

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

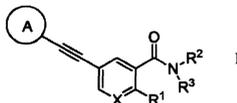
(11) **039234**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | |
|---|--|
| <p>(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.12.21</p> <p>(21) Номер заявки
201700504</p> <p>(22) Дата подачи заявки
2016.04.15</p> | <p>(51) Int. Cl. C07D 213/56 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)
C07D 213/75 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)</p> |
|---|--|

(54) **5-АРОМАТИЧЕСКИЕ АЛКИНИЛЗАМЕЩЕННЫЕ БЕНЗАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

- | | |
|--|--|
| <p>(31) 201510179677.0</p> <p>(32) 2015.04.15</p> <p>(33) CN</p> <p>(43) 2018.10.31</p> <p>(86) PCT/CN2016/079496</p> <p>(87) WO 2016/165658 2016.10.20</p> <p>(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ШАНХАЙ ИНСТИТУТ ОФ
МАТЕРИА МЕДИЦА, ЧИНИЗ
АКАДЕМИ ОФ САЙЕНС (CN)</p> <p>(72) Изобретатель:
Лиу Хонг, Чжоу Ю, Чжан Донг, Ли
Цзянь, Цзян Хуальян, Чен Каихиан
(CN)</p> <p>(74) Представитель:
Кузнецова О.И. (BY)</p> | <p>(56) WO-A1-0153274
CN-A-103596568
WO-A2-2006044823
JP-A-10195063
WO-A1-2010124047
WO-A2-9902497
WO-A1-2006029980
WO-A1-2005094822
WO-A1-2009143404</p> |
|--|--|

-
- (57) Изобретение относится к области фармацевтической химии и лекарственной терапии и, в частности, касается соединения формулы 1, способа получения и применения его в качестве отрицательного аллостерического модулятора метаботропного глутаматного рецептора (MGluR5), подтип 5.

**B1****039234****039234****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к области фармацевтической химии и фармацевтической терапии и, в частности, к классу 5-ароматических алкинилзамещенных бензамидных соединений, способу их получения, фармацевтической композиции, содержащей такие соединения, и используется в качестве отрицательного аллостерического модулятора метаболитного глутамата рецепторный подтип 5 (mGluR5), в частности, при приготовлении лекарственных средств для лечения центральной нервной системы и психических заболеваний, таких как синдром ломкой X-хромосомы, леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона (PD-LID), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), аутизм, боль, беспокойство, депрессия, наркомания и тому подобное.

Сведения о предшествующем уровне техники

Глутамат, который является самым важным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе млекопитающих, играет важную роль в поддержании нормальной функции нервной системы и также играет важную роль во многих патофизиологических процессах, таких как боль, нейродегенеративные повреждения и эпилепсия. В то же самое время массивный выброс и накопление глутамата в нервной системе - основа патологии множества повреждений нервной клетки и нейродегенеративного заболевания, то есть нейротоксический эффект глутамата, в конечном счете, приводит к смерти нейронов. Эксайтотоксичность, возникающая в результате активации глутаматных рецепторов, и оксидативная токсичность, возникающая в результате торможения глутаматных/цистин транспортеров на клеточной мембране, являются источниками многих болезней нервной системы, таких как ишемия головного мозга, болезнь Паркинсона, эпилепсия, таким образом заставляя глутаматные рецепторы стать одной из терапевтических мишеней этих болезней.

Глутаматные рецепторы (GluR), главным образом, разделяют на ионотропные глутаматные рецепторы (iGluRs) и метаболитные глутаматные рецепторы (mGluRs). Антагонист ионотропного глутаматного рецептора достиг некоторого терапевтического эффекта по результатам исследований на животных, непосредственно блокируя постсинаптический эффект глутамата, но он также блокирует нормальную возбуждающую передачу и производит серьезные побочные эффекты, такие как психиатрические симптомы, головокружение, усталость и т.д., таким образом ограничивая клиническое применение таких составов; и метаболитные глутаматные рецепторы подавляют выброс глутамата через предсинаптический механизм, таким образом уменьшая токсичное вещество и побочный эффект антагониста ионотропного глутаматного рецептора, и, как ожидают, станут новой мишенью для лечения определенных неврологических болезней.

mGluRs (метаболитные глутаматные рецепторы) является одним из членов C-класса надсемейства рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCRs). Согласно его гомологии последовательности белка, механизма передачи сигнала системы внутриклеточных вторичных посредников сопряженных рецепторов и специфичности для разных агонистов он может быть разделен на три категории. Первая категория mGluRI (mGluR1, mGluR5) в основном распределена в постсинаптической области, рецепторы mGluR1 также распределены в глиальных клетках, а рецепторы mGluR5 распределены в маргинальной зоне коры головного мозга и базальных ганглиях, которые тесно связаны с морфологией дендритных шипов и играют важную роль в синаптической передаче и пластичности. Вторая категория mGluRII (mGluR2, mGluR3) в основном располагается в пресинаптической области, где mGluR2-рецепторы расположены в мозжечке, коре головного мозга, синаптических аксонах таламуса, рецепторы mGluR3 также широко распространены в головном мозге, включая глию. Третья категория mGluRIII (mGluR4, mGluR6, mGluR7, mGluR8) также распределена в пресинаптической области, mGluR 4/7/8 локализуется в цикле движения базальных ганглиев, а рецепторы mGluR6 находятся в нейронах сетчатки. Гомология mGluR внутри группы составляет около 70% и только около 45% между разными группами. mGluR5 главным образом располагается в нейронном постсинаптическом возбуждающем окончании и глию, связывается с белком $G\alpha/q$, активирует фосфолипазу C и усиливает внутриклеточное выделение Ca^{2+} . Исследования показали, что mGluR5 экспрессируется на высоком уровне в центральной нервной системе (ЦНС), главным образом в областях, связанных с нервной системой и психическими заболеваниями, таких как кора головного мозга, гиппокампе и базальных ганглиях и т.д. Таким образом, mGluR5 является одной из важных мишеней для лечения центральной нервной системы и психических заболеваний.

Что касается разработки лекарства для определенной мишени, ранние исследования в основном были направлены на разработку низкомолекулярных конкурентных антагонистов для эндогенных лигандов, но из-за высокой степени сохранения участков связывания рецепторов mGlu трудно получить соединение с хорошей селективностью к подтипам рецепторов. Кроме того, многие эндогенные лиганды часто являются производными глутаминовой кислоты, не обладают подходящими фармакокинетическими свойствами и проницаемостью ЦНС, что затрудняет их использование в клинических исследованиях. В последние годы всеобщее внимание привлекают аллостерические модуляторы mGlu-рецепторов. Составляющие, связанные с неэндогенными участками лигандов, не активируют либо не антагонизируют рецепторную функцию напрямую, а косвенно усиливают или снижают активность, индуцированную глутаматом, известную как позитивные аллостерические модуляторы (PAM) и отрицательные аллостерические модуляторы (NAM). Аллостерические модуляторы mGlu-рецептора действуют на аллостериче-

ские участки трансмембранной области GPCR, тем самым обеспечивая большие возможности для преодоления дефектов селективности и низкой проницаемости конкурентных антагонистов эндогенных участков рецептора mGluR5.

