

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039102**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.03

(21) Номер заявки
201990973

(22) Дата подачи заявки
2017.10.31

(51) Int. Cl. **C07D 487/04** (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ [1,2,4]ТРИАЗОЛО[1,5-А]ПИРИМИДИНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PDE2

(31) 16196943.1

(32) 2016.11.02

(33) EP

(43) 2019.09.30

(86) PCT/EP2017/077920

(87) WO 2018/083103 2018.05.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

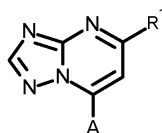
(72) Изобретатель:
**Ван Росбрук Ив Эмиль Мария,
Бейнстерс Петер Якобус Йоханнес
Антониус (BE), Тресадерн Гэри (ES),
Якоби Эдгар, Оельрих Дэниел, Гейсен
Хенрикус Якобус Мария (BE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2015164508
WO-A1-2013000924

GOMEZ LAURENT ET AL.: "PDE2 inhibition: Potential for the treatment of cognitive disorders", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 23, no. 24, 24 October 2013 (2013-10-24), pages 6522-6527, XP028788014, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2013.10.014 the whole document

(57) Изобретение относится к новым производным [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинила формулы (I) в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы 2 (PDE2). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, к способам получения таких соединений и композиций и к применению таких соединений и композиций для предупреждения и лечения нарушений, в которые вовлечена PDE2, таких как неврологические и психические расстройства.



(I)

B1**039102****039102****B1**

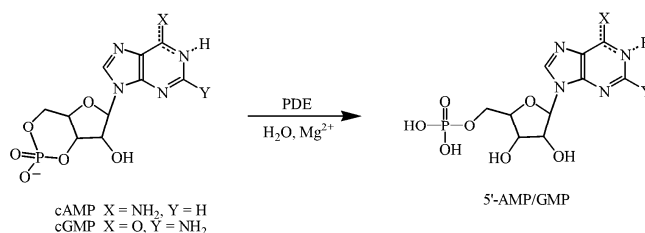
Область изобретения

Изобретение относится к новым производным [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинила в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы 2 (PDE2). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, к способам получения таких соединений и композиций и к применению таких соединений и композиций для предупреждения и лечения нарушений, в которые вовлечена PDE2, таких как неврологические и психические расстройства.

Предпосылки изобретения

Фосфодиэстеразы (PDE) представляют собой семейство ферментов, кодируемых 21 геном и подразделенных на 11 отдельных семейств согласно структурным и функциональным свойствам. Эти ферменты осуществляют метаболическую инактивацию широко распространенных внутриклеточных вторичных мессенджеров, циклического 3',5'-аденозинмонофосфата (сAMP) и циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата (сGMP). Эти два мессенджера регулируют большое разнообразие биологических процессов, в том числе выработку и действие провоспалительных медиаторов, функционирование ионных каналов, сокращение мышц, коммитирование, дифференцировку, апоптоз, липогенез, гликогенолиз и глюконеогенез. Они осуществляют это посредством активации протеинкиназы A (PKA) и протеинкиназы G (PKG), которые, в свою очередь, фосфорилируют большое разнообразие субстратов, в том числе факторы транскрипции и ионные каналы, которые регулируют многочисленные физиологические реакции. В случае нейронов предусматриваются активация сAMP- и сGMP-зависимых киназ и последующее фосфорилирование белков, вовлеченных в быструю регуляцию синаптической передачи, а также в дифференцировку и выживаемость нейронов. Внутриклеточные концентрации сAMP и сGMP точно регулируются скоростью биосинтеза с помощью циклаз и скоростью расщепления с помощью PDE. PDE представляют собой гидролазы, которые инактивируют сAMP и сGMP посредством каталитического гидролиза 3'-сложноэфирной связи с образованием неактивного 5'-монофосфата (схема А).

Схема А



На основании субстратной специфичности семейства PDE можно разделить на три группы: i) сAMP-специфические PDE, которые включают PDE4, 7 и 8; ii) сGMP-селективные ферменты PDE5, 6 и 9 и iii) PDE, действующие на два субстрата, PDE1, 2 и 3, а также PDE10 и 11.

Более того, для PDE характерна дифференциальная экспрессия во всем организме, в том числе в центральной нервной системе. Вследствие этого разные изоферменты PDE могут иметь разные физиологические функции. Соединения, которые селективно ингибируют семейства или изоферменты PDE, могут проявлять особую терапевтическую активность, меньшее количество побочных эффектов или и то, и другое.

Фосфодиэстераза 2A (PDE2A) инактивирует внутриклеточные механизмы передачи сигналов, которые зависят от передачи сигналов с помощью циклических нуклеотидов, опосредованной сAMP и сGMP, путем их расщепления (путем гидролиза важных с биологической точки зрения вторичных мессенджеров сAMP и сGMP с получением непердающих сигналы AMP и GMP соответственно). Такие сигнальные пути, как известно, играют роль в регуляции генов, вовлеченных в индукцию синаптической пластичности.

Фармакологическое ингибирование PDE2, таким образом, обуславливает повышение уровней синаптической пластичности (коррелята, лежащего в основе обучения и формирования памяти), что указывает на то, что модуляция PDE2A может представлять собой цель для облегчения нарушений познавательных способностей, наблюдаемых у людей, страдающих такими расстройствами, как, например, шизофрения, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие расстройства ЦНС, ассоциированные с когнитивной дисфункцией.

Фосфодиэстераза 2A (PDE2A) экспрессируется в головном мозге в большем количестве по сравнению с периферическими тканями. Высокий уровень экспрессии PDE2 в лимбической системе (изокортексе, гиппокампе, миндалевидном теле, поводке эпителиамуса, базальном ядре) указывает на то, что PDE2 может модулировать передачу сигнала между нейронами, связанную с эмоцией, восприятием, вниманием, научением и памятью. Кроме того, PDE2 экспрессируется в прилежащем ядре, обонятельной луковице, обонятельном бугорке и миндалевидном теле, что подтверждает предположение, что PDE2 может также быть вовлеченным в тревожность и депрессию, (см., например, Lakics, V. et al. (2010) Quantitative comparison of phosphodiesterase mRNA distribution in human brain and peripheral tissues. *Neuropharmacol.* 59, 367-374).

Кроме того, было показано, что ингибиторы PDE2 являются эффективными в отношении ослабле-

ния тревожности, индуцированной окислительным стрессом, что свидетельствует в пользу их применения в лечении тревожности при психоневрологических и нейродегенеративных расстройствах, в которые вовлечен окислительный стресс, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз.

Было показано, что ингибиторы PDE2 усиливают долговременную потенцию синаптической передачи и улучшают запоминание и консолидацию памяти в тестах распознавания объекта и социальной ориентации у крыс. Более того, было показано, что ингибиторы PDE2 устраняют ослабление кратковременной памяти, индуцированное МК-801, в Т-образном лабиринте у мышей. Также было показано, что ингибиторы PDE2 проявляют активность в тесте принудительного плавания и моделях со светлой/темной камерой; а также демонстрируют эффекты, аналогичные анксиолитикам, в тестах с приподнятым крестообразным лабиринтом, платформой с отверстиями и тесте открытого поля и предотвращают вызванные стрессом изменения апоптоза и поведения.

Таким образом, ингибиторы PDE2 могут применяться в лечении ослабления памяти, нарушений познавательных способностей, тревожности, биполярного расстройства и депрессии.

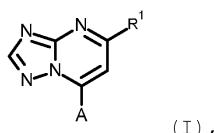
В WO 2015/164508 (Dart Neuroscience, LLC) раскрываются замещенные соединения [1,2,4]триазоло [1,5-а]пиримидинила в качестве ингибиторов PDE2.

Все еще существует потребность в соединениях, которые представляют собой ингибиторы PDE2, с преимущественным сочетанием свойств.

Краткое описание изобретения

Целью настоящего изобретения является обеспечение новых ингибиторов PDE2, которые могут быть потенциально применимыми в лечении заболеваний, связанных с активностью фермента PDE2.

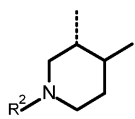
Таким образом, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



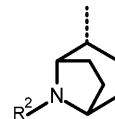
(I),

и к их стереоизомерным формам, где R¹ представляет собой CHF₂ или CH₃;

A представляет собой радикал, выбранный из (a-1) и (a-2),



(a-1),



(a-2);

где R² выбран из 2-пиридила, 1-изохинолинила, 4-хиназолинила, 1Н-пирроло[3,2-с]пиридин-4-ила и фуоро[3,2-с]пиридин-4-ила;

каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, -CN;

C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген;

C₁₋₄алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и 1-морфолинила;

и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (I), описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, полученная путем смешивания соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого носителя. Иллюстрацией настоящего изобретения является способ получения фармацевтической композиции, предусматривающий смешивание соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата и фармацевтически приемлемого носителя.

Дополнительной иллюстрацией настоящего изобретения являются способы повышения нейронной пластичности, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Примерами настоящего изобретения являются способы лечения расстройства, опосредованного ферментом PDE2, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Дополнительными примерами настоящего изобретения являются способы ингибирования фермента PDE2, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного

количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Примером настоящего изобретения является способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из неврологических и психических расстройств, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Примером настоящего изобретения является способ лечения расстройства, выбранного из группы неврологических и психических расстройств, выбранных из психотических расстройств и состояний; тревожных расстройств; двигательных расстройств; наркотической зависимости; аффективных расстройств; нейродегенеративных расстройств; расстройств или состояний, включающих в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; расстройств, связанных с запоминанием и консолидацией памяти; инсульта и аутических расстройств, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Примером настоящего изобретения является способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из неврологических и психических расстройств, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Примером настоящего изобретения является способ лечения расстройства, выбранного из группы неврологических и психических расстройств, выбранных из психотических расстройств и состояний; тревожных расстройств; двигательных расстройств; наркотической зависимости; аффективных расстройств; нейродегенеративных расстройств; расстройств или состояний, включающих в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; расстройств, связанных с запоминанием и консолидацией памяти; инсульта и аутических расстройств, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Также примером настоящего изобретения является соединение формулы (I), или его соль или сольват, или фармацевтическая композиция, описанные в данном документе, для применения в качестве лекарственного препарата.

Дополнительным примером настоящего изобретения является соединение формулы (I), или его соль или сольват, или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности проявления, в контроле или в снижении риска возникновения различных неврологических и психических расстройств, ассоциированных с нарушением функции фосфодиэстеразы 2 у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от ингибирования фосфодиэстеразы 2 или облегчается им.

Примером настоящего изобретения является соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват согласно настоящему изобретению, или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности проявления, в контроле или в снижении риска возникновения различных расстройств, выбранных из психотических расстройств и состояний; тревожных расстройств; двигательных расстройств; наркотической зависимости; аффективных расстройств; нейродегенеративных расстройств; расстройств или состояний, включающих в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; расстройств, связанных с запоминанием и консолидацией памяти; инсульта и аутического расстройства.

Примером настоящего изобретения является способ лечения расстройства, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера, умеренного когнитивного нарушения, старческого слабоумия, деменции, деменции с тельцами Леви, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с инсультом, деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, и деменции, ассоциированной с отложением бета-амилоида, предпочтительно болезни Альцгеймера, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Другим примером настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, описанные в данном документе, для применения в лечении:

- (a) болезни Альцгеймера,
- (b) умеренного когнитивного нарушения,
- (c) старческой деменции,
- (d) деменции,
- (e) деменции с тельцами Леви,

- (f) синдрома Дауна,
- (g) деменции, ассоциированной с инсультом,
- (h) деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона,
- (i) деменции, ассоциированной с отложением бета-амилоида,
- (j) депрессивных расстройств и
- (k) тревожных расстройств у субъекта, нуждающегося в этом.

Описание графических материалов

На фиг. 1a и 1b показан эффект соединения 1 в отношении индукции с помощью слабой HFS долговременной потенциации (LTP) в синапсе мшистых волокон. Как сообщалось, данное соединение характеризуется плохой растворимостью, и проникновение в ткань не способствовало индукции LTP.

Подробное описание изобретения

Определения

"С₁₋₄алкил", используемый в данном документе отдельно или как часть другой группы, означает насыщенный, прямой или разветвленный углеводородный радикал, содержащий 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такой как метил, этил, 1-пропил, 1-метил, 1-метилпропил, 2-метил-1-пропил, 1,1-диметилэтил и т. п. "С₁₋₄алкилокси" будет обозначать радикал в виде простого эфира, при этом С₁₋₄алкил является таким, как определено в данном документе. "Галоген" будет обозначать фтор, хлор или бром. "С₃₋₇циклоалкил" будет обозначать циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Предполагается, что термин "замещенный" во всех случаях использования в настоящем изобретении означает, если иное не указано или четко не следует из контекста, что один или несколько атомов водорода, предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода, или от 1 до 2 атомов водорода, или 1 атом водорода, при атоме или радикале, обозначенном с использованием выражения "замещенный", замещены выбранным из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная валентность, и что замещение в результате дает химически стабильное соединение, т. е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и составление в терапевтическое средство.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в системе тканей, у животного или человека, который стремится получить исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, который включает облегчение симптомов заболевания или расстройства, лечение которого осуществляют.

Подразумевается, что используемый в данном документе термин "композиция" охватывает продукт, содержащий определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любой продукт, который получают прямо или опосредованно из комбинаций определенных ингредиентов в определенных количествах.

Ранее и далее в данном документе термин "соединение формулы (I)" следует понимать как включающее его соли присоединения, сольваты и стереоизомеры.

Термины "стереоизомеры" или "стереохимически изомерные формы" ранее и далее в данном документе используются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединения формулы (I) либо в виде чистого стереоизомера, либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры представляют собой стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь. Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. они не соотносятся как зеркальные отображения. Следовательно, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры, рацематы.

В соединениях согласно настоящему изобретению связи, показанные в виде клина из параллельных линий (), представляют собой связи, проецируемые под плоскостью графического изображения, тогда как связи, показанные жирной клиновидной связью (), представляют собой связи, проецируемые над плоскостью графического изображения.

Абсолютную конфигурацию определяют согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметрическом атоме указывается с помощью R или S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других изомеров, т. е. относится к содержанию менее 50%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 10%, еще более предпочтительно менее 5%, в частности менее 2% и наиболее предпочтительно менее 1% других изомеров. Таким образом, если соединение формулы (I) указано, на-

пример, как (R), это означает, что соединение практически не содержит (S)-изомера.

