5М раствора н-бутиллития в н-гексане (72,5 ммоль) при температуре от  $-78$  до  $-65^{\circ}\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч и прибавляли по каплям 4,2 мл (24 ммоль) этил-4,4-дифторциклогексан-1-карбоксилата. Полученную таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением 150 мл насыщенного раствора хлорида аммония, смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Технический продукт использовали на следую-

шей стадии.

б) 3-(4,4-Дифторциклогексил)-1Н-пиразол-5-амин.

Полученный выше 3-оксо-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил растворяли в 100 мл этанола и добавляли 4 мл (128,4 ммоль) моногидрата гидразина. Реакционную смесь нагревали в атмосфере инертного газа при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Удаляли в вакууме растворитель. Остаток распределяли между этилацетатом и водой. Объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и получали 6,43 г целевого соединения в виде масла желтого цвета. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  202,2  $[M]^+$ .

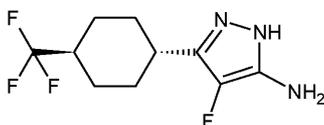
Промежуточное соединение 9



3-(4,4-Дифторциклогексил)-4-фтор-1Н-пиразол-5-амин.

Целевое соединение получали из 4,4-дифторциклогексан-1-карбоновой кислоты и фторацетонитрила в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 7.

Промежуточное соединение 10



4-Фтор-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1Н-пиразол-5-амин.

а) транс-4-(Трифторметил)циклогексан-1-карбонилхлорид.

Смесь 5 г (25,5 ммоль) транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты, 100 мл дихлорметана, 5 мл (68,5 ммоль) хлористого тионила и 0,1 мл диметилформамида нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме и с остатка несколько раз сгоняли сухой тетрагидрофуран. Технический продукт использовали на следующей стадии.

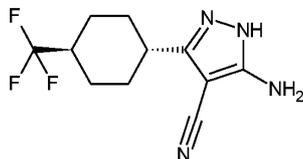
б) 2-Фтор-3-оксо-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил.

К раствору полученного выше транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбонилхлорида и 1,5 мл (26,96 ммоль) фторацетонитрила в 50 мл абсолютного тетрагидрофурана в атмосфере инертного газа прибавляли по каплям 50 мл (50 ммоль) 1М бис(триметилсилил)амида лития при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали при температуре  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и выливали в 200 мл воды. Величину pH смеси доводили до pH 2 добавлением 1М соляной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Технический продукт использовали на следующей стадии.

с) 4-Фтор-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1Н-пиразол-5-амин.

Полученный выше 2-фтор-3-оксо-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил растворяли в 65 мл этанола и добавляли 4,4 мл (77 ммоль) моногидрата гидразина. Реакционную смесь нагревали в атмосфере инертного газа при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и получали целевое соединение в виде масла. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  252,2  $[M]^+$ .

Промежуточное соединение 11



5-Амино-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1Н-пиразол-4-карбонитрил.

а) 2-[транс-4-(Трифторметил)циклогексанкарбонил]пропандинитрил.

К смеси 2,7 г (12,58 ммоль) транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбонилхлорида (промежуточное соединение 10а) и 1,26 г (19,0 ммоль) малонитрила в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана прибавляли по каплям 1,77 мл (50 ммоль) триэтиламина при температуре  $0^{\circ}\text{C}$ . После добавления смесь перемешивали при температуре  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и выливали в 200 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Технический продукт использовали на следующей стадии.

б) 2-{Метокси[транс-4-(трифторметил)циклогексил]метилен}пропандинитрил.

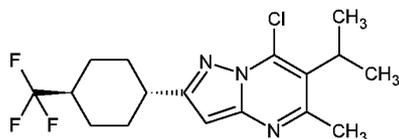
К полученному выше 2-[транс-4-(трифторметил)циклогексанкарбонил]пропандинитрилу добавляли 10 мл триметилортоформиата. Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикаге-

ле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:1), и получали 1,495 г (46,0%) целевого соединения в виде масла. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  259,1 [MН<sup>+</sup>].

с) 5-Амино-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1Н-пиразол-4-карбонитрил.