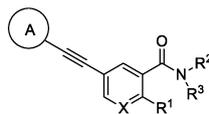
В последние годы отрицательный аллостерический модулятор mGluR5 вызвал большую обеспокоенность у большинства научных работников и крупных фармацевтических компаний в качестве потенциального лекарственного средства для лечения таких заболеваний синдрома ломкой X-хромосомы, как леводопа-индуцированные дискинезии при болезни Паркинсона (PD-LID), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), аутизм, боль, беспокойство, депрессия, наркомания и тому подобное. С 2000 года было подано более 190 заявок на отрицательный аллостерический модулятор mGluR5, из которых 66 заявок на патент были поданы с 2009 по июнь 2013 года. До настоящего момента были начаты клинические испытания по меньшей мере 9 низкомолекулярных составляющих, из которых в настоящее время 4 соединения проходят II или III этапы клинических испытаний, такие как Mavoglurant, Diproglurant, RG7090 и Fenobam. Следовательно, отрицательный аллостерический регуляторный участок mGluR5 считается идеальной мишенью лекарственных препаратов, в то время как разработка нового отрицательного аллостерического модулятора mGluR5 для лечения центральной нервной системы и заболеваний, связанных с психической системой, на основании изложенного имеет очень важное значение и хорошие перспективы применения.

Таким образом, в данной области существует острая необходимость в разработке нового аллостерического модулятора mGluR5.

Сущность изобретения

Задачей данного изобретения является разработка нового отрицательного аллостерического модулятора mGluR5, в частности отрицательного аллостерического модулятора mGluR5 с улучшенной селективностью.

Первый аспект данного изобретения представляет соединение согласно приведенной формуле I или его фармацевтически приемлемую соль



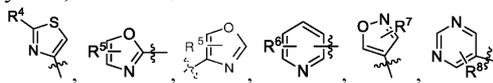
Формула I

X представляет собой CH или N;

R¹ выбран из следующей группы: водород, галоген, C₁-C₆-алкил, галогензамещенный C₁-C₆-алкил, циано;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, включающей водород, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероарил, при этом каждый гетероарил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; и R² и R³ не являются одновременно водородом; либо R² и R³ вместе с присоединенным атомом азота образуют группу, представляющую собой замещенное либо незамещенное 5-20-членное гетероспироциклическое кольцо или замещенное либо незамещенное 4-20-членное конденсированное гетероциклическое кольцо; где "замещенное" означает, что один или несколько атомов водорода в группе заменены заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₆-алкил, галогензамещенный C₁-C₆-алкил, циано, где гетероспироциклическое кольцо или конденсированное гетероциклическое кольцо, каждый независимо, содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота;

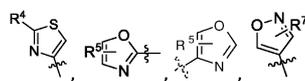
Ⓐ кольцо выбрано из группы, состоящей из



где R⁴ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано; R⁸ представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

или Ⓐ кольцо представляет собой незамещенный индазол, незамещенный пиридил, незамещенный тиазол или незамещенный пиримидинил;

И в случаях когда R¹ является H, Ⓐ кольцо представляет собой



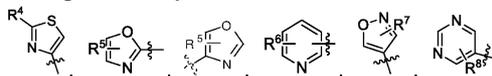
галоген представляет собой F, Cl, Br или I.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанные R² и R³ каждый независимо выбран

из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного 3-7-членного гетероарила, тогда как каждый гетероарил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; R^2 и R^3 представляют собой водород не одновременно;

либо R^2 и R^3 вместе с присоединенным атомом азота образуют группу, выбранную из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-20-членного гетероспироциклического кольца, замещенного или незамещенного 4-20-членного конденсированного гетероциклического кольца; где "замещенное" означает, что один или несколько атомов водорода в группе заменены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано.

В другом предпочтительном варианте осуществления \textcircled{A} кольцо выбрано из группы, состоящей из

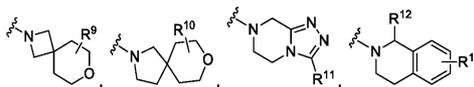


где R^4 представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 -алкил, циано; R^5 , R^6 и R^7 каждый представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано; R^8 представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного пиазирила; где указанное замещенное означает, что атом(ы) водорода заменен(ы) заместителем (ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано;

R^3 является H;

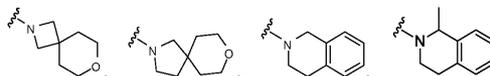
либо R^2 и R^3 вместе с присоединенным N-атомом образуют замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из



где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый представляет собой 1-4 заместителя при любом прообразе кольца, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из H, F, Cl, CH_3 , CN.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного пиридила или замещенных или незамещенных следующих групп:



где указанным замещенным является(-ются) атом(ы) водорода группы, замещенные заместителем (ями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, циано.

В другом предпочтительном варианте осуществления \textcircled{A} выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного тиазолила; где заместитель определяется, как указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления соединения формулы I представляет собой соединение, выбранное из табл. А.

Во втором аспекте настоящего изобретения предлагается фармацевтическая композиция.

Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, связанного с mGluR5 (метаботропный глутаматный рецептор, подтип 5), включающая:

(а) терапевтически эффективное количество соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли; и

(б) фармацевтически приемлемый носитель.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция используется для лечения заболеваний, связанных с центральной нервной системой и психической системой, предпочтительно для лечения заболеваний, выбранных из группы, состоящей из синдрома ломкой X-хромосомы, леводопа-индуцированной дискинезии при болезни Паркинсона (PD-LID), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), аутизма, болей, беспокойства, депрессии, наркомании, тревожности.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой препарат для инъекций.

В другом предпочтительном варианте осуществления фармацевтическая композиция представляет собой лекарственную форму для перорального применения.

Третий аспект настоящего изобретения представляет отрицательный аллостерический модулятор mGluR5, представляющий собой соединение общей формулы I, и/или его фармацевтически приемлемую

соль.

В другом предпочтительном варианте осуществления отрицательный аллостерический модулятор mGluR5, в котором соединение общей формулы I избирательно ингибирует mGluR5.

В другом предпочтительном варианте осуществления отрицательный аллостерический модулятор mGluR5 не оказывает ингибирующего действия на mGluR1 (предпочтительно отношение между значением IC_{50} для mGluR5 и значением IC_{50} для mGluR1 составляет ≥ 1000 , предпочтительно ≥ 2000 , более предпочтительно ≥ 5000 , наиболее предпочтительно ≥ 10000).

В четвертом аспекте настоящего изобретения используют соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или их смеси, как описано в первом аспекте изобретения, для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с mGluR5.

В другом предпочтительном варианте осуществления заболевание представляет собой заболевание, связанное с центральной нервной системой и психической системой, предпочтительно для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из синдрома ломкой X-хромосомы, леводопаминдуцированной дискинезии при болезни Паркинсона (PD-LID), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), аутизма, болей, беспокойства, депрессии, наркомании, тревожности.

Подразумевается, что в данном изобретении каждая из технических функций, определенно описанных выше и ниже (таких как в примерах), может сочетаться друг с другом, таким образом составляя новые или предпочтительные технические решения, которые не обязательно описывать один за другим из-за громоздкости.

Перечень фигур

На фиг. 1 показан результат теста подвешивания мыши за хвост примера 7.

На фиг. 2 показан результат теста на подергивание мышью головой.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Через длительное и интенсивное изучение заявитель разработал mGluR5 отрицательный аллостерический модулятор, как показано в формуле I. Модулятор может ингибировать mGluR5 с высокой селективностью, не показывая ингибирующее действие на другие глутаматные рецепторы гомологических метаболитов, или показывая слабое ингибирующее действие, который может использоваться для подготовки медицины для лечения mGluR5-связанных заболеваний, таких как заболевания центральной нервной системы и связанные с системой психиатрические заболевания. Данное изобретение выполняется на этой основе.

Термины.

Используемый здесь галоген представляет собой F, Cl, Br или I.

Используемый здесь термин "C₁-C₆-алкил" относится к линейному или разветвленному алкилу с 1-6 атомами углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил и гексил или тому подобное.

Используемый здесь термин "C₁-C₆-алкокси" относится к линейному или разветвленному алкокси, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси или тому подобное.