Кроме того, некоторые кристаллические формы соединений по настоящему изобретению могут существовать в виде полиморфов, и предполагается их включение как таковых в настоящее изобретение. В дополнение, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и подразумевается, что такие сольваты также охватываются объемом настоящего изобретения.

Что касается применения в медицине, соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Однако при получении соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей могут быть применимы другие соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли соединений включают соли присоединения кислоты, которые могут быть образованы, например, путем смешивания раствора соединения с раствором фармацевтически приемлемой кислоты, такой как хлористоводородная кислота, серная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота или фосфорная кислота. Кроме того, если соединения по настоящему изобретению имеют кислотный фрагмент, то их подходящие фармацевтически приемлемые соли могут включать соли щелочных металлов, например соли натрия или калия; соли щелочноземельных металлов, например соли кальция или магния; и соли, образованные с помощью пригодных органических лигандов, например соли четвертичного аммония.

Типичные кислоты, которые можно применять при получении фармацевтически приемлемых солей, включают без ограничения следующие: уксусную кислоту, 2,2-дихлор уксусную кислоту, ацилированные аминокислоты, адипиновую кислоту, альгиновую кислоту, аскорбиновую кислоту, L-аспарагиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, бензойную кислоту, 4-ацетамидобензойную кислоту, (+)-камфорную кислоту, камфорсульфоновую кислоту, капроновую кислоту, капроновую кислоту, каприловую кислоту, коричную кислоту, лимонную кислоту, цикламную кислоту, этан-1,2-дисульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, 2-гидроксиэтансульфоновую кислоту, муравьиную кислоту, фумаровую кислоту, галактаровую кислоту, гентициновую кислоту, глюкононовую кислоту, D-глюконовую кислоту, D-глюкуроновую кислоту, L-глутаминовую кислоту, бета-оксoglутаровую кислоту, гликолевую кислоту, гиппуровую кислоту, бромисто-водородную кислоту, хлористо-водородную кислоту, (+)-L-молочную кислоту, (±)-DL-молочную кислоту, лактобионовую кислоту, малеиновую кислоту, (-)-L-яблочную кислоту, малоновую кислоту, (±)-DL-миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталин-2-сульфоновую кислоту, нафталин-1,5-дисульфоновую кислоту, 1-гидрокси-2-нафтойную кислоту, никотиновую кислоту, азотную кислоту, олеиновую кислоту, оротовую кислоту, щавелевую кислоту, пальмитиновую кислоту, палеовую кислоту, фосфорную кислоту, L-пироглутаминовую кислоту, салициловую кислоту, 4-аминосалициловую кислоту, себациновую кислоту, стеариновую кислоту, янтарную кислоту, серную кислоту, дубильную кислоту, (+)-L-винную кислоту, тиоциановую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, трифторметилсульфоновую кислоту и ундециленовую кислоту. Типичные основания, которые можно использовать в получении фармацевтически приемлемых солей, включают без ограничения следующие: аммиак, L-аргинин, бенетамин, бензатин, гидроксид кальция, холин, диметилэтанолламин, диэтанолламин, диэтиламин, 2-(диэтиламино)этанол, этанолламин, этилендиамин, N-метилглюкамин, гидабаин, 1H-имидазол, L-лизин, гидроксид магния, 4-(2-гидроксизтил)морфолин, пиперазин, гидроксид калия, 1-(2-гидроксизтил)пирролидин, вторичный амин, гидроксид натрия, триэтанолламин, трометамин и гидроксид цинка.

Названия соединений по настоящему изобретению составляли согласно правилам номенклатуры, согласованным Химической реферативной службой (CAS), с применением программного обеспечения от Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name: версия продукта 10.01, сборка 15494, 1 декабря 2006 года; или ACD/ChemSketch: версия продукта 12.5, сборка 47877, 20 апреля 2011 года) или согласно правилам номенклатуры, согласованным Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC), с применением программного обеспечения от Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name: версия продукта 10.01.0.14105, октябрь 2006 года). В случае таутомерных форм составляли название изображенной таутомерной формы структуры. Другая, не изображенная таутомерная форма также включена в объем настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе выше, и к их фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где R² выбран из 2-пиридила и 1-изохинолинила; каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, -CN; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C₁₋₄алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанной в данном документе, где R² представляет собой 1-изохинолинил, необя-

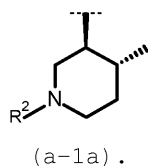
зательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, -CN; C₁₋₄алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C₁₋₄ алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где R² представляет собой 1-изохинолинил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где R² представляет собой незамещенный 1-изохинолинил или 1-изохинолинил, замещенный хлором или бромом.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где A представляет собой радикал (a-1), описанный в данном документе.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где A представляет собой радикал (a-1) формулы (a-1a)



Получение соединений

Экспериментальная процедура 1.

Схема реакции 1a

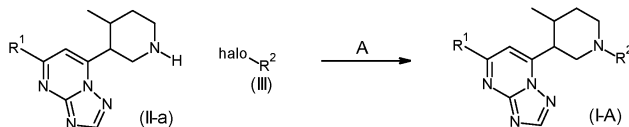
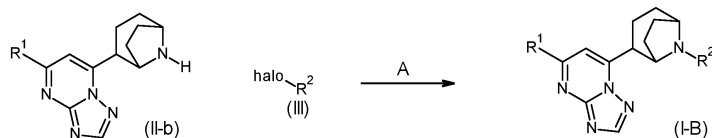


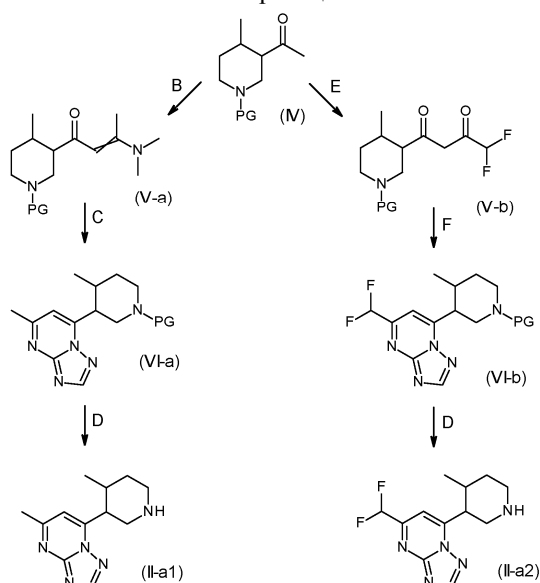
Схема реакции 1b



Конечные соединения, где R^B представляет собой радикал формулы (a) или (b), называемые в данном документе соединениями формулы (I-A) и формулы (I-B) соответственно, могут быть получены удобным способом посредством реакции с галогенидом (III) с помощью следующих процедур, известных из уровня техники (стадия реакции A). Указанное превращение можно проводить удобным способом посредством обработки функциональной группы типа пиперидина в промежуточных соединениях формулы (II-a) или (II-b) с помощью (III) в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA или K₂CO₃, в присутствии подходящего растворителя, такого как DCM или DMSO, при температурных условиях, таких как нагревание до 100-160°C. Реагенты формулы (III) либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники.

Экспериментальная процедура 2.

Схема реакции 2



В: реакция с N,N-диметилацетамиддиметилацеталем;

С, F: реакция с 1H-1,2,4-триазол-3-амина гидрохлоридом;

D: отщепление защитной группы;

Е: реакция с этиловым сложным эфиром 2,2-дифторуксусной кислоты.

Промежуточные соединения формулы (II-a), где R¹ представляет собой метил или CHF₂, называемые в данном документе промежуточными соединениями формулы (II-a1) и (II-a2) соответственно, могут быть получены из промежуточных соединений формулы (IV-a), где PG представляет собой подходящую защитную группу для аминогруппы, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил (Boc).

Реакцию с N,N-диметилацетамиддиметилацеталем можно проводить без дополнительных веществ при температурных условиях, таких как, например, нагревание при 100°C.

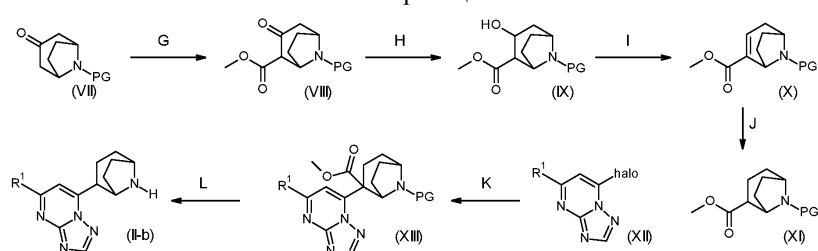
Реакцию с этиловым сложным эфиром 2,2-дифторуксусной кислоты можно проводить в присутствии основания, такого как KO^tBu , в реакционно-инертном растворителе, таком как толуол, при подходящей температуре, такой как $0-5^\circ\text{C}$, затем при к.т.

Бициклическое ядро может быть образовано путем проведения реакции промежуточных соединений (V-a) или (V-b) с 1H-1,2,4-триазол-3-амином гидрохлоридом в реакционно-инертном растворителе, таком как, например, DMF, при температурных условиях, таких как, например, нагревание при 80°C.

Отщепление защитной группы в промежуточных соединениях (VI-a) или (VI-b) можно проводить в соответствии с процедурами, известными из уровня техники, например, если защитная группа представляет собой Вос отщепление можно проводить в кислотных условиях, таких как, например, HCl в MeOH при к. т. или TFA в DCM.

Экспериментальная процедура 3.

Схема реакции 3



G: реакция с метилцианогормиатом;

Н: восстановление;

I: дегидратация;

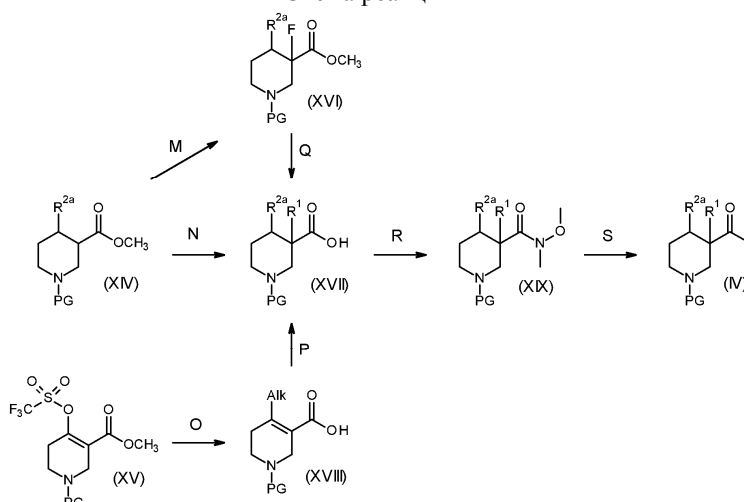
Ж: гидрогенизация;

К: сочетание;

L: декарбоксилирование и отщепление защитной группы.

эфир (VIII), который затем можно восстанавливать с помощью NaBH_4 при условиях, известных из уровня техники, например в MeOH при приблизительно 0°C , и затем дегидратировать, например трифторуксусным ангидридом, в присутствии основания, такого как триэтиламин и DMAP, в реакционно-инертном растворителе, таком как DCM, с поддержанием температуры ниже 60°C . В результате гидрогенизации при условиях, известных из уровня техники, таких как, например, в присутствии катализатора на основе палладия на угле в MeOH , получали промежуточное соединение (XI), которое затем можно подвергать реакции с промежуточными соединениями формулы (XII), которые либо являются коммерчески доступными, либо получены в соответствии с процедурами, известными из уровня техники, в присутствии основания, такого как, например, LDA, в реакционно-инертном растворителе, таком как THF, при температуре от -78 до -60°C . В результате реакции с концентрированным HCl при температурных условиях, таких как, например, нагревание при 150°C , получали промежуточное соединение (II-b) с сопутствующим отщеплением защитной группы, если она является кислотонеустойчивой, такой как, например, Вос. Экспериментальная процедура 4

Схема реакции 4



M: фторирование;

N: метилирование и/или сапонификация;

O: реакция Судзуки (алкилирование) и сапонификация;

P: гидрогенизация;

Q: сапонификация;

R: Образование амида Вайнреба;

S: превращение амида в кетон (например, реакция Гриньяра).

Образование промежуточного соединения (IV) можно проводить с помощью ряда взаимопревращений функциональных групп, начиная с промежуточных соединений (XIV), (XV) или (XVI), которые либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены, например, в соответствии с процедурами, такими как описанные в данном документе.

Соединения формулы (XIV), где R^{2a} представляет собой водород или метил, и PG представляет собой Вос, либо являются коммерчески доступными, либо их получают в соответствии с рядом известных процедур, таких как описанные в данном документе. Их можно фторировать или алкилировать в соответствии с процедурами, известными из уровня техники, например с помощью реакции с N-фторбензолсульфонимидом в присутствии основания, такого как LDA, в реакционно-инертном растворителе, таком как THF, или путем алкилирования с помощью алкилйодида после обработки основанием, таким как LiHMDS ; необязательно, в результате последующей сапонификации при условиях, известных из уровня техники, получают (XI).

Соединения формулы (XV) также являются известными из уровня техники и их можно алкилировать посредством процедур типа реакции Судзуки, с применением условий, известных специалисту в данной области техники, таких как применение бороновой кислоты/сложного эфира, в присутствии катализатора, такого как $\text{Pd(PPh}_3)_4$, в реакционно-инертном растворителе, таком как 1,4-диоксан, при температурных условиях, таких как нагревание. В результате последующей сапонификации и гидрогенизации в условиях, аналогичных описанным в данном документе, получали промежуточное соединение формулы (XVII).

В результате последующего образования амида Вайнреба и превращения амида в кетон согласно Гриньяру, как описано в данном документе, получали требуемое промежуточное соединение (IV).