Полученный выше 2-{метокси[транс-4-(трифторметил)циклогексил]метилен}пропандинитрил растворяли в 17 мл этанола и добавляли 1,4 мл (24,5 ммоль) моногидрата гидразина. Реакционную массу перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и получали 1,04 г (69,5%) целевого соединения. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  259,2 [MН<sup>+</sup>].

Промежуточное соединение 12



7-Хлор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин.

а) 5-Метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол.

Смесь 11,156 г (47,8 ммоль) 3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1Н-пиразол-5-амин (промежуточное соединение 7), 8 мл (44,6 ммоль) этил-2-ацетил-3-метилбутаноата и 0,32 г (1,6 ммоль) моногидрата п-полуолсульфонокислоты в 340 мл толуола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную массу концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя дихлорметаном и метанолом (20:1), и получали 12,4 г (76%) целевого соединения. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  342,2 [MН<sup>+</sup>].

б) 7-Хлор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин.

Смесь 12,4 г (36,35 ммоль) 5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ола, 16,7 мл (179 ммоль) хлорокиси фосфора, 12,7 мл (72,9 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 733 мл толуола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 ч. Реакционную массу охлаждали до температуры 20°C, выливали в смесь раствора гидрокарбоната натрия и льда и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную массу фильтровали, фильтрат экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и получали 12,05 г (92%) целевого соединения. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  360,2 [MН<sup>+</sup>].

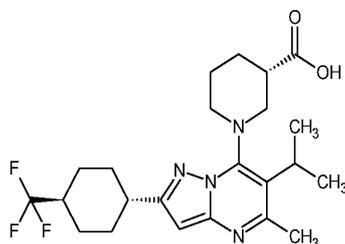
Соединения табл. 4 получали из соответствующего ацетоуксусного эфира и 1Н-пиразол-5-амин в соответствии со способом, описанным для промежуточного соединения 12.

Таблица 4

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение (исходный материал)	ЖХ-МС (ESI) $m/z$ [MН <sup>+</sup> ]
13		10	360,2

14		7	348,1
15		10	366,2
16		7	346,1
17		7	360,2
18		8	328,2
19		9	346,2
20		7	358,2
21		7	372,2
22		7	360,2
23		7	360,1
24		7	372,2
25		11	385,2
26		7	376,2

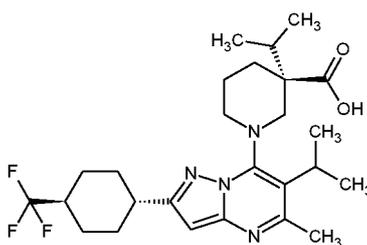
Путь с).  
Пример 1



(3S)-1-[5-Метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота.

Смесь 0,8 г (2,22 ммоль) 7-хлор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидина (промежуточное соединение 12), 0,5 г (3,87 ммоль) S-нипекотиновой кислоты и 0,7 мл (4 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 20 мл N-метилпирролидона нагревали при температуре 130°C в течение 20 ч, затем охлаждали и разбавляли водой. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:2), и получали 0,422 г (42,0%) целевого соединения. ЖХ-МС (ESI) m/z 453,2 [M<sup>+</sup>].

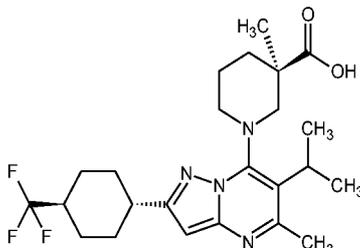
Путь d).  
Пример 2



(3S)-1-[5-Метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-(пропан-2-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота.

Смесь 0,66 г (2,79 ммоль) гидрохлорида этил-(3S)-3-(пропан-2-ил)пиперидин-3-карбоксилата, 0,66 г (5,88 ммоль) трет-бутоксид калия в 15 мл диметилсульфоксида нагревали при температуре 100°C в течение 16 ч. Затем в смесь добавляли 1,0 г (2,77 ммоль) 7-хлор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидина (промежуточное соединение 12) и нагревали при температуре 120°C в течение 16 ч. Реакционную массу охлаждали и подкисляли уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывали, промывали водой. Технический продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:2), и получали 0,506 г (36,8%) целевого соединения. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  495,3  $[MH^+]$ .