Используемый здесь термин "C₂-C₆-алкенил" относится к линейному или разветвленному алкенилу, содержащему одну двойную связь, имеющую 2-6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, винил, пропенил, бутенил, изобутенил, пентенил и гексенил.

Используемый здесь термин "C₂-C₆-алкинил" относится к линейному или разветвленному алкинилу, содержащему одну тройную связь, имеющую от 2 до 6 атомов углерода, включая, но не ограничиваясь ими, этинил, пропирил, бутирил, изобутирил, пентинил, гексинил и тому подобное.

Используемый здесь термин "C₃-C₁₀-циклоалкил" относится к циклическому алкилу, содержащему от 3 до 10 атомов углерода в кольце, включая, но не ограничиваясь ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и циклодецил. Термины "C₃-C₈-циклоалкил", "C₃-C₇-циклоалкил" и "C₃-C₆-циклоалкил" имеют сходные значения.

Используемый здесь термин "C₆-C₁₂-арил" относится к арильной группе, имеющей от 6 до 12 атомов углерода, которая не содержит гетероатомов на кольце, таких как фенил, нафтил и тому подобное. Термин "C₆-C₁₀-арил" имеет аналогичное значение.

Используемый здесь термин "3-12-членный гетероцикл" относится к насыщенной или ненасыщенной 3-12-членной кольцевой группе, содержащей от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота на кольце, таких как диоксоланил. Термин "3-7-членный гетероцикл" имеет аналогичное значение.

Термин "5-20-членное гетероспироциклическое кольцо" относится к насыщенному или ненасыщенному спирокольцу, имеющему от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O или S.

Термин "4-20-членное конденсированное гетероциклическое кольцо" относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому конденсированному кольцу, имеющему 1-4 гетероатома, выбранных из N, O или S.

В настоящем изобретении, если не указано иное, используемые термины имеют общий смысл, из-

вестный специалистам в данной области техники.

Заболевания, связанные с отрицательным аллостерическим модулятором mGluR5.

Синдром ломкой X-хромосомы (FXS), также известный как синдром Мартина-Белла, является распространенным наследственным заболеванием, связанным с задержкой умственного развития. Заболеваемость составляет около 1/1250 у мужчин и 1/2500 у женщин. Неспецифическая задержка умственного развития составляет 2-6%, а задержка умственного развития, связанная с синдромом ломкой X-хромосомы, составляет 40%. Клиническими симптомами являются различные степени психической отсталости, отсутствие концентрации внимания, гиперактивность, тревожность с перепадами настроения, обсессивно-компульсивное расстройство, аутизм, а также может проявляться в форме плохой координации движений и повышенной вероятности развития эпилепсии, а также других не-неврологических симптомов, таких как необычное лицо, большие уши, чрезмерное удлинение сустава и гиперфункция яичек, возникающая после полового созревания. Ген вирулентности-FMR1 был успешно клонирован Verkerk с соавторами (1991). Аномальная амплификация (CGG)_n тринуклеотидной повторной последовательности на 5' конце гена и аномальное метилирование соседнего участка островка CpG приводят к завершению транскрипции и трансляции гена FMR1, что приводит к сокращению или удалению кодированного продукта FMRP, т.е. ломкого X-белка задержки умственного развития. Появление нокаутных по FMR1 мышей в 1994 году стало важной вехой в изучении синдрома ломкой X-хромосомы. Bakker с соавторами поместили неомициновый фрагмент в область гена FMR1, тем самым предотвращая экспрессию геном FMRP, чтобы получить мышиную модель синдрома ломкой X-хромосомы. Многие особенности поведения нокаутных по FMR1 мышей очень сходны с таковыми у пациентов с синдромом ломкой X-хромосомы, в особенности, что касается повышения спонтанной активности, снижения способности привыкания при тесте "открытое поле", повышения степени подверженности аудиогенным припадкам и небольшим дефицитом способности к обучению.

Что касается синдрома ломкой X-хромосомы, в настоящее время нет одобренных препаратов для его лечения, в то время как применяемое лечение, такое как специализированное обучение, поведенческая терапия, социальная подготовка и лечение медикаментами, может положительно повлиять на прогнозы пациентов и облегчить вторичные симптомы, но не может эффективно исправить основные проблемы синдрома ломкой X-хромосомы. В настоящее время широко употребляемыми лекарственными средствами являются в основном большие дозы фолиевой кислоты (которая может способствовать улучшению поведения и двигательной активности пациента, качества речи, но не может улучшить умственное развитие и не оказывает действия на взрослых пациентов), антидепрессанты, стимуляторы центральной нервной системы (метилфенидат, декстроамфетамин и т.д., которые эффективны для улучшения дефицита внимания и чрезмерной активности, но имеют много побочных эффектов) и противоманиакальных препаратов (тиоридазин для лечения поведенческих и эмоциональных расстройств).

Синдром ломкой X-хромосомы вызывается мутацией одного гена FMR1. Мутация гена FMR1 препятствует экспрессии белка FMRP, что приводит к делеции FMRP головного мозга. В нормальных условиях белок FMRP может контролировать либо блокировать активированный сигнальный путь mGluR5 в клетках мозга. Когда FMRP отсутствует, сигнал mGluR5 активируется сверх нормы, что вызывает отклонения в связях и поведении нейронов мозга и когнитивные расстройства, связанные с синдромом ломкой X-хромосомы. Аномалии дендритного шипика, вызванные синдромом ломкой X-хромосомы, могут быть вызваны чрезмерной активацией пути mGluR-I, индуцированной делецией FMRP, которая влияет на внутриклеточную мобилизацию Ca²⁺ и синтез белка. При эксперименте было обнаружено, что, когда нокаутные по гену FMR1 мыши, культивировавшие гиппокампальные нейроны, получали mGluRI-ингибитор RHCCS, содержание связанного с микротрубочками белка 1B (MAP1B) было значительно ниже, чем у необработанных КО (нокаутных) мышей, что подтвердило, что ингибитор может препятствовать синтезу белка, индуцированного активацией mGluR-I. Было также отмечено, что дендритный шипик у ингибированной группы КО (нокаутных) мышей был короче, чем в необработанной группе, что указывает на то, что ингибитор может частично изменять морфологическую аномалию дендритного шипика синдрома ломкой X-хромосомы. Это указывает на то, что ингибитор mGluR-I смог частично заменить функцию отрицательной регуляции FMRP, воздействуя таким образом на функцию этих белков. В ряде исследований также продемонстрировано, что специфически ингибируя mGluR5, можно значительно облегчить симптомы пациентов с FXS, обеспечивая полную безопасность и малое количество побочных эффектов. Следовательно, отрицательный аллостерический регуляторный участок mGluR5 считается идеальной лекарственной мишенью для ломкой X-хромосомы, а разработка нового отрицательного аллостерического модулятора mGluR5 на данной основе для лечения таких заболеваний имеет очень важное значение и хорошие перспективы применения.

Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) относится к заболеванию, при котором дискомфорт и/или осложнения вызваны рефлюксом содержимого желудка. В дополнение к эрозивному эзофагиту, пищеводу Барретта и аденокарциноме пищевода он также вызывает хронический кашель, хронический ларингит, бронхиальную астму, эрозию зубов и другие экстразофагеальные проявления. Пекинское и Шанхайское эпидемиологические обследования показали, что распространенность ГЭРБ достигает 5,77%, что серьезно влияет на ежедневную деятельность и качество жизни пациентов. С изменением

стиля жизни и питания заболеваемость ГЭРБ в нашей стране растет с каждым годом.