Фармакология

Соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют активность фермента PDE2, в частности PDE2A, и, следовательно, повышают уровни cAMP или cGMP в клетках, которые экспресси-

руют PDE2. Соответственно, ингибирование активности фермента PDE2 может быть применимым в лечении заболеваний, обусловленных недостаточными количествами cAMP или cGMP в клетках. Ингибиторы PDE2 также могут быть полезны в тех случаях, когда повышение количества cAMP или cGMP выше нормальных уровней приводит в результате к терапевтическому эффекту. Ингибиторы PDE2 можно применять для лечения неврологических и психических расстройств.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемым соли или сольвату согласно настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного препарата, а также к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата согласно настоящему изобретению, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата. Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), или к его фармацевтически приемлемым соли или сольвату согласно настоящему изобретению, или к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в лечении или предупреждении, в частности в лечении, состояния у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которого зависит от ингибирования фермента фосфодиэстеразы 2 или облегчается им. Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата согласно настоящему изобретению, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения, в частности лечения, состояния у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которого зависит от ингибирования фермента фосфодиэстеразы 2 или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I), или к его фармацевтически приемлемым соли или сольвату согласно настоящему изобретению, или к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности проявления, в контроле или снижении риска возникновения различных неврологических и психических расстройств, ассоциированных с нарушением функции фосфодиэстеразы 2, у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от ингибирования фосфодиэстеразы 2 или облегчается им.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата согласно настоящему изобретению, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявления, контроля или снижения риска развития различных неврологических и психических расстройств, ассоциированных с нарушением функции фосфодиэстеразы 2, у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от ингибирования фосфодиэстеразы 2 или облегчается им.

Если говорится, что настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или композиции согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата, например для лечения субъекта, например млекопитающего, то подразумевается, что в определенных сферах такое применение следует понимать как способ, например, лечения субъекта, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в таком, например, лечении, эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или композиции согласно настоящему изобретению.

В частности, показания, которые можно лечить с помощью ингибиторов PDE2 в отдельности либо в комбинации с другими лекарственными средствами, включают без ограничения такие заболевания, которые, как полагают, частично опосредованы базальными ганглиями, префронтальной корой и гиппокампом.

Эти показания включают неврологические и психические расстройства, выбранные из психотических расстройств и состояний; тревожных расстройств; двигательных расстройств; наркотической зависимости; аффективных расстройств; нейродегенеративных расстройств; расстройств или состояний, включающих в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; расстройств, связанных с запоминанием и консолидацией памяти; инсульта и аутического расстройства или аутизма.

В частности, психотические расстройства и состояния, ассоциированные с нарушением функции PDE2, включают одно или несколько из следующих состояний или заболеваний: шизофрения, например параноидального, дезорганизованного, кататонического, недифференцированного или резидуального типа; шизофреноформное расстройство; шизоаффективное расстройство, такое как, например, бредового или депрессивного типа; бредовое расстройство; психотическое расстройство, вызванное употреблением определенных веществ, такое как психоз, вызванный употреблением алкоголя, амфетамина, марихуаны, кокаина, галлюциногенных веществ, летучих веществ наркотического действия, опиоидов или фенциклидина; расстройства личности параноидального типа и расстройство личности шизоидного типа.

В частности, тревожные расстройства включают паническое расстройство; агорафобию; специфическую фобию, социофобию; обсессивно-компульсивное расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство и генерализованное тревожное расстройство.

В частности, двигательные расстройства включают болезнь Хантингтона и дискинезию; болезнь Паркинсона; синдром усталых ног и эссенциальный тремор. Кроме того, могут быть включены синдром Туретта и другие тиковые расстройства.

В частности, расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство, связанное с употреблением определенных веществ, выбранное из группы злоупотребления алкоголем; алкогольной зависимости; алкогольного абстинентного синдрома; алкогольного абстинентного синдрома с делирием; психотического расстройства, вызванного употреблением алкоголя; амфетаминовой зависимости; амфетаминового абстинентного синдрома; кокаиновой зависимости; кокаинового абстинентного синдрома; никотиновой зависимости; никотинового абстинентного синдрома; опиоидной зависимости и опиоидного абстинентного синдрома.

В частности, аффективные расстройства и аффективные эпизоды включают депрессию, манию и биполярные расстройства. Предпочтительно, аффективное расстройство выбрано из группы биполярных расстройств (I и II типа); циклотимического расстройства; депрессии; дистимического расстройства; большого депрессивного расстройства; терапевтически резистентной депрессии и аффективного расстройства, вызванного употреблением определенных веществ.

В частности, нейродегенеративные расстройства включают болезнь Паркинсона; болезнь Хантингтона; деменцию, такую как, например, болезнь Альцгеймера; мультиинфарктную деменцию; СПИД-ассоциированную деменцию или лобно-височную деменцию. Нейродегенеративное расстройство или состояние включает дисфункцию реакций стриарных средних шипиковых нейронов.

В частности, расстройства или состояния, включающие в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности, включают деменцию, такую как болезнь Альцгеймера; мультиинфарктную деменцию; деменцию, обусловленную болезнью с тельцами Леви; алкогольную деменцию или персистирующую деменцию, вызванную употреблением определенных веществ; деменцию, ассоциированную с внутримозговыми опухолями или черепно-мозговой травмой; деменцию, ассоциированную с болезнью Хантингтона; деменцию, ассоциированную с болезнью Паркинсона; СПИД-ассоциированную деменцию; деменцию, обусловленную болезнью Пика; деменцию, обусловленную болезнью Крейтцфельда-Якоба; другие заболевания, включающие делирий; амнестическое расстройство; посттравматическое стрессовое расстройство; инсульт; прогрессирующий надъядерный паралич; олигофрению; нарушение способности к обучению; синдром дефицита внимания/гиперактивности (ADHD); умеренное когнитивное расстройство; синдром Аспергера; возрастное когнитивное нарушение и когнитивное нарушение, связанное с восприятием, вниманием, обучением или памятью.

В частности, расстройства, связанные с запоминанием и консолидацией памяти, включают расстройства памяти, как, например, возрастная потеря памяти, амнезия.

Предпочтительно психотическое расстройство выбрано из группы шизофрении, бредового расстройства, шизоаффективного расстройства, шизофреноформного расстройства и психотического расстройства, вызванного употреблением определенных веществ.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство личности, выбранное из группы обсессивно-компульсивного расстройства личности и шизоидного, шизотипического расстройства.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой аффективное расстройство, выбранное из группы биполярных расстройств (I и II типа), циклотимического расстройства, депрессии, дистимического расстройства, большого депрессивного расстройства; терапевтически резистентной депрессии и аффективного расстройства, вызванного употреблением определенных веществ.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой синдром дефицита внимания/гиперактивности.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой когнитивное расстройство, выбранное из группы делирия, персистирующего делирия, вызванного употреблением определенных веществ, деменции, деменции, обусловленной ВИЧ-заболеванием, деменции, обусловленной болезнью Хантингтона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона, деменции альцгеймеровского типа, персистирующей деменции, вызванной употреблением определенных веществ, и умеренного когнитивного нарушения.

Предпочтительно расстройства, подлежащие лечению с помощью соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых соли или сольвата по настоящему изобретению, выбраны из шизофрении; обсессивно-компульсивного расстройства; генерализованного тревожного расстройства; болезни Хантингтона; дискинезии; болезни Паркинсона; депрессии; биполярных расстройств; деменции, такой как болезнь Альцгеймера; синдрома дефицита внимания/гиперактивности; наркотической зависимости; инсульта и аутизма.

Предпочтительно расстройства, подлежащие лечению с помощью соединений формулы (I) или их фармацевтически приемлемых соли или сольвата по настоящему изобретению, представляют собой шизофрению, в том числе ее положительные и отрицательные симптомы, а также нарушения познавательных способностей, такие как ухудшение внимания или памяти.

Среди упомянутых выше расстройств особое значение имеет лечение тревожности, обсессивно-компульсивного расстройства, посттравматического стрессового расстройства; генерализованного тревожного расстройства, шизофрении, депрессии, синдрома дефицита внимания/гиперактивности, болезни Альцгеймера, деменции, обусловленной болезнью Хантингтона, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона, деменции альцгеймеровского типа, персистирующей деменции, вызванной употреблением определенных веществ, и умеренного когнитивного нарушения.

Среди упомянутых выше расстройств особое значение имеет лечение тревожности, обсессивно-компульсивного расстройства, шизофрении, депрессии, синдрома дефицита внимания/гиперактивности и болезни Альцгеймера.

Другие расстройства центральной нервной системы включают тревожное расстройство, ассоциированное с шизофренией, и коморбидные депрессию и тревожность, в частности большое депрессивное расстройство с коморбидным генерализованным тревожным расстройством, социальным тревожным расстройством или паническим расстройством; при этом следует понимать, что коморбидные депрессия и тревожность также могут обозначаться терминами "депрессия, сопровождающаяся тревожностью", "смешанные тревожность и депрессия", "смешанное тревожное и депрессивное расстройство" или "большое депрессивное расстройство с симптомами тревожности", которые используются в данном документе без разграничения.

В настоящее время в четвертом издании Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV) Американской психиатрической ассоциации представлен способ диагностики для идентификации расстройств, описанных в данном документе. Специалисту в данной области будет понятно, что для неврологических и психических расстройств, описанных в данном документе, существуют альтернативные системы номенклатуры, нозологические подходы и системы классификации, и что они видоизменяются вместе с прогрессом в области медицины и научным прогрессом. Например, в "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5™) используются такие термины, как депрессивные расстройства, в частности большое депрессивное расстройство, персистирующее депрессивное расстройство (дистимия), депрессивное расстройство, вызванное употреблением определенных веществ/лекарственных препаратов; нейрокогнитивные расстройства (NCD) (как тяжелые, так и легкие), в частности нейрокогнитивные расстройства, обусловленные болезнью Альцгеймера, сосудистое NCD (такое как сосудистое NCD, проявляющееся в виде множественных инфарктов), NCD, обусловленное ВИЧ-инфекцией, NCD, обусловленное травматическим повреждением головного мозга (TBI), NCD, обусловленное болезнью Паркинсона, NCD, обусловленное болезнью Хантингтона, лобно-височное NCD, NCD, обусловленное прионной болезнью, и NCD, вызванное употреблением определенных веществ/лекарственных препаратов; нарушения нервно-психического развития, в частности интеллектуальное нарушение, специфическое нарушение способности к обучению, нарушение нервно-психического развития двигательных функций, коммуникативное расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD); расстройства, связанные с употреблением определенных веществ, и аддиктивные расстройства, в частности расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, связанное с употреблением амфетамина, расстройство, связанное с употреблением марихуаны, расстройство, связанное с употреблением кокаина, расстройство, связанное с употреблением других галлюциногенных веществ, расстройство, связанное с употреблением табака, расстройство, связанное с употреблением опиоидов, и расстройство, связанное с употреблением фенциклидина; расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства, в частности шизофрения, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, вызванное употреблением определенных веществ/лекарственных препаратов; и циклотимическое расстройство (которое согласно DSM-5™ подпадает под категорию биполярных и родственных им расстройств). Такие термины могут применяться специалистом в данной области в качестве альтернативной номенклатуры для некоторых заболеваний или состояний, упоминаемых в данном документе. Дополнительное нарушение нервно-психического развития включает расстройство аутистического спектра (ASD), которое согласно DSM-5™ охватывает расстройства, ранее известные под терминами ранний детский аутизм, детский аутизм, аутизм Каннера, высокофункциональный аутизм, атипичный аутизм, первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений, дезинтегративное расстройство детского возраста и синдром Аспергера.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемым соли или сольвату согласно настоящему изобретению для применения в лечении любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемым соли или сольвату согласно настоящему изобретению для применения в лечении любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемым соли или сольвату согласно настоящему изобретению для лечения или предупреждения, в

частности лечения, любого из вышеупомянутых в данном документе заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения любого из болезненных состояний, упомянутых в данном документе выше.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата согласно настоящему изобретению для изготовления лекарственного препарата для лечения любого из болезненных состояний, упомянутых в данном документе выше.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из заболеваний, упомянутых в данном документе выше.

Принимая во внимание полезность соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов согласно настоящему изобретению, предусмотрен способ лечения вышеупомянутого в данном документе расстройства или заболевания, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

Указанные способы предусматривают введение, т. е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата согласно настоящему изобретению тепловым животным, в том числе людям.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения любого из заболеваний, упомянутых в данном документе выше, предусматривающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата согласно настоящему изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Описанный в данном документе ингибитор PDE2 можно применять отдельно, в комбинации или в комбинации с другими фармацевтическими средствами, такими как другие средства, применяемые в лечении психозов, таких как шизофрения и биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, болезнь Паркинсона, когнитивное нарушение и/или потеря памяти, например агонисты никотиновых ацетилхолиновых рецепторов α -7, ингибиторы PDE4 (ролипрам, GEBR-7b, GSK356278, GSK256066, апремиласт, MK-0952, рофлуиласт, AN2898, AN2728, Ariflo (циломиласт), дотраверин, рономиласт (элбимиласт), ревамиласт, тетомиласт, E6005, GDP-1116, HT0712, MK-0873), ингибиторы PDE5 (силденафил, варденафил, тадалафил, уденафил, аванафил, мироденафил, лоденафил, дазантафил, PF-00489791), PDE9 (PF-04447943), другие ингибиторы PDE2 (Bay 60-7550, PF-999, ND-7001), ингибиторы PDE10 (PF-02545920, AMG579), ингибиторы PDE2 и 10, блокаторы кальциевых каналов, модуляторы мускариновых ацетилхолиновых рецепторов m1 и m2, модуляторы аденозиновых рецепторов, ампакины, модуляторы NMDA-R, модуляторы mGluR, модуляторы дофаминовых рецепторов, модуляторы серотониновых рецепторов, модуляторы каннабиноидных рецепторов, ингибиторы HDAC (вориностат (SAHA), панобиностат, квинзистат, вальпроевая кислота) и ингибиторы холинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин и галантамин). В случае таких комбинаций соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами в лечении, предупреждении, контроле, уменьшении интенсивности проявления или в снижении риска развития заболеваний или состояний, в отношении которых соединение формулы (I) или другие лекарственные средства могут быть полезными, при этом комбинация лекарственных средств, взятых вместе, является более безопасной или более эффективной, чем каждое из лекарственных средств отдельно.

Специалисту в данной области будет понятно, что терапевтически эффективным количеством ингибитора PDE2 по настоящему изобретению является количество, достаточное для ингибирования фермента PDE2, и что это количество варьирует, помимо прочего, в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом составе и состояния пациента. Обычно количество ингибитора PDE2, подлежащего введению в качестве терапевтического средства для лечения заболеваний, при которых ингибирование фермента PDE2 является целесообразным, таких как расстройства, описанные в данном документе, будет определяться в каждом конкретном случае лечащим врачом.