Путь e).  
Пример 3



(3R)-3-Метил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота

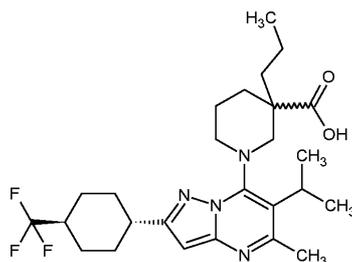
а) Этил-(3R)-3-метил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоксилат.

Смесь 1,0 г (3,06 ммоль) 7-хлор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидина (промежуточное соединение 12), 0,76 г (4,43 ммоль) этил-(3R)-3-метилпиперидин-3-карбоксилата и 0,8 мл (4,592 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина в 20 мл N-метилпирролидона нагревали при температуре 130°C в течение 20 ч, затем охлаждали и разбавляли водой. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя толуолом и ацетоном (10:1), и получали 1,44 г (95,3 %) целевого соединения. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  495,3  $[MH^+]$ .

б) (3R)-3-Метил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота.

Смесь 1,443 г (2,91 ммоль) этил-(3R)-3-метил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоксилата и 5 мл 20% раствора гидроксида натрия в 40 мл этанола нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 ч, затем охлаждали и подкисляли уксусной кислотой. Реакционную массу экстрагировали дихлорметаном, объединенные органические фракции промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя этилацетатом и циклогексаном (1:2), и получали 0,934 г (68,6%) целевого соединения. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  467,3  $[MH^+]$ .

## Примеры 4 и 5



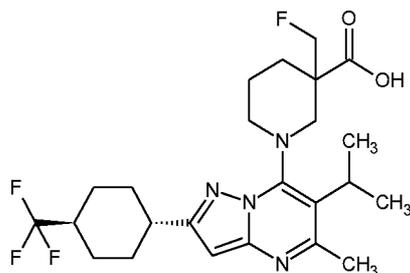
энантимеры А и В

(3R)-1-[5-Метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-пропилпиперидин-3-карбоновая кислота и (3S)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-пропилпиперидин-3-карбоновая кислота.

Рацемическую смесь целевых соединений готовили из 7-хлор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидина (промежуточное соединение 12) и рацемического гидрохлорида этил-3-пропилпиперидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 4b) в соответствии со способами, описанными в примерах 2a и 2b. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  495,3  $[M]^+$ .

Энантимеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (HPLC, high-performance liquid chromatography - высокоэффективная жидкостная хроматография) (Kromasil Cellucoat RP 5 мкм 150×4,6 мм; F=1 мл/мин; элюенты А: H<sub>2</sub>O+30 мМ AmAc; В: 80 АСN+30 мМ AmAc; изократический 70% В t=25°C) и получали энантиомер А (T<sub>r</sub> 10,464, пример 4) и энантиомер В (T<sub>r</sub> 11,584, пример 5). Их абсолютная конфигурация не определялась.

## Примеры 6 и 7



Энантимеры А и В.

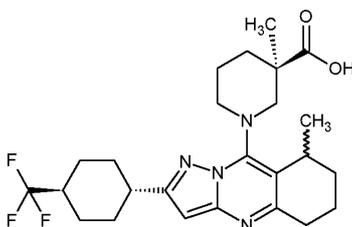
(3R)-3-(Фторметил)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота и

(3S)-3-(фторметил)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота.

Рацемическую смесь целевых соединений готовили из 7-хлор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидина (промежуточное соединение 12) и рацемического гидрохлорида этил-3-(фторметил)пиперидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 5) в соответствии со способами, описанными в примерах 2a и 2b. ЖХ-МС (ESI)  $m/z$  485,3  $[M]^+$ .

Энантимеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Lux Amylose-1 5 мкм 250×21,1 мм; F=21 мл/мин; элюенты: n-гептан:EtOH, 80:20 + 0,1% TFA, t = 40°C) и получали энантиомер А (T<sub>r</sub> 5,9, пример 6) и энантиомер В (T<sub>r</sub> 6,7, пример 7). Их абсолютная конфигурация не определялась.

## Примеры 8 и 9



Диастереомеры А и В.

(3R)-3-метил-1-[(8S)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,2-b]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота и

(3R)-3-метил-1-[(8R)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,2-b]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота.