В настоящее время основным лекарственным средством для клинического лечения ГЭРБ является ингибитор протонной помпы (ИПП), но есть ИПП-устойчивые пациенты, симптомы которых не обязательно связаны с кислотой. Кроме того, он часто вызывает рецидив у пациентов после прекращения приема лекарств, а длительное использование также вызывает у пациентов нежелательные реакции. И большинство других лекарств, таких как ингибиторы рецепторов H₂, прокинетики, регуляторы висцеральной боли, антациды и т.д., эффективны только для пациентов с легкой формой заболевания, что ограничивает их применение в медицинской практике. Традиционные лекарственные средства могут лишь облегчить симптомы в определенной степени и не могут достичь терапевтического эффекта для патогенеза.

Преходящие расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРПС) являются одним из основных патогенезов ГЭРБ. Исследования показали, что около 90% рефлюкса у пациентов с ГЭРБ связано с ПРПС. Глутамат может передавать сенсорную информацию из кишечника в центральную нервную систему, включая блуждающий сигнал, который вызывает ПРПС. Исследования показали, что селективные отрицательные аллостерические модуляторы mGluR5 могут эффективно ингибировать ПРПС, уменьшать количество рефлюкса у пациентов и продлевать интервал рефлюкса. Другие исследования показали, что отрицательные аллостерические модуляторы mGluR5 могут снижать чувствительность к колоректальной боли. И висцеральная гипералгезия играет роль в функциональной изжоге и ИПП-устойчивой ГЭРБ, что указывает на то, что она оказывает определенное влияние на ГЭРБ, особенно на ИПП-устойчивую форму ГЭРБ.

Хотя отрицательный аллостерический модулятор mGluR5 является многообещающим препаратом против рефлюкса для лечения ГЭРБ, используемые в медицинской практике препараты имеют ограниченную эффективность и некоторые побочные реакции. Поэтому необходимо разработать безопасные, эффективные и высокоселективные аллостерические модуляторы mGluR5.

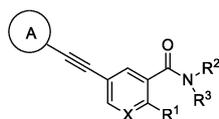
Болезнь Паркинсона (PD), также известная как дрожательный паралич, является вторым основным дегенеративным заболеванием центральной нервной системы после болезни Альцгеймера. Основными клиническими симптомами являются снижение двигательной активности, тремор в состоянии покоя, ригидность мышц, нарушение походки и поз. Широкое использование леводопы привело к более эффективному контролю симптомов болезни Паркинсона, но у большинства пациентов после длительного ее применения (более пяти лет) появляется леводопа-индуцированная дискинезия (LID). Леводопа-индуцированная дискинезия (LID) часто выражается в виде танцевальных движений, дистонии, атетоза или простых повторяющихся непроизвольных движениях. Тяжесть проявления часто связана со степенью дегенеративных поражений дофаминергических нейронов.

При болезни Паркинсона (PD) ввиду того, что ингибирующее действие D₂-рецептора на бледный шар нейронов стриатума ослабляется и активность передачи глутамата непрямым путем значительно повышается, основной целью лечения болезни Паркинсона (PD) является снижение активности непрямого пути, что может быть достигнуто посредством ингибирования нейротрансмиссии глутамата. Блокирование активности рецептора глутамата лекарственным средством может уменьшить внедрение глутаматергических нейронов, блокировать вызванную леводопой аномальную экспрессию интрасстриатного гена и ослабить леводопа-индуцированную дискинезию (LID). mGluR5 в большой мере экспрессируется в проекционных нейронах стриатума, а не в целевом органе вегетативной нервной системы, что является преимуществом по сравнению с неблагоприятным действием традиционных препаратов, действующих непосредственно на систему дофамина.

Исследования также показали, что отрицательные аллостерические модуляторы mGluR5 могут снизить вероятность леводопа-индуцированной дискинезии (LID) у крыс с болезнью Паркинсона PD; и клинические испытанные лекарственные препараты также подтвердили, что отрицательные аллостерические модуляторы mGluR5 обладают хорошей безопасностью, толерантностью и эффективностью против двигательных расстройств.

Соединение формулы I.

Настоящее изобретение представляет собой соединение, согласно приведенной формуле I, или его фармацевтически приемлемую соль



Формула I

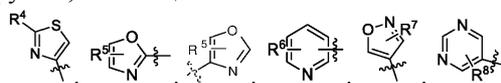
X представляет собой CH или N;

R¹ выбран из следующей группы: водород, галоген, C₁-C₆-алкил, галогензамещенный C₁-C₆-алкил, циано;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, включающей водород, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероарил, при этом каждый гетероарил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; и R² и R³ не являются

одновременно водородом; либо R^2 и R^3 вместе с присоединенным атомом азота образуют группу, представляющую собой замещенное либо незамещенное 5-20-членное гетероспироциклическое кольцо или замещенное либо незамещенное 4-20-членное конденсированное гетероциклическое кольцо; где "замещенное" означает, что один или несколько атомов водорода в группе заменены заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C_1 - C_6 -алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 -алкил, циано, где гетероспироциклическое кольцо или конденсированное гетероциклическое кольцо, каждое независимо, содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота;

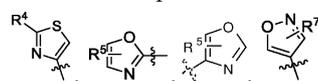
(A) кольцо выбрано из группы, состоящей из



где R^4 представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано; R^5 , R^6 и R^7 каждый представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано; R^8 представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

или (A) кольцо представляет собой незамещенный индазол, незамещенный пиридил, незамещенный тиазол или незамещенный пиримидинил;

И в случаях, когда R^1 является H, (A) кольцо представляет собой

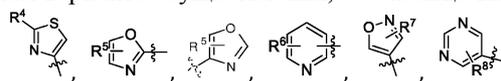


галоген представляет собой F, Cl, Br или I.

В другом предпочтительном варианте осуществления указанные R^2 и R^3 каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного 3-7-членного гетероарила, тогда как каждый гетероарил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; R^2 и R^3 представляют собой водород одновременно;

либо R^2 и R^3 вместе с присоединенным атомом азота образуют группу, выбранную из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-20-членного гетероспироциклического кольца, замещенного или незамещенного 4-20-членного конденсированного гетероциклического кольца; где "замещенное" означает, что один или несколько атомов водорода в группе заменены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано.

В другом предпочтительном варианте осуществления, (A) кольцо выбрано из группы, состоящей из

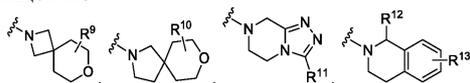


где R^4 представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил, галогензамещенный C_1 - C_6 -алкил, циано; R^5 , R^6 и R^7 каждый представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано; R^8 представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного пирозина; где указанное замещение означает, что атом(ы) водорода заменен(ы) заместителем (заместителями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано;

R^3 является H;

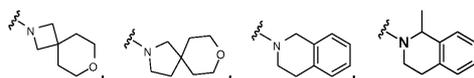
либо R^2 и R^3 вместе с присоединенным N-атомом образуют замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из



где R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} каждый представляет собой 1-4 заместителя при любом прообразе кольца, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 -алкила, галогензамещенного C_1 - C_6 -алкила, циано.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 выбран из H, F, Cl, CH_3 , CN.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного пиридила или замещенных или незамещенных следующих групп:



где указанным замещенным является(-ются) атом(ы) водорода группы замещенные заместителем (заместителями), выбранным(и) из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, C₁-C₆-алкокси, циано.

В другом предпочтительном варианте осуществления A выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного тиазолила; где заместитель определяется, как указано выше.

В другом предпочтительном варианте осуществления R¹ выбран из H, F, Cl, CH₃, CN.