Подходящей дозой обычно является доза, которая дает в результате концентрацию ингибитора PDE2 в обрабатываемом участке в диапазоне от 0,5 нМ до 200 мкМ и в более типичном случае от 5 нМ до 50 мкМ. Для достижения этих лечебных концентраций пациенту, нуждающемуся в лечении, вероятно, будут вводить от 0,001 до 15 мг/кг веса тела, в частности от 0,01 до 2,50 мг/кг веса тела, в частности от 0,01 до 1,5 мг/кг веса тела, в частности от 0,1 до 0,50 мг/кг веса тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого в данном документе активным ингредиентом, необходимое для достижения терапевтического эффекта, будет, конечно же, изменяться в каждом конкретном случае, изменяться в зависимости от конкретного соединения, пути введения, возраста и состояния пациента, получающего лечение, и конкретного расстройства или заболевания, подлежащего лечению. Спо-

соб лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В таких способах лечения соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных процедур с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

Фармацевтические композиции

В настоящем изобретении также предусмотрены композиции для предупреждения или лечения заболеваний, при которых ингибирование PDE2 является целесообразным, таких как неврологические и психические расстройства. Указанные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, чтобы он был представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции и не должны являться вредными для получающих их пациентов.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены любыми способами, хорошо известными в области фармацевтики. Терапевтически эффективное количество конкретного соединения, в форме основания или в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, который может принимать ряд форм в зависимости от формы препарата, необходимого для введения. Желательно, чтобы данные фармацевтические композиции находились в стандартной лекарственной форме, предпочтительно подходящей для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня и т.п. Например, при получении композиций в виде лекарственной формы для перорального введения можно использовать любые обычные фармацевтические среды, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т.п., в случае жидких препаратов для перорального введения, таких как суспензии, сиропы, настойки и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря своей простоте введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественные стандартные лекарственные формы для перорального введения, в случае которых, несомненно, используют твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель, как правило, по меньшей мере в значительной степени будет содержать стерильную воду, хотя может включать и другие ингредиенты, например для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых можно использовать соответствующие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно содержит средство, улучшающее проникновение, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают никаких существенных вредных воздействий на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение через кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, посредством трансдермального пластыря, путем точечного нанесения или в виде мази.

Особенно преимущественно для простоты введения и однородности дозирования составлять вышеупомянутые фармацевтические композиции в виде стандартной лекарственной формы. Стандартные лекарственные формы в контексте данного описания и формулы изобретения относятся к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единиц дозирования, при этом каждая единица содержит заранее определенное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения необходимого терапевтического эффекта, совместно с требуемым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты с порошкообразным продуктом, пластинки, растворы или суспензии для инъекций, чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом и т. п., а также их отдельные кратные количества.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от 0,05 до 99% по весу, предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу активного ингредиента и от 1 до 99,95% по весу, предпочтительно от 30 до 99,9% по весу, более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные содержания приводятся на общий вес композиции.

Соединение по настоящему изобретению можно применять для системного введения, такого как пероральное, чрескожное или парентеральное введение; или для местного введения, как, например, с помощью ингаляции, назального спрея, глазных капель или с помощью крема, геля, шампуня или т.п.

Соединение предпочтительно вводят перорально.

Точная дозировка и частота введения зависят от соединения, конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, подлежащего лечению, возраста, веса, пола, степени выраженности расстройства и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может получать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергаемого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединение по настоящему изобретению.

Количество соединения формулы (I), которое можно объединять с материалом носителя для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, будет варьироваться в зависимости от заболевания, подвергаемого лечению, вида вскармливающего и конкретного способа введения. Однако в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы соединения по настоящему изобретению могут, например, предпочтительно содержать от 0,1 мг до приблизительно 1000 мг активного соединения. Предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 500 мг. Более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 300 мг. Еще более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 100 мг. Такие стандартные дозы можно вводить более одного раза в сутки, например, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки, но предпочтительно 1 или 2 раза в сутки, с тем, чтобы общая дозировка для взрослого человека весом 70 кг находилась в диапазоне от 0,001 до приблизительно 15 мг на кг веса субъекта в расчете на одно введение. Предпочтительная доза составляет от 0,01 до приблизительно 1,5 мг на кг веса субъекта в расчете на одно введение, и такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев, а в некоторых случаях в течение нескольких лет. Однако следует понимать, что определенный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности определенного используемого соединения; возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания индивидуума, подлежащего лечению; времени и пути введения; скорости выведения; других лекарственных средств, которые были введены ранее; и тяжести конкретного заболевания, подвергаемого терапии, что хорошо понятно специалистам в данной области.

Типичной дозировкой может быть одна таблетка, содержащая от 1 мг до приблизительно 100 мг или от 1 мг до приблизительно 300 мг, принимаемая один раз в сутки или несколько раз в сутки, или одна капсула или таблетка с медленным высвобождением, принимаемая один раз в сутки и характеризующаяся пропорционально более высоким содержанием активного ингредиента. Эффекта медленного высвобождения можно достигать с помощью материалов капсулы, которые растворяются при различных значениях pH, с помощью капсул с медленным высвобождением при осмотическом давлении или с помощью любых других известных средств, обеспечивающих контролируемое высвобождение.

В некоторых случаях может понадобиться применение дозировок вне этих диапазонов, что будет очевидно специалистам в данной области. Кроме того, следует отметить, что клиницист или лечащий врач будут знать, как и когда начинать, прерывать, корректировать или завершать терапию в соответствии с реакцией отдельного пациента.

В отношении композиций, способов и наборов, приведенных выше, специалисту в данной области будет понятно, что предпочтительным соединением для применения в каждом из них является соединение, указанное в данном документе.

Экспериментальная часть

Используемый в данном документе термин "ACN" означает ацетонитрил, "AcOH" означает уксусную кислоту, "DMAP" означает 4-диметиламинопиридин, "DSC" означает дифференциальную сканирующую калориметрию, "LCMS" означает жидкостную хроматографию/масс-спектрометрию, "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию, "RP HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию с обращенной фазой, "водн." означает водный, "DCM" означает дихлорметан, "DIPE" означает диизопропиловый эфир, "DIPEA" означает диизопропилэтиламин, "DMF" означает N,N-диметилформамид, "EtOH" означает этанол, "Et₂O" означает диэтиловый эфир, "EtOAc" означает этилацетат, "Et₃N" означает триэтиламин, "HBTU" означает O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат, "THF" означает тетрагидрофуран, "мин." означает минуты, "ч." означает часы, "MeOH" означает метанол, "MTBE" означает метил-трет-бутиловый простой эфир, "iPrOH" означает 2-пропанол, "реак. см." означает реакционную смесь, "к.т." означает комнатную температуру, "орг.сл." означает органический слой, "R_t" означает время удерживания (в минутах), "колич." означает количественный, "насыщ." означает насыщенный, "раств." означает раствор, "т.пл." означает температуру плавления, "q.s." означает в достаточном количестве.

Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинах со слоем силикагеля 60 F254 (Merck) с применением растворителей с высокой степенью чистоты. Хроматографию на открытых колонках проводили на силикагеле с размером частиц 230-400 меш и размером пор 60Å (Merck) в соответствии со стандартными методиками. Автоматизированную колоночную флэш-хроматографию проводили с применением готовых к подключению картриджей от Merck на силикагеле с частицами неправильной формы с размером частиц 15-40 мкм (одноразовые колонки для нормально-фазовой флэш-хроматографии) в системе SPOT или LAFLASH от Armen Instrument.

Если стереоцентр обозначается "RS", то это означает, что получали рацемическую смесь с указанным центром, если не указано иное. Стереохимическую конфигурацию центров для ряда соединений обозначали как "R" или "S", если смесь (смеси) была (были) разделена(разделены); для некоторых соединений стереохимическую конфигурацию в указанных центрах обозначали как "*R" или "*S", если абсолютная стереохимическая конфигурация не определена, хотя само соединение было выделено в виде отдельного стереоизомера и является энантиомерно/диастереомерно чистым.

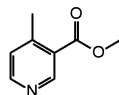
Абсолютную стереохимическую конфигурацию для некоторых соединений определяли с помощью колебательного кругового дихроизма (VCD). Их измеряли на Bruker Equinox 55, оснащённом PMA 37, в жидкостной кювете с окном из KBr с применением CD_2Cl_2 в качестве растворителя (PEM: 1350 см^{-1} , LIA: 1 мВ , разрешение: 4 см^{-1}). Описание применения VCD для определения абсолютной конфигурации можно найти в Dyatkin A.B. et. al., Chirality, 14:215-219 (2002). Расчёты ab initio: тщательный конформационный поиск выполняли на уровне молекулярной механики с применением MacroModel для осуществления отбора образцов при смешанном торсионном/низкочастотном режиме с применением силового поля OPLS-2005. Локализованные минимумы оптимизировали с применением Jaguar на уровне B3LYP/6-31G** в рамках континуальной модели сольватации Пуассона-Больцмана для имитации растворителя дихлорметана. Все конформации внутри интервала 10 кДж/моль применяли для моделирования спектра VCD и IR-спектра. Дипольные силы и силы вращения рассчитывали на том же уровне B3LYP/6-31G** с применением Jaguar. Рассчитанные спектры VCD, полученные после масштабирования частот в 0,97 раз, с преобразованием Лоренца в форму полос и суммированием вклада каждого конформера, учитывая ансамбль Больцмана, визуально сравнивали с экспериментальными спектрами для определения точной стереохимии.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения, синтезируемые с использованием указанных протоколов, могут существовать в виде сольвата, например гидрата, и/или могут содержать остаточный растворитель или незначительные примеси. Соединения, выделяемые в форме соли, могут характеризоваться целочисленным стехиометрическим индексом, т.е. представлять собой моноили дисоли, или промежуточным стехиометрическим индексом.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации, но не для ограничения объема настоящего изобретения. Если не указано иное, то все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и применяли без дополнительной очистки.

А. Синтез промежуточных соединений.

Промежуточное соединение 1



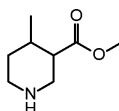
Процедура а.

Добавляли 4-метил-3-пиридинкарбоновой кислоты гидрохлорид (1:1) (40 г, 230,4 ммоль) в нагреваемую с обратным холодильником смесь серной кислоты (20 мл) и MeOH (400 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем ее выпаривали и полученную взвесь добавляли в холодный раствор NaHCO_3 (64 г) в воде (360 мл). Продукт экстрагировали с помощью DCM и орг. сл. высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 1 (28,70 г, 83%).

Процедура b.

В металлический реактор загружали 3-бром-4-метилпиридин (200 г, 0,116 моль) и смесь DMF/MeOH (1 л/1 л). В полученное добавляли Et_3N (400 г, 0,395 моль), ацетат палладия (II) (8 г, 0,036 моль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (16 г, 0,029 моль). Реактор закрывали и подавали газ CO (3 МПа), и реакционную смесь перемешивали и нагревали в течение ночи при 140°C . Реак. см. охлаждали, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент элюента: EtOAc/петролейный эфир от 1/1 до 1/0). Фракции с продуктом собирали, и растворитель выпаривали с получением требуемого промежуточного соединения 1 (90 г, 51%).

Промежуточное соединение 2



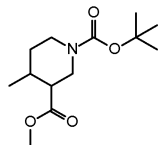
Процедура а. В колбу для гидрогенизации загружали AcOH (500 мл) и затем добавляли PtO_2 (15,02 г, 66,2 ммоль). Добавляли промежуточное соединение 1 (50 г, 330,8 ммоль) и смесь гидрогенизировали при 50°C в течение 7 дней. Реакц. см. фильтровали через dicalite® и фильтрат выпаривали с получением промежуточного соединения 2 (52 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура b.

К раствору промежуточного соединения 1 (90 г, 0,595 моль) и AcOH (1 л) добавляли оксид платины (5 г, 0,022 моль). Реакц. см. перемешивали и гидрогенизировали в течение 5 дней при 50°C при давлении

ем 3,5 кПа. Охлажденную реакц. см. концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 2 в виде соли уксусной кислоты (140 г, 97%, 90% чистота, определенная с помощью ^1H -ЯМР).

Промежуточное соединение 3



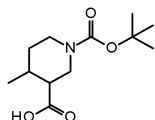
Процедура а.

К раствору промежуточного соединения 2 (52 г, 330,8 ммоль) в DCM (869 мл) добавляли DIPEA (85,5 г, 661,5 ммоль) и DMAP (4,04 г, 33,08 ммоль). Затем в данный раствор маленькими порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (72,19 г, 330,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакц. см. промывали водой и солевым раствором и органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент: DCM, 1% MeOH в DCM, 2%, 4%). Требуемые фракции выпаривали с получением промежуточного соединения 3 (64,1 г, 75%).

Процедура б.

К перемешанному и охлажденному (0°C) раствору промежуточного соединения 2 (140 г, 0,595 моль) в DCM (1,5 л) последовательно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (130 г, 0,596 моль), Et_3N (225 г, 1,74 моль) и DMAP (10 г, 0,082 моль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H_2O (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Органические слои отделяли, высушивали (Na_2SO_4) и растворитель выпаривали с получением неочищенного промежуточного соединения 3 (150 г, 90%, 90% чистота, определенная с помощью ^1H -ЯМР), которое применяли как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение 4



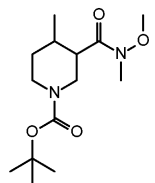
Процедура а.

Промежуточное соединение 3 (64,1 г, 249,1 ммоль) перемешивали в MeOH (500 мл) при к.т. Добавляли NaOH (2 М, 747,3 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т. Реакц. см. подкисляли 1 н. HCl и продукт экстрагировали с помощью Et_2O . Орг. сл. промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 4 (59,70 г) в виде белого твердого вещества.

Процедура б.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (150 г, 90% чистота, 0,524 моль) в MeOH (0,9 л) добавляли 2 М раствор NaOH (1,8 моль). Через 14 ч. при к.т. реакц. см. экстрагировали с помощью MTBE ($2 \times 0,8$ л). Водный слой подкисляли 10% лимонной кислотой и затем экстрагировали с помощью EtOAc (4×1 л). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного промежуточного соединения 4 (142 г, 90% чистота, определенная с помощью ^1H -ЯМР, 100%), которое применяли как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение 5



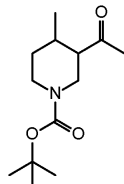
Процедура а.