а) Этил-(3R)-3-метил-1-[(8S)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,2-b]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоксилат и этил-(3R)-3-метил-1-[(8R)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,2-b]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоксилат.

Рацемическую смесь целевых соединений готовили из рацемического 9-хлор-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиразоло[3,2-б]хиназолина (промежуточное соединение 24) и гидрохлорида этил-(3R)-3-метилпиперидин-3-карбоксилата в соответствии со способами, описанными в примере 2а. Диастереомеры сложных эфиров А и В разделяли колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью дихлорметан-диизопропиловый эфир, 10:1, и получали диастереомер сложного эфира А (ТСХ (англ. TLC, thin layer chromatography - тонкослойная хроматография) в той же системе, Rf = 0,5) и диастереомер сложного эфира В (ТСХ в той же системе, Rf = 0,45).

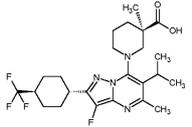
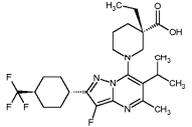
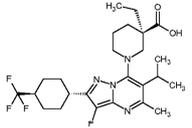
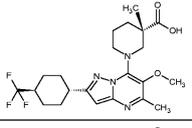
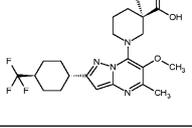
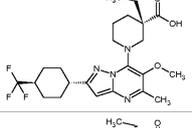
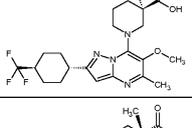
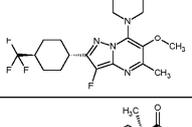
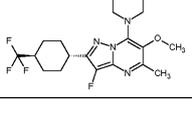
б) (3R)-3-Метил-1-[(8S)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиразоло[3,2-б]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота и (3R)-3-метил-1-(8R)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиразоло[3,2-б]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота.

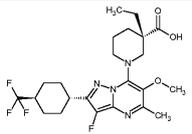
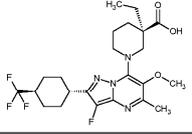
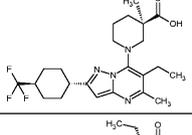
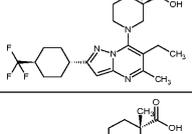
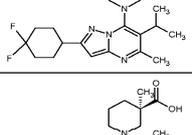
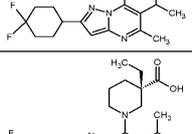
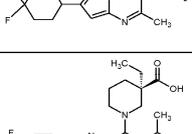
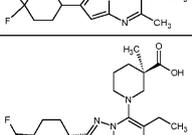
Целевые соединения готовили из полученных выше диастереомера сложного эфира А (пример 8, ЖХ-МС (ESI) m/z 479,2 [МН<sup>+</sup>]) и диастереомера сложного эфира В (пример 9, ЖХ-МС (ESI) m/z 479,2 [МН<sup>+</sup>]) в соответствии со способами, описанными в примере 2б. Их абсолютная конфигурация не определялась.

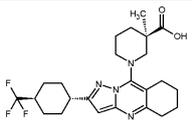
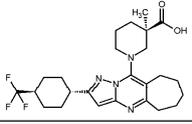
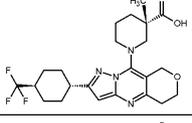
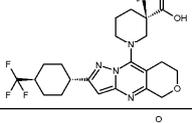
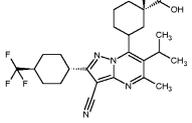
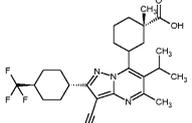
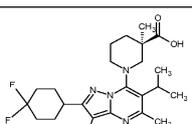
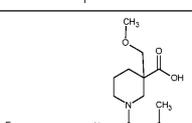
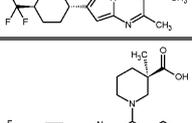
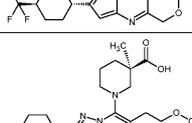
Соединения примеров с 10 по 42 приготовлены с использованием методик, аналогичных описанным выше примерам, и представлены ниже в табл. 5.