В более предпочтительном варианте осуществления данного изобретения составы основной формулы I данного изобретения являются предпочтительно специфическими следующими составами:

Таблица А

№	Наименование	Структура
ZD001	2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)-N-(4-фторфенил) бензамид	
ZD002	(2-хлор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(7-окса-2-аза-спиро[3.5]нонан-2-ил) метанон	
ZD003	(2-хлор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(8-окса-2-аза-спиро[4.5]дек-2-ил) метанон	
ZD004	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD005	(3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)(3-трифторметил-5,6-дигидро-[1,2,4] триазоло [4,3-а]пирозин-7(8Н)-ил) метанон	
ZD006	5-((1H-индазол-5-ил)этинил)-2-фтор-N-(4-фторфенил) бензамид	
ZD007	(3-((2-метилтиазол-4-ил)фенил)(7-окса-2-аза-спиро[3.5]нонан-2-ил) метанон	
ZD008	(3-((2-метилтиазол-4-ил)фенил)(8-окса-2-аза-спиро[4.5]дек-2-ил) метанон	

ZD009	N-(4-фторфенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD010	N-(4-цианофенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD011	(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил) метанон	
ZD012	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) фенил) метанон	
ZD013	3-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил) бензамид	
ZD014	3-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-фенил)бензамид	
ZD015	3-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(4-(трифторметил) фенил) бензамид	
ZD017	N-(3-фторфенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD019	N-(3-цианофенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD036	2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-2-этинил) бензамид	
ZD037	2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD038	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-3-этинил) бензамид	
ZD039	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-4-этинил) бензамид	
ZD040	N-(4-фторфенил)-2-метил-5-(пиридин-2-этинил) бензамид	
ZD041	N-(4-фторфенил)-2-метил-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD042	2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)-N-(пиридин-3-ил) бензамид	
ZD043	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил) бензамид	
ZD044	N-(4-цианофенил)-2-фтор-5-(пиридин-2-этинил) бензамид	
ZD045	N-(4-цианофенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамид	
ZD046	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-(пиридин-2-этинил) фенил) метанон	
ZD047	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) фенил) метанон	
ZD048	(2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил) метанон	
ZD049	(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил) метанон	
ZD050	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил) никотинамид	
ZD051	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-2-илэтинил) никотинамид	
ZD052	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) пиридин-3-ил) метанон	
ZD053	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) никотинамид	
ZD054	2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) никотинамид	
ZD055	2-фтор-5-(пиридин-2-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил) никотинамид	

ZD056	(3,4- дигидроизохинолин -2(1H)-ил)(2-фтор -5-(пиридин-2-илэтинил) пиридин -3-ил) метанон	
ZD057	2- фтор -5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил)-N- бензоиланилин	
ZD058	2-циано-5-((2- метилтиазол -4- илэтинил)-N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD059	5-((2- метилтиазол -4- илэтинил)-N-(пиридин -3-ил)-2-(трифторметил) бензамид	
ZD060	N-(4-фторфенил)-5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил)-2-(трифторметил) бензамид	
ZD061	2- циано -N-(4-фторфенил)-5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD062	4-((2- метилтиазол -4-ил) этинил)-2-(1,2,3,4- дигидроизохинолин n-2- карбонил)бензонитрил	
ZD063	(3,4- дигидроизохинолин -2(1H)-ил)(5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил)-2-(трифторметил) фенил) метанон	
ZD064	2- фтор -N-(2-фторфенил)-5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD065	2- фтор -N-(3-фторфенил)-5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD066	N-(3,4-дифторфенил)-2- фтор -5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD067	N-(2,4-дифторфенил)-2- фтор -5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD068	N-(4-хлорфенил)-2- фтор -5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD069	2- фтор -5-((2-метилтиазол-4- илэтинил)-N-(4-(трифторметил) фенил) бензамид	
ZD070	2- фтор -N-(4-метоксифенил)-5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD071	2- фтор -5-((2- метилтиазол -4- илэтинил)-N-(пиридин -2-ил) бензамид	
ZD072	2- фтор -5-((2- метилтиазол -4- илэтинил)-N-(пиридин -4-ил) бензамид	
ZD073	2- фтор -N-(6-фторпиридин-3-ил)-5-((2- метилтиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD074	N-(6-хлорпиридин-3-ил)-2- фтор -5-((2- метилтиазол-4-ил) этинил) бензамид	
ZD075	2- фтор -5-((2- метилтиазол-4- илэтинил)-N-(p-метилфенил) бензамид	
ZD076	2- фтор -N-(пиридин -3-ил)-5-(тиазол-4- илэтинил) бензамид	
ZD077	2- фтор -5-((2-фтортиазол-4-ил) этинил)-N-(пиридин-3-ил) бензамид	
ZD078	5-((2-хлортиазол-4- илэтинил)-2- фтор -N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD079	2- фтор -N-(пиридин -3-ил)-5-((2- (трифторметил)тиазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD080	2- фтор -5-((6-метилпиридин-2-ил) этинил)-N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD081	2- фтор -5-((6-фторпиридин-2- ил)этинил)-N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD082	5-((6-хлорпиридин-2-ил)этинил)-2- фтор -N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD083	2- фтор -N-(пиридин -3-ил)-5-((6- (трифторметил) пиридин -2-ил) этинил)	

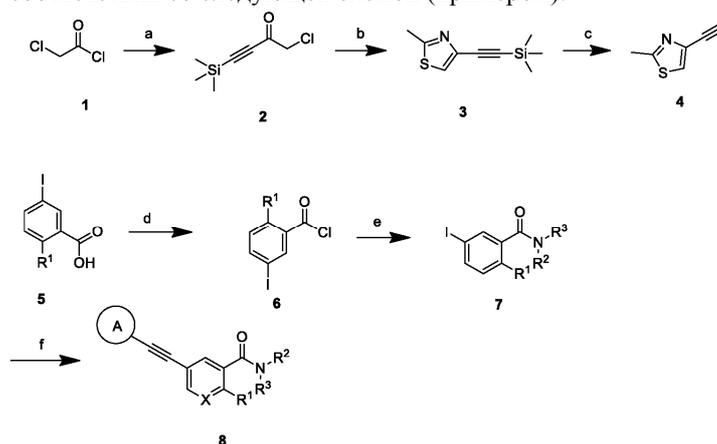
	бензамид	
ZD084	5-((6-цианопиридин-2-ил) этинил)-2- фтор-N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD085	2- фтор-N-(пиридин -3-ил)-5-(пиримидин-5-илэтинил) бензамид	
ZD086	2- фтор-5-((2-метилпиридин-5-ил) этинил)-N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD087	2- фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилпиридин -5-ил) этинил) бензамид	
ZD088	(3,4-дигидроизохинолин -2(1H)-ил)(2-фтор -5-((2- метилпиридин -5-ил) этинил) фенил)метанон	
ZD089	2- фтор-5-((2- метилоксазол -4-илэтинил)-N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD090	2- фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилоксазол -4-ил) этинил) бензамид	
ZD091	(3,4-дигидроизохинолин -2(1H)-ил)(2-фтор -5-((2-метилоксазол-4-ил) этинил) фенил) метанон	
ZD092	(3,4-дигидроизохинолин -2(1H)-ил)(5-((3,5-диметилизоксазол-4-ил) этинил)-2-фторфенил) метанон	
ZD093	5-((3,5-диметилизоксазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(пиридин -3-ил) бензамид	
ZD094	5-((3,5-диметилизоксазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(4-фторфенил) бензамид	

Фармацевтически приемлемые соли.