К раствору промежуточного соединения 4 (59,7 г, 0,25 моль) в THF (800 мл) добавляли ди-1Н-имидазол-1-илметанон (54 г, 0,33 моль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. В другой колбе к суспензии N-метоксиметанамина гидрохлорида (1:1) (32,93 г, 0,34 моль) в ACN (500 мл) добавляли три-метиламин (35,75 г, 0,35 моль). Обе смеси объединяли и перемешивали при 50°C , осуществляя при этом контроль. Промежуточный продукт кристаллизовали из реакц. см., и он не вступал в реакцию с N-метоксиметанаминном для образования требуемого продукта. Добавляли DCM до тех пор, пока промежуточное соединение не растворится. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 1 недели при 80°C . Выпаривали растворители. Остаток растворяли в DCM и промывали водой, 20% раствором AcOH и наконец насыщенным раствором NaHCO_3 . Орг. сл. высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент: 2% MeOH в DCM, 4%). Очищенные фракции выпаривали с получением промежуточного соединения 5 (70 г, количе-

ственно).

Процедура b. В перемешанный и охлажденный льдом раствор промежуточного соединения 4 (140 г, 0,518 моль) в DCM (2 л) добавляли N,O-диметилгидроксиламин (113 г, 1,16 моль) и Et₃N (113 г, 1,79 моль). Затем добавляли HATU (235 г, 0,618 моль) и перемешивание продолжали в течение 14 ч. Растворитель выпаривали и добавляли раствор NaHCO₃ (0,5 л) и затем экстрагировали с помощью DCM (3×1 л). Объединенные органические слои отделяли, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 1-10% EtOAc в петролейном эфире с получением промежуточного соединения 5 (152 г, 100%).

Промежуточное соединение 6



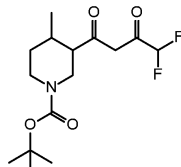
Процедура a.

Загружали промежуточное соединение 5 (70 г, 244,4 ммоль) в THF (250 мл) в колбу в атмосфере N₂ и охлаждали до -15°C. Добавляли по каплям бромид метилмагния (1,4 М в толуоле/THF, 75/25, 206 мл) при температуре, не превышающей 0°C. После добавления реакц. см. перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем реакц. см. выливали на лед с 20 мл AcOH. Продукт экстрагировали с помощью Et₂O и орг. сл. промывали 5% раствором NaHCO₃. Орг. сл. высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 6 (53,35 г, 90%).

Процедура b.

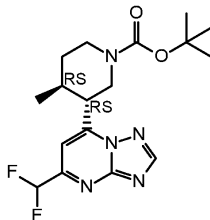
В перемешиваемый и охлаждаемый раствор (0°C) промежуточного соединения 5 (150 г, 0,524 моль) в THF (2 л) добавляли по каплям 3 М раствор бромида метилмагния в THF (0,75 л, 2,25 моль) и перемешивание продолжали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор NH₄Cl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием с помощью 1-5% EtOAc в петролейном эфире с получением промежуточного соединения 6 (120 г, 95%).

Промежуточное соединение 7



Промежуточное соединение 6 (53,35 г, 0,22 моль) перемешивали в толуоле (1500 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Добавляли трет-бутоксид калия (34,14 г) при 0-5°C и добавляли по каплям этиловый сложный эфир 2,2-дифторуксусной кислоты (33,01 г, 0,27 моль) при 0-5°C. Реакц. см. перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем промывали с помощью 10% H₂SO₄ в воде и орг. сл. высушивали на MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 7 (70,50 г, количественно).

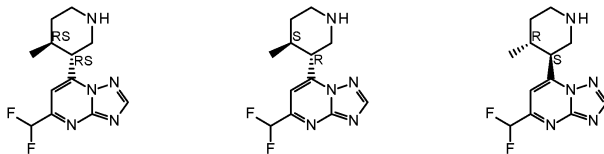
Промежуточное соединение 8



Промежуточное соединение 7 (70,5 г, 220,8 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-5-амин гидрохлорид (1:1) (53,22 г, 441,52 ммоль) и DMF (1500 мл) перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Добавляли Et₃N (20 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (20 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин, выпаривали и затем растворяли в EtOAc, промывали водой и соевым раствором. Орг. сл. высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Наблюдали четыре изомера. Первую фракцию кристаллизовали из Et₂O. Кристаллы отфильтровывали и высушивали с получением промежуточного соединения 8 (24,60 г, 30%). Из маточного раствора получали вторую фракцию соединения. Кристаллы отфильтровывали и высушивали с получением промежуточного соединения 8 (2,53 г, 3%).

Примечание: "RS" означает, что промежуточное соединение представляет собой рацемическую смесь двух энантиомеров с относительной транс-конфигурацией.

Промежуточные соединения 9, 9a и 9b



Промежуточное соединение 9.

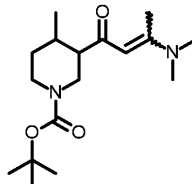
Промежуточное соединение 9а.

Промежуточное соединение 9b.

К раствору промежуточного соединения 8 (24,6 г, 67 ммоль) в MeOH (350 мл) добавляли HCl-iPrOH (350 мл) и реакц. см. перемешивали в течение 2 ч при к.т. Реакц. см. выпаривали и продукт кристаллизовали из EtOH. Кристаллы отфильтровывали и высушивали с получением 20,33 г неочищенного вещества, к которому добавляли воду, Na₂CO₃ и DCM. Орг. сл. высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением 12,80 г промежуточного соединения 9. Это свободное основание разделяли на энантиомеры 9a и 9b путем очистки с помощью препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 30×250 мм; подвижная фаза: CO₂, ((MeOH - iPrOH 50/50) с 0,4% iPrNH₂) с получением промежуточного соединения 9a (5 г, 19%, R_f=7,57 мин) и промежуточного соединения 9b (5,13 г, 19%, R_f=9,36 мин).

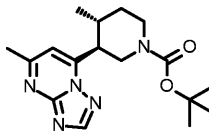
Промежуточные соединения 9a и 9b выделяли в виде свободных оснований, или, альтернативно, их растворяли в MeOH с последующим добавлением HCl/i-PrOH и смесь выпаривали. Хлористоводородные соли (в каждом случае HCl) кристаллизовали из ACN, отфильтровывали и высушивали.

Промежуточное соединение 10



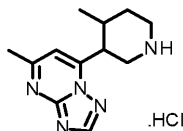
Перемешиваемую смесь на основе I-6 (7,3 г, 0,03 моль) в N,N-диметилацетамиддиметилацетале (20 мл, 0,91 г/мл, 0,14 моль) нагревали при 100°C в течение 4 ч. Реакц. см. концентрировали *in vacuo*, выпаривали совместно с толуолом (2×20 мл) с получением I-7 в виде коричневого остатка (9,4 г, выход 100,1%), который применяли как таковой на следующей стадии.

Промежуточное соединение 11 (I-11)



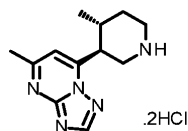
В смесь на основе I-10 (9,4 г, 0,03 моль) в AcOH (50 мл, 1,05 г/мл, 1,75 моль) добавляли смесь 3-амино-1,2,4-триазола (2,68 г, 0,03 моль) в HOAc (50 мл, 1,05 г/мл, 1,75 моль) и обеспечивали нагревание реакц. см. на металлическом нагревателе Drysyn® при температуре 130°C в течение 15 мин. Реакц. см. охлаждали, концентрировали *in vacuo*, разбавляли с помощью DCM (0,2 л) и обрабатывали с помощью 1 NaOH до получения pH~8. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением темно-коричневого масла, которое очищали с помощью хроматографии на силикагеле с применением колонки для флэш-хроматографии Redisep® 120 г, с градиентом элюирования от 0 до 3% 7 н. NH₃/MeOH в DCM, с получением промежуточного соединения 11 в виде бежевого масла в смеси ~1:4=цис:транс (2,15 г, выход 21,42%).

Промежуточное соединение 12

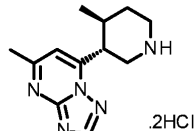


Перемешиваемую смесь на основе I-11 (2,15 г, 0,0065 моль) в MeOH (50 мл, 0,79 г/мл, 1,23 моль) обрабатывали с помощью HCl (6 М в iPrOH) (50 мл, 6 М, 0,3 моль) и через 16 ч при к.т. реакц. см. концентрировали *in vacuo* с получением грязно-белого твердого вещества. Полученное растирали со смесью Et₂O (200 мл) и ACN (30 мл) в течение 16 ч. Твердое вещество собирали посредством фильтрации и высушивали с получением промежуточного соединения 12 в виде грязно-белого твердого вещества в виде смеси *цис/транс* (18%/82%) (1,7 г, выход 97,87%).

Промежуточное соединение 12a и промежуточное соединение 12b



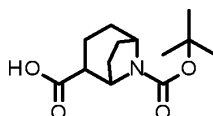
I-12a



I-12b

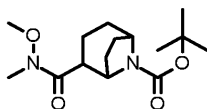
Перемешиваемую смесь на основе I-11 (23 г, 0,0694 моль) в MeOH (165 мл) обрабатывали с помощью HCl (6 М в iPrOH) (165 мл, 6 М, 0,986 моль) и через 16 ч при к.т. реакц. см. концентрировали *in vacuo* с получением грязно-белого твердого вещества. Полученное разбавляли водой и DCM и обрабатывали с помощью Na₂CO₃. Орг. сл. высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением остатка, который очищали с применением SCF (неподвижная фаза: Chiralpak® Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO₂, MeOH-iPrOH (50-50) + 0,4% iPrNH₂) с получением промежуточных соединений 12a и 12b и. Полученное растворяли в MeOH (100 мл) и обрабатывали с помощью HCl (6 М в iPrOH) (100 мл) при 0°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток перемешивали при 0°C в Et₂O с получением промежуточного соединения 12a (9,25 г, 43%) и промежуточного соединения 12b (8,8 г, 42%). Их растворяли в MeOH (100 мл) и обрабатывали с помощью HCl (6 М в iPrOH) (100 мл) при 0°C в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали при пониженном давлении и полученные остатки перемешивали при 0°C в Et₂O с получением промежуточного соединения 12a (9,25 г, 43%, R_f=3,54 мин., [α]_D²⁰ = -17,47° (с 0,54, DMF)) и промежуточного соединения 12b (8,8 г, 42%, R_f=3,24 мин., [α]_D²⁰ = +16,5° (с 0,52, DMF)).

Промежуточное соединение 13



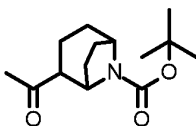
8-Азабицикло[3.2.1]октан-2,8-дикарбоновую кислоту, 8-(1,1-диметилэтил)-2-метилловый сложный эфир [1033820-28-8] (4,77 г, 17,71 ммоль) перемешивали в MeOH (41,608 мл) при к. т.. Добавляли NaOH (106 мл, 1 М, 106 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Выпаривали MeOH. Реакц. см. подкисляли с помощью 1 н. HCl и продукт экстрагировали хлороформом. Орг. сл. высушивали на MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 13 (4,52 г, 100%).

Промежуточное соединение 14



Промежуточное соединение 13 (4,52 г, 17,704 ммоль) растворяли в DCM (200 мл). Затем добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (3,454 г, 35,407 ммоль) и Et₃N (5,37 г, 53,1 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли HATU (7,41 г, 19,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в водн. NaHCO₃ (100 мл). Орг. сл. отделяли, высушивали с помощью MgSO₄ и выпаривали растворитель. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, элюент: DCM → 1% MeOH в DCM. Фракции с продуктом собирали и растворитель выпаривали с получением промежуточного соединения 14 (3,03 г, 57%).

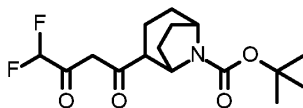
Промежуточное соединение 15



Промежуточное соединение 14 (3,03 г, 10,2 ммоль) в THF (50 мл) загружали в колбу в атмосфере N₂ и охлаждали до -15°C.

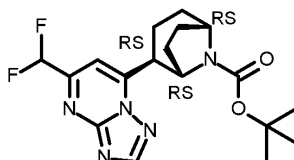
Добавляли по каплям бромид метилмагния (12,7 мл, 1,4 М, 17,8 ммоль) при температуре, не превышающей 0°C. После добавления реакц. см. перемешивали в течение 1 ч при к. т. Затем реакц. см. выливали на лед с помощью AcOH (20 мл). Продукт экстрагировали с помощью Et₂O и орг. сл. промывали 5% раствором NaHCO₃. Орг. сл. высушивали на MgSO₄, фильтровали, и выпаривали, и очищали на силикагеле, элюент: DCM. Чистые фракции выпаривали с получением промежуточного соединения 15 (2,57 г, 100%).

Промежуточное соединение 16



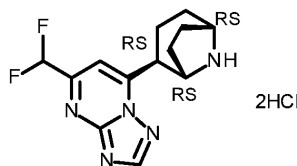
Промежуточное соединение 15 (2,57 г, 0,0101 моль) перемешивали в толуоле (150 мл) при 0°C в атмосфере N₂. Добавляли трет-бутоксид калия (1,59 г, 14,2 ммоль) при 0-5°C, добавляли по каплям этилдифторацетат (1,52 г, 0,0122 моль) при 0-5°C. Реакц. см. перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакц. см. промывали с помощью 10% H₂SO₄ в воде и орг. сл. высушивали на MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 16 (3,34 г, 99%).

Промежуточное соединение 17



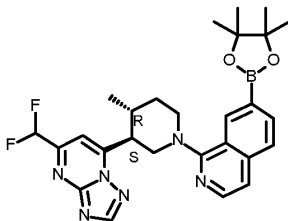
Промежуточное соединение 16 (3,34 г, 10,1 ммоль) и 1H-1,2,4-триазол-5-амин гидрохлорид (2,43 г, 20,2 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакц. см. выпаривали, добавляли DCM и 2 г (Boc)₂O и добавляли Et₃N (2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин., промывали водой, орг. сл. высушивали на MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Продукт (4 изомера) очищали на силикагеле, элюент: DCM → 2% MeOH в DCM. Фракции выпаривали с получением 3,07 г неочищенного вещества, которое очищали с помощью препаративной HPLC (неподвижная фаза: Uptisphere® C18 ODB - 10 мкм, 200 г, внутр. диам. 5 см, подвижная фаза: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде, MeOH) с получением промежуточного соединения 17 (1,07 г, 28%).