Таблица 5

Пример	Структура	ЖХ-МС (ESI) m/z [МН <sup>+</sup> ]	Промежуточное соединение	Путь
10		453,2	12	с
11		467,3	12	е
12		481,4	12	е
13		481,4	12	е
14		495,3	12	д
15		485,3	13	е

16		485,3	13	e
17		499,3	13	e
18		499,3	13	e
19		455,2	14	d
20		455,2	14	d
21		469,2	14	d
22		469,2	14	d
23		473,2	15	e
24		473,2	15	e

25		487,2	15	d
26		487,2	15	e
27		453,2	16	d
28		467,3	16	d
29		435,2	18	e
30		435,2	18	e
31		449,3	18	e
32		449,3	18	e
33		467,3	17	e

34		465,2	20	e
35		479,2	21	e
36		467,2	22	e
37		467,2	23	e
38		492,3	25	e
39		492,3	25	e
40		453,2	18	e
41		497,2	12	e
42		467,2	23	e
43		483,3	26	e

Приготовление фармацевтических композиций.

Представленные ниже варианты рецептур иллюстрируют примеры фармацевтических композиций по изобретению. Однако настоящее изобретение не ограничивается приведенными ниже фармацевтическими композициями.

## А) Твердые лекарственные формы для перорального применения.

I. Таблетки

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 90%
Наполнитель	1 – 99,9%
Связующее	0 – 20%
Разрыхлитель	0 – 20%
Смазывающее вещество	0 – 10%
Другое особое вспомогательное вещество (вещества)	0 – 50%

II. Пластинки, диспергируемые в полости рта

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 90%
Пленкообразователь	1 – 99,9%
Пластификатор	0 – 40%
Другое особое вспомогательное вещество (вещества)	0 – 50%

## В) Жидкие лекарственные формы для перорального применения.

III. Суспензии для перорального применения

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Жидкая основа	10 – 99,9%
Увлажняющий агент	0 – 50%
Загуститель	0 – 50%
Буферное вещество (регулятор кислотности)	по необходимости (q.s.)
Осмотический агент	0 – 50%
Консерванты	q.s.

IV. Сиропы

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Сахарный компонент	1 – 20%
Вкусо-ароматические добавки	0 – 10%

## С) Лекарственные формы для парентерального применения.

V. Внутривенные инъекции

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Сорастворитель	0 – 99,9%
Осмотический агент	0 – 50%
Буферное вещество (регулятор кислотности)	q.s.

## D) Другие лекарственные формы.

VI. Суппозитории

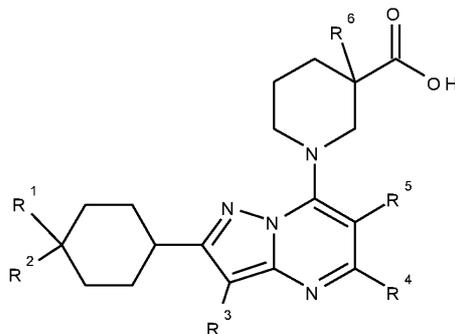
Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Суппозиторная основа	1 – 99,9%
Поверхностно-активные вещества	0 – 20%
Смазывающие вещества	0 – 20%
Консерванты	q.s.

VII. Глазные капли

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Вода	0 – 99,9%
Растворитель	0 – 99,9%
Осмотический агент	0 – 20%
Загуститель	0 – 20%
Буферное вещество (регулятор кислотности)	q.s.
Консерванты	q.s.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение формулы (I)



(I)

где  $R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из водорода, атома галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген- $C_{1-6}$ алкила;

$R^3$  представляет собой водород, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил, цианогруппу;

$R^4$  является  $C_{1-6}$ алкилом;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный атомом галогена или атомами галогена,  $C_{3-5}$ циклоалкил;  $C_{3-5}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ диалкиламиногруппу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппу, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил- $C_{1-6}$ алкил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранил- $C_{1-6}$ алкил;

или  $R^4$  и  $R^5$  вместе образуют незамещенное или замещенное одним или более  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкокси, галоген- $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилкарбонил от 3- до 7-членное насыщенное кольцо, где члены кольца выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, кислорода и серы;

$R^6$  представляет собой водород, атом галогена или  $C_{1-6}$ алкил, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, галоген- $C_{1-6}$ алкил, аминогруппу;

или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры.