Настоящее изобретение представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы I, в частности обычную фармацевтически приемлемую соль, образующуюся при взаимодействии соединения формулы I с неорганической или органической кислотой. Например, обычная фармацевтически приемлемая соль может быть получена путем взаимодействия соединения формулы I с неорганической кислотой, включая хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, аминосульфоновую кислоту, фосфорную кислоту и тому подобное, либо с органической кислотой, включая лимонную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, уксусную кислоту, бензолсульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, нафталинсульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, нафталиндисульфоновую кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, малоновую кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, трифторуксусную кислоту, стеариновую кислоту, палмовую кислоту, гидроксималеювую кислоту, фенилуксусную кислоту, бензойную кислоту, салициловую кислоту, глутаминовую кислоту, аскорбиновую кислоту, п-анилинсульфоновую кислоту, 2-ацетоксибензойную кислоту, изетионовую кислоту и т.д.; либо может быть натрием, калиевой солью, солью кальция, солью алюминия или солью аммония, образованной соединением формулы I с неорганическим основанием; либо может представлять собой соль метанамина, соль этиламина или соль этаноламина, образованную соединением формулы I с органическим основанием.

Способ получения соединения формулы I.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ получения соединения формулы I, который осуществляют в соответствии со следующей схемой (примером):



Стадия а: трихлорид алюминия растворяют в органическом растворителе, а затем бис-(триметилсилил)ацетилен, добавляют на ледяной бане соединение 1 и подвергают взаимодействию для получения соединения 2; органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметиловый эфир гликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диоксан, этанол, метанол, этилацетат, дихлорметан или их смесь.

Стадия b: соединение 2 растворяют в органическом растворителе и добавляют тиоацетамид и перемешивают до завершения реакции для получения соединения 3; органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметиловый эфир гликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диоксан, этанол, метанол, этилацетат, дихлорметан или их смесь.

Стадия с: соединение 3 растворяют в органическом растворителе и добавляют сильное основание до завершения реакции для получения соединения 4; органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметиловый эфир гликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диоксан, этанол, метанол, этилацетат, дихлорметан или их смесь; сильным основанием являются NaOH, KOH, этоксид натрия или метоксид натрия.

Стадия d: тионилхлорид добавляют к соединению 5 и нагревают до появления конденсата, получая промежуточное соединение 6; температура нагрева колеблется от 60 до 80°C.

Стадия e: амин растворяют в органическом растворителе и добавляют определенное количество основания. После того как соединение 6 растворяют в органическом растворителе, его на ледяной бане добавляют по каплям к раствору амина с получением промежуточного соединения 7; амин выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного анилина, замещенного или незамещенного пиридинамина, тетрагидроизохинолина, 2-метилтетрагидроизохинолина, 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонана, 8-окса-2-азаспиро[4,5]декана, 3-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина гидрохлорид; органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметиловый эфир гликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диоксан, этанол, метанол, этилацетат, дихлорметан или их смесь; основание представляет собой ацетат натрия, NaOH, KOH, этоксид натрия, метоксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, триэтиламин или диизопропиламин;

Стадия f: промежуточное соединение 7 растворяют в органическом растворителе, добавляют некоторое количество основания и алкинильного субстрата, а затем добавляют йодид меди и дихлорид бис-трифенилфосфин палладия и нагревают до появления конденсата для получения соединения 8; органический растворитель представляет собой тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир, диметилформамид, диметиловый эфир гликоля, диэтиловый эфир этиленгликоля, диоксан, этанол, метанол, этилацетат, дихлорметан или их смесь; и основание представляет собой ацетат натрия, NaOH, KOH, этоксид натрия, метоксид натрия, карбонат натрия, карбонат калия, триэтиламин или диизопропиламин; и температура нагрева колеблется от 80 до 120°C.

Другие соединения могут быть получены аналогичными методами путем выбора различных исходных материалов.

Фармацевтическая композиция и способы применения

Соединения по настоящему изобретению обладают высочайшей активностью отрицательной аллостерической регуляции mGluR5. Следовательно, соединения по настоящему изобретению и различные кристаллические формы, фармацевтически приемлемые неорганические или органические соли, гидраты или сольваты и фармацевтическая композиция, содержащая соединения по настоящему изобретению в качестве основного активного ингредиента, могут быть использованы для лечения, профилактики и облегчения болезней, связанных с отрицательной аллостерической регуляцией mGluR5, таких как заболевания центральной нервной системы и психической системы и т.д.

Фармацевтическая композиция по изобретению включает соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в безопасном и эффективном диапазоне доз и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В этих случаях "безопасная и эффективная доза" означает, что количество соединения является достаточным для значительного улучшения состояния, не вызывая значительных побочных эффектов. Как правило, фармацевтическая композиция содержит 1-3000 мг (активная доза 3-30 мг/кг) соединения по изобретению на дозу, предпочтительно 10-2000 мг соединения по изобретению на дозу. Предпочтительно "доза" представляет собой капсулу или таблетку.

"Фармацевтически приемлемый носитель" означает один или несколько совместимых твердых или жидких наполнителей или желатиновых материалов, которые пригодны для использования человеком, и должны иметь достаточную чистоту и достаточно низкую токсичность. "Совместимость" означает, что каждый компонент композиции может смешиваться с соединениями по настоящему изобретению и друг с другом без значительного снижения эффективности соединений. Некоторые примеры фармацевтически приемлемых носителей включают целлюлозу и ее производные (такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза натрия, ацетат целлюлозы и т.д.), желатин, тальк, твердые лубриканты (такие как стеариновая кислота, стеарат магния), сульфат кальция, растительные масла (такие как соевое масло, кунжутное масло, арахисовое масло, оливковое масло и т.д.), полиолы (такие как пропиленгликоль, глицерин, маннит, сорбит и т.д.), эмульгаторы (такие как Tween®), смачивающие агенты (такие как доде-

цилсульфат натрия), красители, ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, консерванты, вода без пирогена и т.д.

Специального ограничения способа применения соединений или фармацевтических композиций по настоящему изобретению не существует, а типичные способы применения включают (но не ограничиваются ими): пероральное, внутрипухоловое, ректальное, парентеральное (внутривенное, внутримышечное или подкожное) и местное применение (введение).

Твердые лекарственные формы для перорального применения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В этих твердых лекарственных формах активные соединения смешиваются с по меньшей мере одним обычным инертным эксципиентом (или носителем), таким как цитрат натрия или СаНРО₄, или смешиваются с любым из следующих компонентов: (a) наполнители или совместители, например крахмал, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующие вещества, например гидроксиметилцеллюлоза, альгинат, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; (c) увлажнители, такие как глицерин; (d) разрыхлители, такие как агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые составные силикаты и карбонат натрия; (e) вещества, замедляющие растворение, такие как парафин; (f) ускорители абсорбции, например соединения четвертичного аммония; (g) смачивающие агенты, такие как цетиловый спирт и глицерилмоностеарат; (h) адсорбенты, например каолин; и (i) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердый полиэтиленгликоль, лаурилсульфат натрия или их смесь. В капсулах, таблетках и пилюлях лекарственные формы могут также содержать буферные агенты.

Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с использованием материалов покрытия и оболочки, таких как кишечнорастворимые покрытия, и любые другие материалы, известные в данной области. Они могут содержать контрастные агенты. Высвобождение активных соединений или соединений в композициях может происходить замедленным образом заданными дозами в определенном участке желудочно-кишечного тракта. Примеры компонентов покрытия включают полимеры и воски. При необходимости активные соединения и один или несколько вышеуказанных эксципиентов могут образовывать микрокапсулы.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы или настойки. В дополнение к активному соединению жидкая лекарственная форма может содержать любой обычный инертный разбавитель, известный в данной области, такой как вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, например этанол, изопропанол, этилкарбонат, этилацетат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид, а также масло, в частности хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло или их комбинацию.

Помимо этих инертных разбавителей композиция может также содержать добавки, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

В дополнение к активному соединению суспензия может содержать суспендирующий агент, например этоксилированный изооктадеканол, полиоксиэтиленсорбит и сложный эфир сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метоксид алюминия и агар или их комбинацию.