Промежуточное соединение 18



К промежуточному соединению 17 (1,07 г, 2,82 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли HCl (6 М в iPrOH, 30 мл, 6 М, 179 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Растворители выпаривали и продукт кристаллизовали из простого эфира. Кристаллы отфильтровывали и высушивали с получением промежуточного соединения 18 в виде соли хлористоводородной кислоты (1,12 г, 112%).

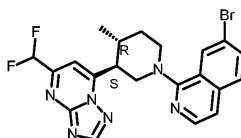
Промежуточное соединение 19



Растворяли соединение 1 (213 мг, 0,45 ммоль), бис(пинаколато)диборан [73183-34-3] (120 мг, 0,47 ммоль), KOAc [127-08-2] (132,5 мг, 1,35 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида и дихлорметана [95464-05-4] (18 мг, 0,023 ммоль) в безводном 1,4-диоксане [123-91-1] (4 мл, 1,033 г/мл, 46,898 ммоль) в атмосфере азота и нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли с помощью EtOAc и промывали 10% водным раствором KHSO₄. Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Затем органические фазы объединяли, промывали соевым раствором и высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения 19 (138 мг), которое применяли как таковое на следующей стадии.

В. Синтез конечных соединений.

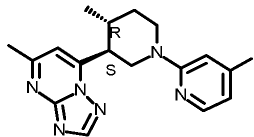
Соединение 1



DIPEA [7087-68-5] (4,26 мл, 24,7 ммоль) и 7-бром-1-хлор-изохинолин [215453-51-3] (2,4 г, 9,88

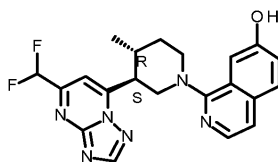
ммоль) добавляли при к.т. в раствор промежуточного соединения 9b (1,5 г, 4,94 ммоль) в н-бутаноле [71-3 6-3] (8 мл). Затем полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 160°C при микроволновом облучении. Летучие вещества удаляли *in vacuo*, и полученный остаток растворяли в DCM и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органический слой отделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагеле с применением в качестве элюента градиент DCM-MeOH (9:1, об./об.)/DCM от 0/100 до 5/95. Фракции с продуктом собирали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток перекристаллизовывали из гептана с получением соединения 1 (1,02 г, 43,6%).

Соединение 16



K₂CO₃ [584-08-7] (546 мг, 3,95 ммоль) добавляли при к. т. в раствор промежуточного соединения 12a (1,00 г, 3,29 ммоль) и 2-фтор-4-йодпиридина [22282-70-8] (734 мг, 3,29 ммоль) в DMSO [67-68-5] (100 мл). Затем полученную смесь перемешивали в течение 14 ч. при 100°C, затем полученное охлаждали до к. т. и обрабатывали водой. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×), затем разделяли, высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на силикагеле с применением в качестве элюента градиента DCM-MeOH (9:1, об./об.)/DCM от 0/100 до 1/99 с получением соединения 16 (0,7 г, 45,2%).

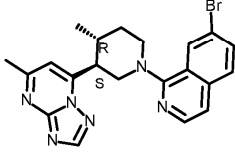
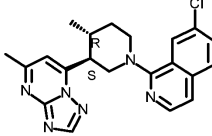
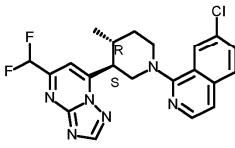
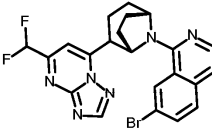
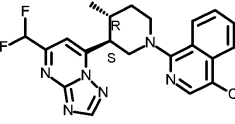
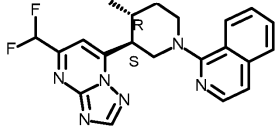
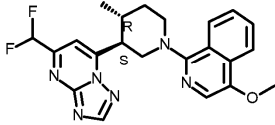
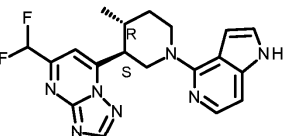
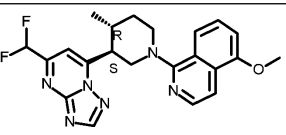
Соединение 18

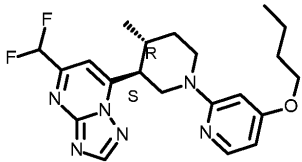
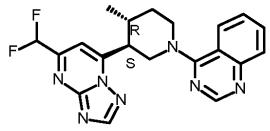
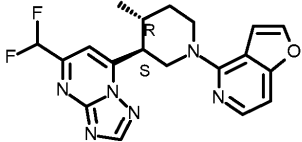
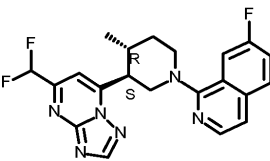
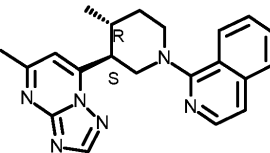
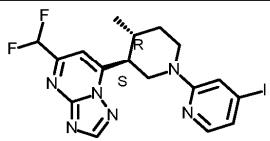
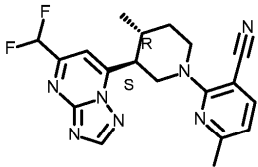
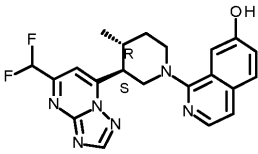


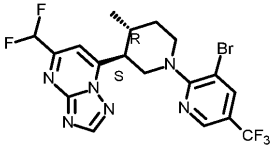
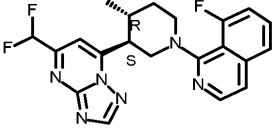
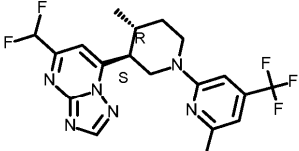
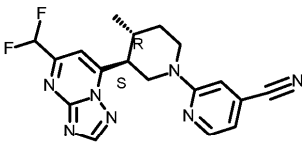
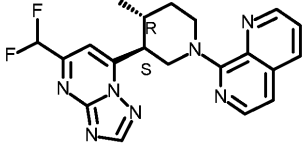
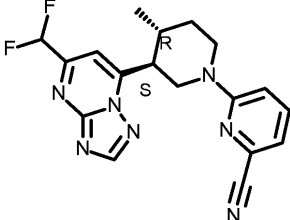
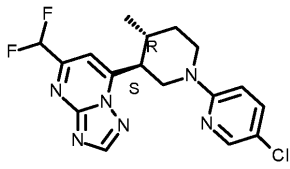
В раствор промежуточного соединения 19 (138 мг, 0,26 ммоль) в ацетоне [67-64-1] (6,3 мл, 0,786 г/мл, 84,93 ммоль) добавляли по каплям раствор пероксимоносульфата калия [10058-23-8] (318 мг, 2,09 ммоль) в воде (1,255 мл, 0,998 г/мл, 69,53 ммоль), в течение периода, составлявшего 2 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин, разбавляли водным раствором бисульфата натрия и перемешивали в течение дополнительных 20 мин и затем летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный водный остаток фильтровали и pH фильтрата регулировали до 5. Водную фазу три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные орг. сл. высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Полученный остаток очищали на силикагеле с применением в качестве элюента градиента DCM → 1,5% MeOH в DCM с получением соединения 18 (24 мг, выход 22%).

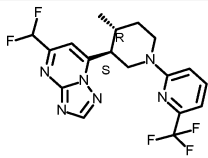
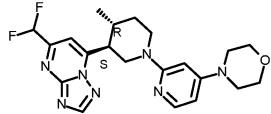
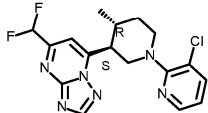
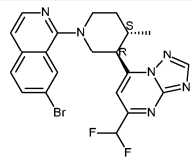
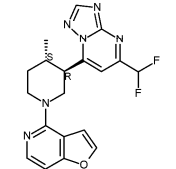
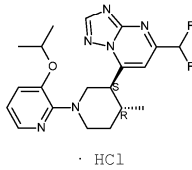
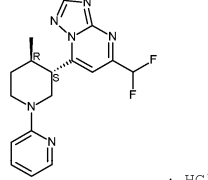
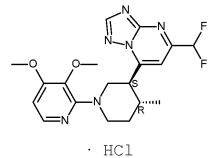
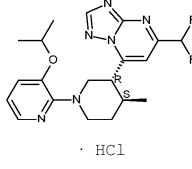
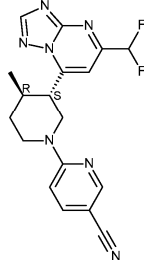
Следующие примеры получали путем применения процедуры, аналогичной процедуре получения соед. № 1 (за исключением соединений 16 и 18), при этом начинали с пиперидинов (промежуточных соединений) 9a, 9b, 12a или 18 и соответствующих полученных, известных или коммерчески доступных пиридинов или хинолинов.

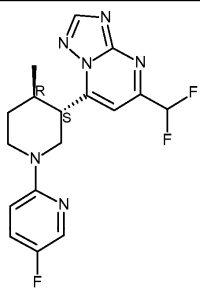
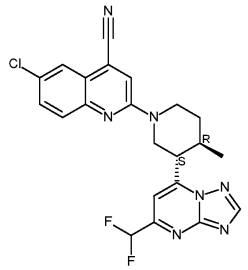
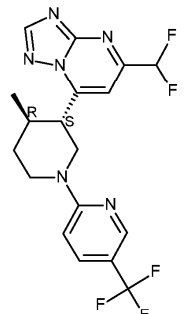
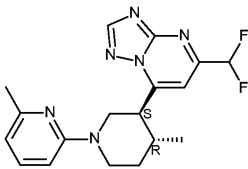
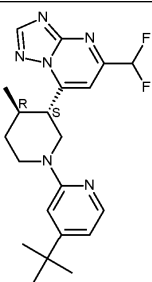
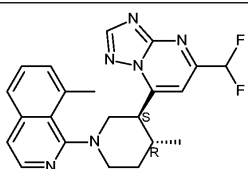
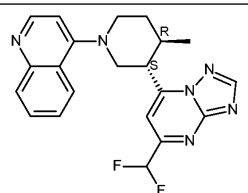
Таблица 1

№ соед.	Структура	Получен из	Выход (%)
2		7-Бром-1-хлоризохинолин [215453-51-3]	56
3		1,7-Дихлоризохинолин [70810-24-1]	31
4		1,7-Дихлоризохинолин [70810-24-1]	26
5		7-Бром-1-хлоризохинолин [215453-51-3]	0,7
6		1,4-Дихлоризохинолин [15298-58-5]	33
7		1-Хлоризохинолин [19493-44-8]	36
8		1-Хлор-4-метоксиизохинолин [3336-60-5]	
9		4-Хлор-1Н-пирроло [3,2-С] пиридин [152170-30-4]	10
10	 · HCl	1-Бром-5-метоксиизохинолин [1207448-19-8]	51

11		4-Бутоксипиридин [1098093-35-6]	4
12		4-Хлорхиназолин [5190-68-1]	48
13		4-Бромфуоро[3,2-с]пиридин [76312-04-4]	37
14		1-Хлор-7-фторизохинолин [630422-89-8]	7
15		1-Хлоризохинолин [19493-44-8]	26
16		См. процедуру выше	45
17		2-Хлор-6-метил-3-пиридинкарбонитрил [28900-10-9]	37
18		В 2 стадии из соединения 1 См. процедуру выше	22

19		3-Бром-2-хлор-5- (трифторметил) пири дин [71701-92-3]	11%
20		2-Хлор-8- фторхинолин [124467-23-8]	35
21		2-Хлор-6-метил-4- (трифторметил) пири дин [22123-14-4]	22
22		2-Хлор-4- цианопиридин [33252-30-1]	21
23		8-Хлор-1,7- нафтиридин [13058-77-0]	44
24		6-Хлорпиридин-2- карбонитрил [33252-29-8]	31
25		2-Фтор-5- хлорпиридин [1480-65-5]	52

26		2-Хлор-6- (трифторметил) пиридин [39890-95-4]	32
27		2-Хлор-4- морфолинопиридин [937202-67-0]	14
28		2,3-Дихлорпиридин [22245-83-6]	29
29		7-Бром-1- йодизохинолин [1203578-97-5]	25
30		4-Бромфуоро [3, 2-С] пиридин [76312-04-4]	42
31	 · HCl	2-Бром-3- (пропан- 2-илокси) пиридин [113503-65-4]	10
32	 · HCl	2-Фторпиридин [372-48-5]	35
33	 · HCl	2-Бром-3, 4- диметоксипиридин [104819-52-5]	3
34	 · HCl	2-Бром-3- (пропан- 2-илокси) пиридин [113503-65-4]	9
35		2-Хлор-5- цианопиридин [33252-28-7]	39

36		2-Бром-5- фторпиридин [41404-58-4]	13
37		2, 6-Дихлорхинолин- 4-карбонитрил [50504-14-8]	19
38		2-Хлор-5- (трифторметил) пири дин [52334-81-3]	46
39		2-Хлор-6- метилпиридин [18368-63-3]	9
40		4-Трет-бутил-2- хлорпиридин [81167-60-4]	18
41		1-Хлор-8-метил- изохинолин [174873-81-5]	41
42		4-Хлорхинолин [611-35-8]	28

Аналитическая часть

Значения температуры плавления.

Значения представляют собой либо максимальные значения, либо диапазоны значений температуры плавления, и их получают с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с данным аналитическим способом.

Температуру плавления определяли с помощью DSC823e (Mettler-Toledo). Температуру плавления измеряли при температурном градиенте 10°C/мин. Максимальная температура составляла 300°C.

Таблица 2

№ соед.	Т. пл. (°C)	№ соед.	Т. пл.
1	129,91	23	111,34
4	135,42	29	134,49
13	182,59	30	184,03
20	179,73	37	235,11
21	124,81		

Способы LC/MS.