## 2. Соединение по п.1, где

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из водорода, атома галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген- $C_{1-6}$ алкила;

$R^3$  представляет собой водород, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкил, цианогруппу;

$R^4$  является  $C_{1-6}$ алкилом;

$R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный атомом галогена или атомами галогена,  $C_{3-5}$ циклоалкил;  $C_{3-5}$ циклоалкил- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ диалкиламиногруппу,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкилтиогруппу, тетрагидрофуранил, тетрагидрофуранил- $C_{1-6}$ алкил, тетрагидропиранил, тетрагидропиранил- $C_{1-6}$ алкил;

$R^6$  представляет собой водород, атом галогена или  $C_{1-6}$ алкил, гидроксил,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ алкокси- $C_{1-6}$ алкил, галоген- $C_{1-6}$ алкил, аминогруппу;

или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры.

## 3. Соединение по п.1, где

$R^1$  и  $R^2$  независимо выбраны из водорода, атома галогена,  $C_{1-6}$ алкила, галоген- $C_{1-6}$ алкила;

R<sup>3</sup> представляет собой водород, атом галогена, C<sub>1-6</sub>алкил, цианогруппу;

R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе образуют незамещенное или замещенное одним или более C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкокси, галоген-C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилкарбонилем от 3- до 7-членное насыщенное кольцо, где члены кольца выбраны из группы, состоящей из углерода, азота, кислорода и серы;

R<sup>6</sup> представляет собой водород, атом галогена или C<sub>1-6</sub>алкил, гидроксил, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкил, галоген-C<sub>1-6</sub>алкил, аминогруппу;

или его фармацевтически приемлемые соли, энантиомеры, диастереомеры.

4. Соединение по п.1, где R<sup>4</sup> является метилом; а R<sup>5</sup> является изопропилом или C<sub>1-6</sub>алкокси-C<sub>1-6</sub>алкилом.

5. Соединение по п.1, выбранное из группы

(3S)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-3-(пропан-2-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-метил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-3-пропилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-3-пропилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-(фторметил)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-3-(фторметил)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-метил-1-[(8S)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,2-b]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-метил-1-[(8R)-8-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,2-b]хиназолин-9-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-3-метил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-3-этил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-этил-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-3-(пропан-2-ил)пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-1-[3-фтор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[3-фтор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-3-этил-1-[3-фтор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-этил-1-[3-фтор-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил]пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-1-{3-фтор-6-метокси-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-{3-фтор-6-метокси-5-метил-2-[транс-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-3-этил-1-{6-метокси-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил} пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-этил-1-{6-метокси-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил} пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-1-{3-фтор-6-метокси-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-{3-фтор-6-метокси-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-3-этил-1-{3-фтор-6-метокси-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил} пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-этил-1-{3-фтор-6-метокси-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил} пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-{6-этил-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-этил-1-{6-этил-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-1-[2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-6-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-6-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-1-[2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-6-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-этилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[2-(4,4-дифторциклогексил)-5-метил-6-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-этилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[2-(4,4-дифторциклогексил)-5,6-диэтилпиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-метил-1-{2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-5H,6H,7H,8H-пиразоло[3,2-b]хиназолин-9-ил}пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-метил-1-{5-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-2,6,7-триазатрицикло[7.5.0.0<sup>3.7</sup>]тетрадека-1,3,5,8-тетраен-8-ил}пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-3-метил-1-{5-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-11-окса-2,6,7-триазатрицикло[7.4.0.0<sup>3.7</sup>]тридека-1,3,5,8-тетраен-8-ил}пиперидин-3-карбоновая кислота;

(3S)-3-метил-1-{5-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-12-окса-2,6,7-триазатрицикло[7.4.0.0<sup>3.7</sup>]тридека-1,3,5,8-тетраен-8-ил}пиперидин-3-карбоновая кислота;

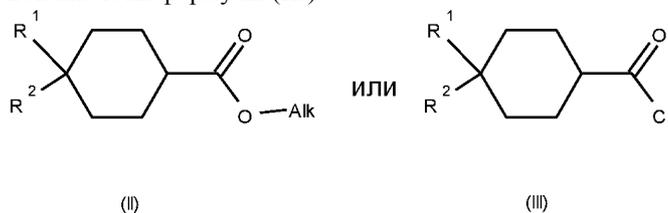
(3S)-1-[3-циано-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[3-циано-5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

(3R)-1-[2-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-5-метил-6-(пропан-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота;

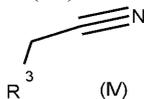
(3R)-1-[6-(2-метоксиэтил)-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота.