Композиции для парентеральной инъекции могут содержать физиологически приемлемые стерильные водные или безводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки, которые могут быть повторно растворены в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций. Подходящие водные и неводные носители, разбавители, растворители или эксципиенты включают воду, этанол, полиолы и любые подходящие их смеси.

Дозированные формы для местного применения соединений по изобретению включают мази, порошки, пластыри, аэрозоли и средства для ингаляций. Активный ингредиент при необходимости смешивают с физиологически приемлемым носителем и любым консервантом, буфером или пропеллентом в стерильных условиях.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с любым другим фармацевтически приемлемым соединением.

При использовании фармацевтической композиции безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению применяется к млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в лечении, где применяемая доза представляет собой фармацевтически эффективную дозу. Для человека весом 60 кг суточная доза обычно составляет 1-2000 мг, предпочтительно 6-600 мг. Конечно, конкретная доза также должна зависеть от различных факторов, таких как способ приема, состояние здоровья пациента, которые хорошо известны в рамках квалификации опытного врача.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано со ссылкой на конкретные примеры. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстрации изобретения, но не для ограничения объема изобретения. Экспериментальные методы без каких-либо конкретных условий, описанных в следующих примерах, как правило, выполняются в соответствии с обычными условиями или в соответствии с инструкциями производителя. Если не указано иное, части и процентное содержание рассчитываются исходя из веса. Исходные материалы, используемые в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными без специального описания.

Пример 1. Получение 2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)-N-(4-фторфенил)бензамида (ZD001).

1.1. Синтез 2-фтор-5-йодбензоилхлорида.

500 мл 2-фтор-5-йодбензойной кислоты помещали в колбу грушевидной формы на 50 мл, затем добавляли 3 мл тионилхлорида и нагревали при 77°C в течение 2 ч. Реакцию контролировали тонкослойной хроматографией (ТСХ). По завершении реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и сушили с помощью ротационного выпаривания для удаления тионилхлорида с получением 524 мг 2-фтор-5-йодбензоилхлорида в виде бесцветной жидкости.

1.2. Синтез 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-йодбензамида.

200 мг 4-фторанилина растворяли в 5 мл этилацетата и добавляли 260 мл триэтиламина. Затем добавляли по каплям 2-фтор-5-йодбензоилхлорид в этилацетате при охлаждении льдом, реакция завершалась через 1,5 ч. Для разбавления добавляли 10 мл этилацетата, а для экстрагирования добавляли 20 мл воды. Смесь экстрагировали этилацетатом трижды, один раз промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и сушили с помощью ротационного выпаривания с получением 620 мг 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-йодбензамида в виде светло-желтого твердого вещества.

1.3. Синтез конечного продукта ZD001.

625 мг 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-йодбензамида растворяли в толуоле, добавляли 1,5 экв. 2-этинилпиридина и 2,2 экв. триэтиламина, а затем 0,2 экв. йодистой меди, 0,2 экв. бис-(трифенилфосфин)палладий дихлорида. Смесь нагревали и перемешивали при 100°C в течение 6 ч в инертной атмосфере. Реакционную жидкость сушили путем ротационного выпаривания и очищали с получением 460 мг ZD001 в виде желтовато-коричневого твердого вещества, выход 79%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 10.61 (s, 1H), 8.62 (d, J=4.1 Гц, 1H), 7.95-7.80 (m, 3H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, J=7.8 Гц, 2H), 7.51-7.41 (m, 2H), 7.22 (t, J=8.9 Гц, 2H). LRMS (EI) m/z 335(M+).

Пример 2. Получение (2-хлор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(7-окса-2-аза-спиро[3,5]нонан-2-ил)метанона (ZD002).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-хлор-5-йодбензойной кислотой, а 4-фторанилин заменяли 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонаном, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD002, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.62 (m, J=4.9, 1.8, 0.9 Гц, 1H), 7.70 (m, J=7.7, 1.8 Гц, 1H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.54-7.50 (m, 2H), 7.40 (dd, J=8.1, 0.7 Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.65-3.49 (m, 4H), 1.89-1.70 (m, 4H). LRMS (EI) m/z 367(M+).

Пример 3. Получение (2-хлор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(8-окса-2-аза-спиро[4,5]дек-2-ил)метанона (ZD003).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-хлор-5-йодбензойной кислотой, а 4-фторанилин заменяли 8-окса-2-азаспиро[4,5]деканом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD003, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.63 (d, J=4.1 Гц, 1H), 7.70 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.28 (d, J=7.5 Гц, 1H), 3.83-3.65 (m, 4H), 3.44 (dd, J=104.9, 12.7 Гц, 2H), 1.87 (dt, J=27.5, 7.2 Гц, 3H), 1.64 (t, J=5.3 Гц, 2H), 1.60-1.48 (m, 3H). LRMS (EI) m/z 381(M+).

Пример 4. Получение 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD004).

2-Этинилпиридина заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD004, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.34 (dd, J=7.5, 2.1 Гц, 1H), 7.68 (dd, J=5.4, 3.1 Гц, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.18 (dd, J=11.7, 8.6 Гц, 1H), 7.08 (t, J=8.6 Гц, 2H), 2.75 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 355(M+).

Пример 5. Получение 2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-2-этинил)бензамида (ZD036).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-хлор-5-йодбензойной кислотой, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD036, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.3 Гц, 4H), 7.45 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.08 (t, J=8.3 Гц, 2H). LRMS (EI) m/z 351(M+).

Пример 6. Получение 2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD037).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-хлор-5-йодбензойную кислоту и 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD037, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (d, J=1.7 Гц, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.67 (dt, J=15.5, 5.2 Гц, 2H), 7.21 (t, J=8.9 Гц, 2H), 2.68 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 371(M+)

Пример 7. Получение 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-3-этинил)бензамида (ZD038).

2-Этинилпиридин заменяли 3-этинилпиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD038, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 9.28 - 8.51 (s, 1H), 8.47-8.30 (m, 2H), 7.85 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.73-7.55 (m, 3H), 7.53-7.32 (m, 1H), 7.21 (dd, J=11.7, 8.6 Гц, 1H), 7.08 (t, J=8.6 Гц, 2H). LRMS (EI) m/z 335(M+).

Пример 8. Получение 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-4-этинил)бензамида (ZD039).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинилпиридином, в то время как остальные исходные вещества, реа-

генты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD039, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.44-8.34 (m, 3H), 7.93-7.79 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.6, 4.6$ Гц, 3H), 7.24-7.18 (m, 1H), 7.09 (t, $J=8.5$ Гц, 3H). LRMS (EI) m/z 335(M+).

Пример 9. Получение N-(4-фторфенил)-2-метил-5-(пиридин-2-этинил)бензамида (ZD040).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-метил-5-йодбензойной кислотой, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD040, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.57 (d, $J=4.3$ Гц, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73-7.57 (m, 4H), 7.49 (td, $J=6.7, 3.2$ Гц, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.02 (t, $J=8.6$ Гц, 2H), 2.47 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 331(M+).

Пример 10. Получение N-(4-фторфенил)-2-метил-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD041).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-метил-5-йодбензойной кислотой и 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD041, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 (dd, $J=8.5, 4.7$ Гц, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.24 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.05 (t, $J=8.5$ Гц, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 351 (M+).

Пример 11. Синтез 2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD042).

4-Фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD042, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J=13.1$ Гц, 2H), 8.65-8.59 (m, 1H), 8.41 (d, $J=3.5$ Гц, 1H), 8.31 (dd, $J=7.4, 2.2$ Гц, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.53 (dt, $J=7.8, 1.0$ Гц, 1H), 7.35 (dd, $J=8.3, 4.7$ Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=11.5, 8.6$ Hz, 1H). LRMS (EI) m/z 318(M+).