Измерения в ходе осуществления высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, как описано в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (МС), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т. п.) с целью получения ионов, позволяющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали с помощью их экспериментальных значений времени удерживания (R_t) и ионов. Если не указано иное, то в таблице данных указанный молекулярный ион соответствует $[M+H]^+$ (протонированная молекула) и/или $[M-H]^-$ (депротонированная молекула). В случае, если соединение не было напрямую способно к ионизации, указывают тип аддукта (т. е. $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$ и т. д.). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl) сообщаемое значение является значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

Далее в данном документе "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор, "MSD" означает масс-селективный детектор, "к.т." означает комнатную температуру, "ВЕН" означает мостиковый гибридный этилсилоксан/диоксида кремния, "DAD" означает детектор на диодной матрице, "HSS" означает диоксид кремния повышенной прочности.

Таблица 3а. Коды способов LCMS (поток выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °C; время анализа в минутах)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток ----- Т колонки	Время анализа (мин.)
Способ А	Waters: Acquity® UPLC® – DAD/SQD	Waters : ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин, удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
Способ С	Waters: Acquity® UPLC® – DAD и SQD	Waters : HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А за 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5

Таблица 3b. Данные анализа LCMS - R_t означает время удерживания (в минутах), $[M+H]^+$ означает массу протонированного соединения, способ относится к способу, применяемому для анализа (LC)MS.

№ соед.	R_t (мин.)	$[M+H]^+$	$[M+H]^-$	Способ
1	1,23	473	471	A
2	2,2	437	495 $[M+CH_3COO]^-$	C
3	2,18	393	391	C
4	1,21	429	427	A
5	1,32	487	485	A
6	1,27	429	427	A
7	1,14	395	393	A
8	1,19	425	483	A
9	1,56	384	382	C
10	1,14	425	423	A
11	1,19	417	415	A
12	0,89	396	394	A
13	1	385	383	A
14	2,16	413	411	C
15	1,96	359		C
16	1,15	471	469	A

17	2,03	384	382	C
18	1,78	411	409	C
19	2,34	491	489	C
20	2,15	413	411	C
21	2,3	427	425	C
22	1,92	370	368	C
23	1,95	396	394	C
24	0,99	370	368	A
25	2,11	379	377	C
26	2,16	413	411	C
27	1,7	430	428	C
28	2,08	379	377	C
29	1,27	473	–	A

30	1,04	385	–	A
31	1,13	403		A
32	0,99	345	343	A
33	0,97	405	403	A
34	1,1	403	461 [M+CH ₃ COO] [–]	A
35	1,83	370	368	C
36	1,96	363	361	C
37	2,35	454	452	C
38	2,14	413	411	C
39	2,06	359	357	C
40	2,24	401	399	C
41	1,26	409	407	A
42	0,95	395	393	A

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР).

¹H ЯМР-спектры записывали либо на спектрометре Bruker DPX-400 со стандартными последовательностями импульсов, работающем при 400 МГц, либо на Bruker DPX-360, работающем при 360 МГц, с применением DMSO-d₆ (дейтерированный DMSO, диметил-d₆-сульфоксид) в качестве растворителя. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) относительно тетраметилсилана (TMS), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

Соед. № 1 ^1H ЯМР (360 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,91 (d, $J=6,59$ Гц, 3 H) 1,72–1,90 (m, 1 H) 2,03 (br d, $J=10,25$ Гц, 1 H) 2,34–2,48 (m, 1 H) 3,01–3,26 (m, 2 H) 3,83 (br d, $J=12,81$ Гц, 1 H) 3,88–4,05 (m, 1 H) 7,12 (t, $J=53,80$ Гц, 1 H) 7,43 (d, $J=5,85$ Гц, 1 H) 7,70 (s, 1 H) 7,83–7,89 (m, 2 H) 8,14 (d, $J=5,85$ Гц, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,90 (s, 1 H).

Соед. № 3 ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,92 (d, $J=6,60$ Гц, 3 H) 1,78 (qd, $J=12,43$, 4,07 Гц, 1 H) 2,02 (br dd, $J=13,20$, 3,52 Гц, 1 H) 2,26–2,46 (m, 1 H) 2,63 (s, 3 H) 3,08–3,13 (m, 1 H) 3,76–3,89 (m, 2 H) 3,94 (br dd, $J=12,43$, 2,31 Гц, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,40 (d, $J=5,72$ Гц, 1 H) 7,70 (dd, $J=8,69$, 2,09 Гц, 1 H) 7,91 (d, $J=8,80$ Гц, 1 H) 8,11 (d, $J=5,72$ Гц, 1 H) 8,17–8,23 (m, 1 H) 8,55 (s, 1 H).

Соед. № 4 ^1H ЯМР (360 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,91 (d, $J=6,22$ Гц, 3 H) 1,73–1,86 (m, 1 H) 1,99–2,07 (m, 1 H) 2,30–2,46 (m, 1 H) 3,00–3,25 (m, 2 H) 3,79–3,88 (m, 1 H) 3,88–4,02 (m, 2 H) 7,12 (t, $J=52,30$ Гц, 1 H) 7,44 (d, $J=5,49$ Гц, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,74 (d, $J=8,65$ Гц, 1 H) 7,95 (d, $J=8,78$ Гц, 1 H) 8,12 (d, $J=5,85$ Гц, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 8,87 (s, 1 H).

Соед. № 7 ^1H ЯМР (360 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,88 (d, $J=6,59$ Гц, 3 H) 1,75–1,87 (m, 1 H) 1,97–2,04 (m, 1 H) 2,31–2,48 (m, 1 H) 3,07–3,19 (m, 1 H) 3,20–3,29 (m, 1 H) 3,85–4,01 (m, 3 H) 7,12 (t, $J=54,20$ Гц, 1 H) 7,39 (d, $J=5,85$ Гц, 1 H) 7,61–7,73 (m, 2 H) 7,74–7,76 (m, 1 H) 7,88 (d, $J=7,68$ Гц, 1 H) 8,08 (d, $J=5,85$ Гц, 1 H) 8,19 (d, $J=8,42$ Гц, 1 H) 8,86 (s, 1 H).

Фармакологические примеры

Соединения, предусмотренные в настоящем изобретении, являются ингибиторами PDE2, в частности PDE2A. Результаты тестирования соединений в нескольких фармакологических анализах показаны ниже.

Анализ PDE2A in vitro.

Человеческую рекомбинантную PDE2A (hPDE2A) экспрессировали в клетках Sf9 с применением рекомбинантной конструкции rPDE10A на основе бакуловируса. Клетки собирали через 48 ч после инфицирования и белок hPDE2A очищали с помощью металл-хелатной хроматографии на Ni-сефарозе 6FF. Тестируемые соединения растворяли и разбавляли в 100% DMSO до 100-кратной концентрации относительно конечной концентрации в анализе. Разведения соединения (0,4 мкл) добавляли в 384-луночные планшеты к 20 мкл буфера для инкубации (50 mM Tris, pH 7,8, 8,3 mM MgCl_2 , 1,7 mM EGTA). В буфер для инкубации добавляли 10 мкл фермента hPDE2A и реакцию начинали путем добавления 10 мкл субстрата до конечной концентрации, составляющей 10 мкМ cGMP и 0,01 мКи ^3H -cGMP. Реакционную смесь инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре. После инкубации реакцию останавливали с помощью 20 мкл стоп-реагента, состоящего из гранул с PDE для SPA (сцинтилляционного анализа сближения) при концентрации 17,8 мг/мл, дополненных 200 mM ZnCl_2 . После осаждения гранул в течение 30 мин измеряли радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика Perkin Elmer Topcount, и результаты выражали в имп./мин. Для получения значений для холостой пробы фермент не включали в реакционную смесь и замещали буфером для инкубации. Контрольные значения получали путем добавления DMSO в конечной концентрации 1% вместо соединения. Кривую наилучшего приближения вычерчивали по точкам с помощью способа наименьшей суммы квадратов на графике зависимости % контрольного значения с вычтенным значением для холостой пробы от концентрации соединения, и на основании этой кривой получали значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}).

Анализ PDE3A in vitro.

Человеческую рекомбинантную PDE3A (hPDE3A) приобретали в виде частично очищенного лизата клеток насекомых от Scottish Biomedical, ее клонировали из головного мозга человека и экспрессировали

в клетках Sf9. Тестируемые соединения растворяли и разбавляли в 100% DMSO до 100-кратной концентрации относительно конечной концентрации в анализе. Разведения соединения (0,4 мкл) добавляли в 384-луночные планшеты к 20 мкл буфера для инкубации (50 mM Tris, pH 7,8, 8,3 mM MgCl₂, 1,7 mM EGTA). В буфер для инкубации добавляли 10 мкл фермента hPDE3A и реакцию начинали посредством добавления 10 мкл субстрата до конечной концентрации, составляющей 0,4 мкМ cAMP и 2,4 мкКи/мл [³H]-cAMP. Реакционную смесь инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. После инкубации реакцию останавливали с помощью 20 мкл стоп-реагента, состоящего из гранул с PDE для SPA (сцинтилляционного анализа сближения) при концентрации 17,8 мг/мл, дополненных 200 mM ZnCl₂. После осаждения гранул в течение 30 мин измеряли радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика Perkin Elmer Торсcount, и результаты выражали в имп./мин. Для получения значений для холостой пробы фермент не включали в реакционную смесь и замещали буфером для инкубации. Контрольные значения получали путем добавления DMSO в конечной концентрации 1% вместо соединения. Кривую наилучшего приближения вычерчивали по точкам с помощью способа наименьшей суммы квадратов на графике зависимости % контрольного значения с вычтенным значением для холостой пробы от концентрации соединения, и на основании этой кривой получали значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀).

Анализ PDE10A in vitro.

Крысиную рекомбинантную PDE10A (rPDE10A2) экспрессировали в клетках Sf9 с применением рекомбинантной конструкции rPDE10A на основе бакуловируса. Клетки собирали через 48 ч после инфицирования и белок rPDE10A очищали с помощью металл-хелатной хроматографии на Ni-сефарозе 6FF. Тестируемые соединения растворяли и разбавляли в 100% DMSO до 100-кратной концентрации относительно конечной концентрации в анализе. Рекомбинантную PDE10A (hPDE2A) человека экспрессировали в клетках Sf9 с применением рекомбинантной конструкции hPDE10A на основе бакуловируса, которую получали и амплифицировали в лаборатории. Клетки собирали через 72 ч после инфицирования и белок hPDE10A очищали посредством металл-хелатной хроматографии на Ni-сефарозе. Разведения соединения (0,4 мкл) добавляли в 384-луночные планшеты к 20 мкл буфера для инкубации (50 mM Tris, pH 7,8, 8,3 mM MgCl₂, 1,7 mM EGTA). В буфер для инкубации добавляли 10 мкл фермента rPDE10A или hPDE10A и реакцию начинали посредством добавления 10 мкл субстрата до конечной концентрации, составляющей 60 нМ cAMP и 0,008 мкКи ³H-cAMP. Реакционную смесь инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. После инкубации реакцию останавливали с помощью 20 мкл стоп-реагента, состоящего из гранул с PDE для SPA (сцинтилляционного анализа сближения) при концентрации 17,8 мг/мл. После осаждения гранул в течение 30 мин измеряли радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика Perkin Elmer Торсcount, и результаты выражали в имп./мин. Для получения значений для холостой пробы фермент не включали в реакционную смесь и замещали буфером для инкубации. Контрольные значения получали путем добавления DMSO в конечной концентрации 1% вместо соединения. Кривую наилучшего приближения вычерчивали по точкам с помощью способа наименьшей суммы квадратов на графике зависимости % контрольного значения с вычтенным значением для холостой пробы от концентрации соединения, и на основании этой кривой получали значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀).

Таблица 4

Соед. №	pIC ₅₀ hPDE2A	E _{max} hPDE2A	pIC ₅₀ hPDE3B	E _{max} hPDE3B	pIC ₅₀ hPDE10A2	E _{max} hPDE10A2
1	8,65	96	5,25	73	6,26	98
2	8,97	100	5,45	89	7,13	102
3	8,52	100	5,49	88	7,08	100
4	8,47	100	5,39	82	6,46	101
5	8,17	100	5,27	76	6,37	97
6	8,05	99	5,21	67	6,38	101
7	7,97	101	5,22	69	6,21	98
8	7,97	101	5,22	73	5,99	97
9	7,9	101	5,13	60	6,15	92
10	7,89	99	5,53	84	6,31	100
11	7,86	99	6,02	99	6,45	97
12	7,84	100	5,25	67	6,19	96

13	7,8	98	5,07	54	6,34	91
14	7,77	101	5,29	62	6,41	98
15	7,76	100	5,21	69	6,79	98
16	7,74	100	6,19	95	6,65	99
17	7,71	100	5,15	66	6,99	97
18	7,6	101	5,14	65	6,48	97
19	7,52	100	<5	38	6,38	96
20	7,43	100	5,41	81	6,57	97
21	7,21	101	5,83	93	6,57	95
22	7,17	100	5,5	82	5,94	90
23	7,13	95	<5	54	6,18	93
24	7,1	100	5,17	68	6,24	94
25	7,08	101	<5	45	6,16	92
26	7,04	99	5,43	80	6,34	95
27	6,97	100	5,07	48	5,58	80
28	6,96	99	4,96	50	6,16	90
29	5,53	8	5,85	99	5,6	84
30	5,07	9	5,02	53	<5	41
31	6,59	81	<5	27	5,89	91
32	6,77	86	<5	38	5,78	87
33	6,78	89	<5	40	5,77	82
34	5,62	30	<5	2	<5	33
35	6,79	99	<5	31	5,86	85
36	6,61	100	5,01	56	5,82	84
37	6,89	102	5,17	70	6,44	96
38	6,77	99	<5	49	6,12	92
39	6,84	99	5,13	58	5,89	87
40	6,81	100	5,78	87	6,32	94
41	6,51	99	5,14	65	5,33	76
42	7,69	99	5,27	70	5,91	91

Занятость pde2 тестируемыми соединениями.

Способы.

Занятость PDE2A оценивали посредством автордиографии ex-vivo с применением [³H]B-17a (описан в WO 2013/000924) в качестве радиолиганда (соединение 12 в Buijnster et al., (2014).

Structure-Based Design of a Potent, Selective, and Brain Penetrating PDE2 Inhibitor with Demonstrated Target Engagement. ACS Med Chem Lett. 5(9):1049-53.)