6. Способ получения соединений формулы (I) по п. 1, отличающийся тем, что на стадии 1) осуществляют взаимодействие сложного эфира карбоновой кислоты формулы (II) или хлорангирида карбоновой кислоты формулы (III)

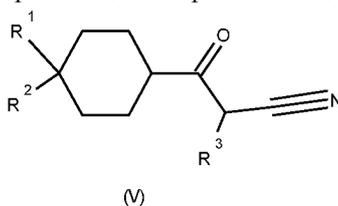


где R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> такие, как описаны выше для соединения формулы (I), и Alk представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил,

с ацетонитрильным соединением формулы (IV)

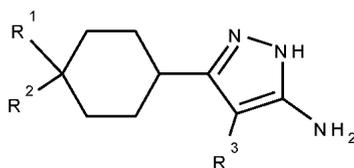


где R<sup>3</sup> такой, как описан выше для соединения формулы (I), затем на стадии 2) полученное таким образом ацетонитрильное соединение формулы (V)



реагирует

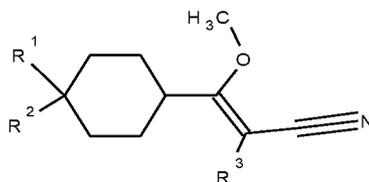
2а) с гидразингидратом с получением соединения формулы (VI)



(V)

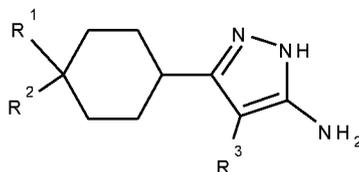
где  $R^1$ ,  $R^2$  такие, как описаны выше, а  $R^3$  представляет собой водород, атом галогена,  $C_{1-6}$ алкильную группу, или

2b) с триметилортоформиатом с получением малонитрильного соединения формулы (XIV)



(XIV)

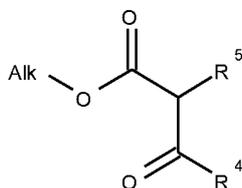
где  $R^1$ ,  $R^2$  такие, как описаны выше, а  $R^3$  представляет собой цианогруппу, которое взаимодействует с гидразингидратом с получением соединения формулы (VI)



(VI)

затем

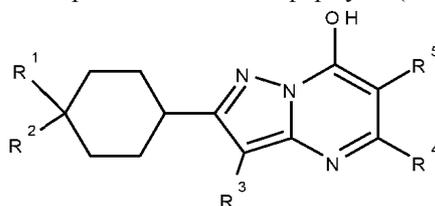
на стадии 3) соединение формулы (VI), где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  такие, как описаны выше для формулы (I) по п.1, полученное в соответствии со стадиями, описанными в пп.2а) или 2b), взаимодействует с ацилуксусным эфиром формулы (VII)



(VII)

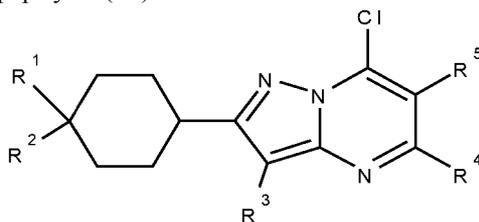
где  $R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы (I) по п.1, и Alk представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, затем

на стадии 4) полученное таким образом соединение формулы (VIII)



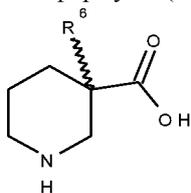
(VIII)

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы (I) по п.1, хлорируют с получением хлорсодержащего соединения формулы (IX)



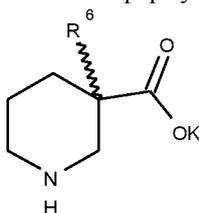
(IX)

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  такие, как описаны выше для формулы (I) по п.1, и на стадии 5) последнее соединение взаимодействует либо 5с) с соединением никотиновой кислоты формулы (X)



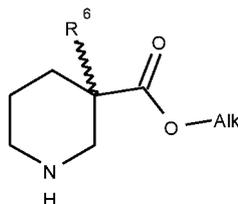
(X)

где  $R^6$  такой, как описан выше для формулы (I) по п.1, либо 5d) со щелочной солью никотиновой кислоты формулы (XI)



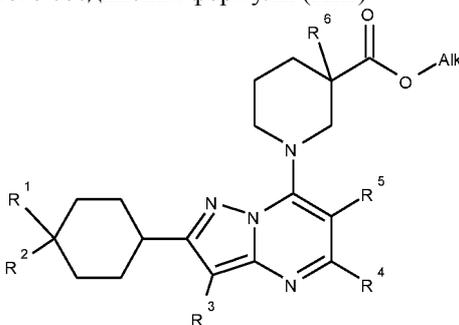
(XI)

где  $R^6$  такой, как описан выше для формулы (I) по п.1, либо 5e) со сложноэфирным соединением никотиновой кислоты формулы (XII)



(XII)

где  $R^6$  такой, как описан выше для формулы (I) по п.1, и Alk представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, с получением сложноэфирного соединения формулы (XIII)



(XIII)

где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $R^6$  такие, как описаны выше для формулы (I) по п.1, и Alk представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,

и затем последнее соединение омыляют сильным основанием или кислотой.

7. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, диастереомеров по п.1 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый носитель.

8. Фармацевтическая комбинация, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров, диастереомеров по п.1 и один или более терапевтически активных сопутствующих агентов, выбранных из антипсихотических средств, психостимулирующих средств, антидепрессантов, анксиолитических средств, гипотензивных средств, противосудорожных средств, седативных средств и наркотических средств.

9. Способ приготовления фармацевтической композиции по п.7, действующей как позитивный аллостерический модулятор ГАМК-В рецепторов, отличающийся смешиванием терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей, энантиомеров,

диастереомеров по п.1 и/или их солей в качестве активных ингредиентов с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

10. Применение соединения формулы (I) по п.1 для изготовления фармацевтической композиции, предназначенной для лечения или предупреждения расстройств, связанных с активностью позитивных аллостерических модуляторов ГАМК-В рецепторов.

11. Применение по п.10, где расстройство выбрано из группы психических расстройств, нарушений нервно-психического развития, когнитивных расстройств, эпилепсии, спастичности, ригидности скелетных мышц, спинно-мозговых травм, рассеянного склероза, амиотрофического латерального склероза, церебрального паралича, эссенциального тремора, боли невропатической, висцеральной, остеоартрической, злоупотребления психоактивными веществами: кокаином, никотином, алкоголем, ожирения, компульсивного переедания, астмы, кашля, недержания мочи, гастроэзофагеального рефлюкса, преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера, синдрома раздраженного кишечника.

12. Применение по п.10, где расстройство выбрано из тревожности, панического расстройства, посттравматического расстройства, депрессии, шизофрении, расстройства аутического спектра, обсессивно-компульсивного расстройства, синдрома ломкой X-хромосомы, когнитивных расстройств, эпилепсии, спастичности, ригидности скелетных мышц.

13. Способ лечения и/или предупреждения расстройства, требующего позитивной аллостерической модуляции ГАМК-В рецепторов, отличающийся введением эффективного количества соединения формулы (I) по п.1 и/или его солей как таковых или в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными материалами, обычно применяемыми в фармацевтических препаратах, млекопитающему, подлежащему лечению.

14. Способ по п.13, где расстройство выбрано из группы психических расстройств, нарушений нервно-психического развития, когнитивных расстройств, эпилепсии, спастичности, ригидности скелетных мышц, спинно-мозговых травм, рассеянного склероза, амиотрофического латерального склероза, церебрального паралича, эссенциального тремора, боли, злоупотребления психоактивными веществами, ожирения, компульсивного переедания, астмы, кашля, недержания мочи, гастроэзофагеального рефлюкса, преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера, синдрома раздраженного кишечника.

15. Способ по п.14, где расстройство выбрано из группы, включающей тревожность, паническое расстройство, посттравматическое расстройство, депрессию, шизофрению, расстройство аутического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром ломкой X-хромосомы.