Самцов крыс Wistar (200-250 г) обрабатывали посредством перорального введения среды-носителя или возрастающих доз [³H]B-17a и умерщвляли через один час. Головной мозг сразу же удаляли из черепа и подвергали быстрой заморозке в охлажденном сухим льдом 2-метилбутане (-40°C). Срезы полосатого тела толщиной двадцать мкм нарезали с помощью криостатного микротомы Leica CM 3050 (van Nopplynus, Бельгия), помещали в размороженном состоянии на предметные стекла (SuperFrost Plus Slides, LaboNord, Франция) и хранили при -20°C до применения.

После размораживания срезы высушивали в холодном потоке воздуха и инкубировали в течение одной минуты с 30 нМ [³H]B-17a в Tris-HCl (50 мМ, pH 7,4), содержащем 0,3% BSA. Срезы головного мозга от обработанных лекарственным средством и обработанных средой-носителем животных инкубировали одновременно.

Неспецифическое связывание измеряли на срезах мозжечка, области головного мозга, которая не содержит фермента PDE2A. После инкубации избыток [³H]B-17a смывали ледяным буфером 2 раза по 10 минут с последующим быстрым погружением в дистиллированную воду. Затем срезы высушивали в потоке холодного воздуха.

Срезы головного мозга помещали в p-imager (Biospace, Париж) на 4 ч и радиоактивность, исходящую от срезованных областей головного мозга, количественно определяли с применением программы Beta vision (Biospace, Париж). Специфическое связывание определяли как разницу между общим связыванием в полосатом теле и неспецифическим связыванием в мозжечке. Процент занятости рецептора лекарст-

венным средством, которое вводили животному, соответствовал 100% минус процент меченного рецептора у обработанного животного. Для определения значений ED_{50} значения процента занятости рецептора наносили на график в зависимости от дозы и уравнение наиболее соответствующей сигмоидальной логарифмической кривой доза-эффект рассчитывали с помощью нелинейного регрессионного анализа с применением программы Prism от GraphPad. Значения ED_{50} (доза лекарственного средства, обеспечивающая 50% занятость рецептора) при доверительных интервалах с надежностью 95% рассчитывали на основании кривых доза-ответ.

Таблица 5. PO=перорально; SC=подкожно

Соед. №	Занятость PDE2 при 10 мг/кг	Путь введения при определении занятости PDE2 при 10 мг/кг	ED_{50} для занятости PDE	Путь введения при определении ED_{50} для занятости
1	94	PO	5,9 2,6 6,7	PO PO SC
2	96	PO	2,6	PO
3	90 89	PO PO	2,12	PO
4	93	PO	8,1	PO
6	3	PO		PO
7	81	SC	29	PO
9	36	SC		
10	53	SC	20	PO
12	1	PO		
13	41 67	SC SC		
16	-14	SC		
17	-18	PO		
18	-6	SC		
20	18	PO		
21	9	PO		
22	0	PO		
23	5	SC		
27	0	SC		
32	18	PO		
35	0	PO		
41	-8	SC		
42	-8	PO		

Эффект тестируемых соединений в отношении синаптической передачи.

Важные реагенты.

Сахарозный буфер для препарирования, содержащий (в mM) сахарозу (150), NaCl (40), KCl (4), $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (0,3), $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ (7), $NaHCO_3$ (26), $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (0,5), D-глюкозу (10), уравновешенный газовой смесью 95% O_2 и 5% CO_2 . Искусственная цереброспинальная жидкость (ACSF), применяемая в ходе уравнивания и регистрации, содержала (в mM): NaCl (124), KCl (2,7), $NaH_2PO_4 \cdot H_2O$ (1,25), $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ (1,3), $NaHCO_3$ (26), $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ (2), D-глюкозу (10), аскорбиновую кислоту (2), уравновешенную газовой смесью 95% O_2 и 5% CO_2 . ACSF получали с CNQX и кинуреновой кислотой в концентрации 50 мкМ и 1 мМ соответственно. Тестируемые соединения получали непосредственно перед применением из исходного раствора (с помощью DMSO) в ACSF и с конечной концентрацией DMSO, которая не превышала 0,1%. Все реагенты были от Sigma-Aldrich, если не указано иное.

Животные (вид, вес и пол).

Используемыми животными были самцы крыс Спраг-Дули с весом в диапазоне 145-200 г, приобретенные у Charles River, Германия.

Получение срезов гиппокампа.

Горизонтальные срезы головного мозга (300 мкм) получали из средней-вентральной части гиппокампа самцов крыс Спраг-Дули, которых анестезировали изофлураном согласно стандартному протоко-

лу. Срезы нарезают с помощью вибрационного микротом для тканей (Leica VT1200S) в холодном (4°C) сахарозном буфере для препарирования со скоростью 0,1 мм/с. После нарезания срезы оставляют для уравнивания при 35°C в течение 20 мин, а затем обеспечивают восстановление при к. т. в течение по меньшей мере одного часа в искусственной цереброспинальной жидкости (ACSF). Из одного головного мозга получают от трех до четырех срезов.

Система тестирования.

Все данные регистрировали с помощью установки MEA, коммерчески доступной от Multichannel Systems MCS GmbH (Ройтлинген, Германия), состоящей из 4-канального генератора импульсов и 60-канального основного модуля с усилителем, присоединенного к 60-канальной плате A/D. Программное обеспечение для стимуляции, регистрации данных и анализа представляло собой коммерчески доступное от Multi Channel Systems: MC Stim (II версия 2.0.0) и MC Rack (версия 3.8.1.0) соответственно. Все эксперименты проводили с применением 3-мерной MEA (Ayuda Biosystems, S.A., CH-1015, Лозанна, Швейцария), которая состояла из 60 электродов с заостренной формой и высотой 60 мкм, расстояние между которыми составляло 100 мкм. Electrodes MEA изготовлены из платины с сопротивлением в диапазоне 600 кОм - 900 кОм.

План эксперимента.

Эффект тестируемых соединений в отношении синаптической передачи исследовали путем регистрации внеклеточных полевых потенциалов в срезах гиппокампа. Хорошо известно, что синаптическая передача может обеспечивать отклонение внеклеточного полевого потенциала, что отражает синхронную синаптическую активность в популяции нейронов, окружающих регистрирующий электрод.

Регистрация данных внеклеточного полевого потенциала. После получения срезы головного мозга помещали на чип MEA под микроскопом и размещали 60 регистрирующих электродов в области синапса мшистых волокон (зубчатая извилина - CA3) гиппокампа. Растворы ACSF непрерывно перфузировали со скоростью потока 2 мл/мин. Температуру в камере MEA поддерживали на уровне $32 \pm 0,1^\circ\text{C}$, при этом элемент Пельтье был расположен на основном модуле с усилителем MEA. Все данные регистрировали с помощью установки MEA, коммерчески доступной от Multichannel Systems MCS GmbH (Ройтлинген, Германия). Два соседних электрода в чипе выбирали для стимуляции мшистых волокон в области хилуса зубчатой извилины и fEPSP регистрировали в терминальной зоне области CA3 гиппокампа. Полевые внеклеточные постсинаптические потенциалы (fEPSP) вызывали путем стимуляции входного сигнала на мшистых волокнах с помощью двух последовательных электрических импульсов с интервалом 30 мс и повторяли каждые 60 с (длительность импульса составляла 100 мкс, и сила стимулирующего тока (мкА) составляла 40% относительно максимальной амплитуды). Контрольные эксперименты проводили одновременно со срезами, которые произвольным образом относили к обрабатываемым с помощью среды-носителя (DMSO). N обозначает число срезов, и, как правило, 3-4 среза использовали из расчета на каждое животное. Вызванные ответы на уровне постсинаптических нейронов (fEPSP) регистрировали, если они удовлетворяли определенным критериям качества, в том числе: правильное расположение, стабильный фон (отклонение в пределах $\pm 10\%$ в течение десяти последовательных минут, амплитуда > 100 мкВ). Данные fEPSP от выбранных электродов собирали при 5 кГц и записывали на жесткий диск ПК для осуществления анализа в режиме офлайн. Одновременно значения амплитуды fEPSP от выбранных электродов собирали в режиме реального времени (с помощью программы MC Rack) для контроля и отслеживания качества эксперимента. Данные наносили на график в файле электронной таблицы для осуществления анализа в режиме офлайн.

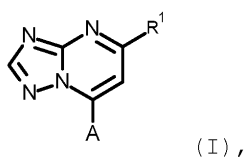
Слабую долговременную потенцию (LTP) вызывали с помощью однократного высокочастотного импульса (HFS) с обеспечением потенции fEPSP, меньше максимальной.

Что касается эффекта соединения 1, результаты этого теста показаны на фиг. 1. Как сообщалось, данное соединение характеризуется плохой растворимостью, и проникновение в ткань не способствовало индукции LTP.

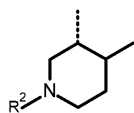
Допустимые варианты не следует рассматривать как отклонение от объема настоящего изобретения. Будет очевидно, что специалисты в данной области могут изменять описанное таким образом изобретение различными способами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

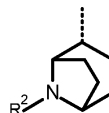
1. Соединение, характеризующееся формулой (I)



или его стереоизомерная форма, где R^1 представляет собой CHF_2 или CH_3 ; А представляет собой радикал, выбранный из (a-1) и (a-2),



(a-1),



(a-2); где

R^2 выбран из 2-пиридила, 1-изохинолинила, 4-хиназолинила, 1H-пирроло[3,2-c]-пиридин-4-ила и фуоро[3,2-c]пиридин-4-ила; каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, -CN; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{1-4} алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и 1-морфолинила;

или его фармацевтически приемлемые соль.

2. Соединение по п.1, где R^2 выбран из 2-пиридила и 1-изохинолинила;

каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, -CN;

C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и

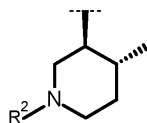
C_{1-4} алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

3. Соединение по п.1 или 2, где R^2 представляет собой 1-изохинолинил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, OH, -CN; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R^2 представляет собой 1-изохинолинил, необязательно замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где A представляет собой (a-1).

6. Соединение по любому из пп.1-5, где A представляет собой радикал (a-1), характеризующийся формулой (a-1a)



(a-1a).

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^1 представляет собой CHF_2 .

8. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-7 и фармацевтически приемлемый носитель.

9. Применение соединения по любому из пп.1-7 в качестве лекарственного препарата.

10. Применение соединения по любому из пп.1-7 для лечения или предупреждения болезни Альцгеймера; инсульта; нарушения способности к обучению; расстройства или состояния, включающего в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; умеренного когнитивного нарушения; возрастного когнитивного нарушения; когнитивного нарушения, связанного с восприятием, вниманием, обучением или памятью; расстройства памяти.

11. Способ получения фармацевтической композиции по п.8, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно смешивают с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-7.

12. Применение соединения по любому из пп.1-7 в комбинации с дополнительным фармацевтическим средством для применения в лечении или предупреждении состояния, приведенного в п.10, где дополнительное фармацевтическое средство выбирают из агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов $\alpha-7$, ингибитора PDE4, ингибитора PDE5, ингибитора PDE9, ингибитора PDE2, ингибитора PDE10, ингибитора PDE2 и 10, блокатора кальциевых каналов, модулятора мускариновых ацетилхолиновых рецепторов m1 и m2, модулятора аденозиновых рецепторов, ампакина, модулятора NMDA-R, модулятора mGluR, модулятора дофаминовых рецепторов, модулятора серотониновых рецепторов, модулятора каннабиноидных рецепторов, ингибитора HDAC и ингибитора холинэстеразы.

13. Комбинированный препарат, содержащий

(a) соединение по любому из пп.1-7 и

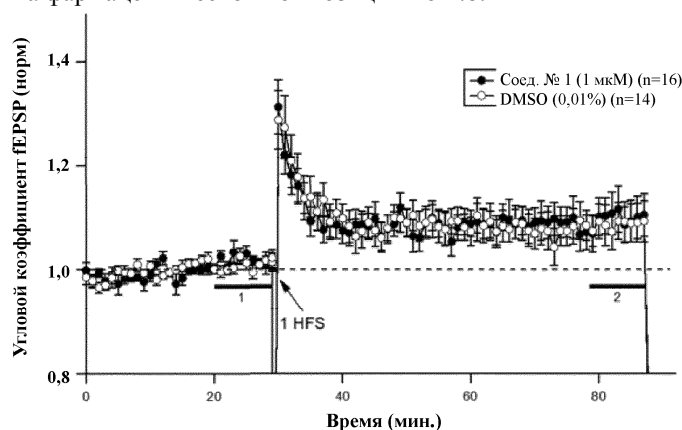
(b) дополнительное фармацевтическое средство,

для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или предупреждении состояния, приведенного в п.10,

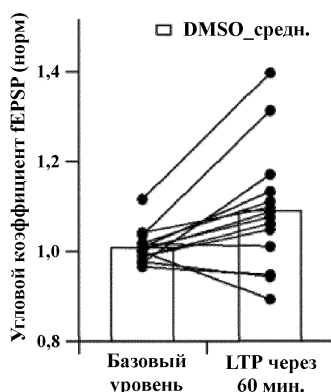
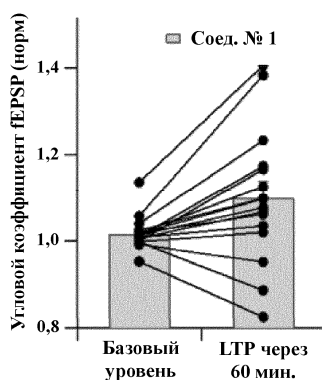
где дополнительное фармацевтическое средство выбирают из агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов $\alpha-7$, ингибитора PDE4, ингибитора PDE5, ингибитора PDE9, ингибитора PDE2, инги-

битора PDE10, ингибитора PDE2 и 10, блокатора кальциевых каналов, модулятора мускариновых ацетилхолиновых рецепторов m1 и m2, модулятора аденозиновых рецепторов, ампакина, модулятора NMDA-R, модулятора mGluR, модулятора дофаминовых рецепторов, модулятора серотониновых рецепторов, модулятора каннабиноидных рецепторов, ингибитора HDAC и ингибитора холинэстеразы.

14. Способ лечения расстройства, выбранного из болезни Альцгеймера; инсульта; нарушения способности к обучению; расстройства или состояния, включающего в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; умеренного когнитивного нарушения; возрастного когнитивного нарушения; когнитивного нарушения, связанного с восприятием, вниманием, обучением или памятью; расстройства памяти; предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-7 или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.8.



Фиг. 1a

Фиг. 1b₁Фиг. 1b₂

Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2