Пример 12. Синтез 2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD043).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD043, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, $J=13.8$ Гц, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.27 (dd, $J=7.4, 2.2$ Гц, 1H), 7.67 (ddd, $J=8.4, 4.9, 2.3$ Гц, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.17 (dd, $J=11.6, 8.6$ Гц, 1H), 2.73 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 338(M+).

Пример 13. Получение N-(4-цианофенил)-2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)бензамида (ZD044).

4-Фторанилин заменяли на 4-цианоанилин, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD044, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J=14.4$ Гц, 1H), 8.35 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.82 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.75 (s, 2H), 7.67 (d, $J=8.6$ Гц, 2H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.39-7.27 (m, 1H), 7.21 (dd, $J=11.6, 8.5$ Гц, 1H). LRMS (EI) m/z 342(M+).

Пример 14. Получение N-(4-цианофенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD045).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли на 4-цианоанилин, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD045, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO) δ 10.95 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.9-7.88 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82-7.77 (t, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.68 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 362(M+).

Пример 15. Получение (3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-(пиридин-2-ил)этинил)фенил)метанона (ZD046).

4-Фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохиолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD046, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.14 (dd, $J=11.5, 6.5$ Гц, 2H), 4.72 (d, $J=170.6$ Гц, 2H), 3.58 (t, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.93 (dt, $J=42.1, 5.6$ Гц, 2H). LRMS (EI) m/z 357(M+).

Пример 16. Получение (3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)метанона (ZD047).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохиолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD047, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.62-7.56 (m, 2H), 7.36 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.12 (t, $J=9.0$ Гц, 2H), 4.71 (d, $J=171.9$ Гц, 2H), 3.57 (t, $J=5.8$ Гц, 2H), 2.92 (d, $J=43.6$ Гц, 2H), 2.73 (d, $J=3.6$ Гц, 3H). LRMS (EI) m/z 377(M+).

Пример 17. Получение (2-фтор-5-(пиридин-2-ил)этинил)фенил(1-метил-3,4-дигидроизохиолин-2(1H)-ил)метанона (ZD048).

4-Фторанилин заменяли 1-метил-3,4-дигидроизохиолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD048, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J=4.7$ Гц, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.51 (d, $J=7.8$ Гц, 1H),

7.25-7.23 (m, 1H), 7.23-7.09 (m, 5H), 5.81 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.72-3.42 (m, 2H), 2.73 (d, J=16.0 Гц, 2H), 1.60 (d, J=6.8 Гц, 3H). LRMS (EI) m/z 371(M+).

Пример 18. Получение (2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанола (ZD049).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 1-метил-3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD049, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.62-7.55 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.18 (ddd, J=11.5, 9.2, 5.7 Гц, 3H), 7.11 (dd, J=11.8, 5.7 Гц, 2H), 5.80 (d, J=6.7 Гц, 1H), 3.54 (dd, J=50.6, 6.1 Гц, 2H), 3.34-2.81 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.59 (d, J=6.8 Гц, 3H). LRMS (EI) m/z 391(M+).

Пример 19. Синтез 2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)никотинамида (ZD050).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-фтор-5-йодпиколиновую кислоту, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD050, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.699 (s, 1H), 2.501 (s, 3H), 8.869 (1H, d), 8.894 (d, 1H), 8.402 (ddd, 1H), 7.476 (ddd, 1H), 7.316 (ddd, 1H), 8.404 (ddd, 1H). LRMS (EI) m/z 339(M+).

Пример 20. Получение 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-2-ил)этинил)никотинамида (ZD051).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-фтор-5-йодпиколиновой кислотой, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD051, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.719 (1H, d), 8.813 (1H, d), 7.743 (1H, ddd), 7.743 (1H, ddd), 7.017 (1H, ddd), 7.017 (1H, ddd), 7.492 (1H, ddd), 8.729 (1H, ddd), 7.848 (1H, ddd), 7.221 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 336(M+).

Пример 21. Получение (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метанола (ZD052).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-фтор-5-йодпиколиновую кислоту, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD052, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.264 (1H), 2.455 (s, 3H), 8.688 (1H, d), 8.758 (1H, d), 4.354 (1H, d), 4.467 (1H, d), 3.658 (1H, ddd), 3.359 (1H, ddd), 2.926 (1H, ddd), 3.020 (1H, ddd), 6.866 (1H, ddd), 7.240 (1H, ddd), 7.041 (1H, ddd), 7.168 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 378(M+).

Пример 22. Получение 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)никотинамида (ZD053).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-фтор-5-йодпиколиновую кислоту, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD053, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.265 (s, 1H), 2.454 (s, 3H), 8.690 (1H, d), 8.766 (1H, d), 7.743 (1H, ddd), 7.743 (1H, ddd), 7.017 (1H, ddd), 7.017 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 356(M+).

Пример 23. Получение 2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)никотинамида (ZD054).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-хлор-5-йодпиколиновой кислотой, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD054, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.690 (1H, d), 8.703 (1H, d), 7.744 (1H, ddd), 7.744 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd), 7.284 (s, 1H), 2.408 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 373(M+).

Пример 24. Синтез 2-фтор-5-(пиридин-2-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)никотинамида (ZD055).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-фтор-5-йодпиколиновую кислоту, 4-фторанилин заменяли на 3-аминопиридин, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD055, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.719 (1H, d), 8.813 (1H, d), 8.402 (1H, ddd), 7.476 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 7.492 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 8.729 (1H, ddd), 7.848 (1H, ddd), 7.221 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 319(M+).

Пример 25. Получение (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-(пиридин-2-ил)этинил)пиридин-3-ил)метанола (ZD056).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-фтор-5-йодпиколиновую кислоту, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD056, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.718 (1H, d), 8.807 (1H, d), 4.356 (1H, d), 4.468 (1H, d), 3.659 (1H, ddd), 3.359 (1H, ddd), 2.926 (1H, ddd), 3.020 (1H, ddd), 6.866 (1H, ddd), 7.492 (1H, ddd), 7.240 (1H, ddd), 7.041 (1H, ddd), 8.729 (1H, ddd), 7.848 (1H, ddd), 7.168 (1H, ddd), 7.221 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 358(M+).

Пример 26. Получение 2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-бензоиланилина (ZD057).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли анилином, в то

время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD057, выход 80%, $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.503 (1H, dd), 7.857 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 7.481 (1H, dddd), 7.481 (1H, dddd), 7.272 (1H, dddd), 7.272 (1H, dddd), 7.069 (1H, tt). LRMS (EI) m/z 337(M+).

Пример 27. Синтез 2-циано-5-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD058).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-циано-5-йодпиколиновую кислоту, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD058, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.411 (s, 1H), 2.554 (s, 3H), 8.561 (1H, dd), 7.793 (1H, dd), 8.051 (1H, dd), 8.404 (1H, ddd), 7.455 (1H, ddd), 7.317 (1H, ddd), 8.405 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 345(M+).

Пример 28. Синтез 5-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензамида (ZD059).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-трифторметил-5-йодпиколиновой кислотой, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD059, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.461 (s, 1H), 2.478 (s, 3H), 8.585 (1H, dd), 7.899 (1H, dd), 7.781 (1H, dd), 8.404 (1H, ddd), 7.455 (1H, ddd), 7.317 (1H, ddd), 8.405 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 388(M+).

Пример 29. Получение N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-2-(трифторметил)бензамида (ZD060).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-трифторметил-5-йодпиколиновой кислотой, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD060, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.461 (s, 1H), 2.478 (s, 3H), 8.585 (1H, dd), 7.899 (1H, dd), 7.781 (1H, dd), 7.745 (1H, ddd), 7.746 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 405(M+).

Пример 30. Получение 2-циано-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD061)

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-циано-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-циано-5-йодпиколиновую кислоту, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD061, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.379 (s, 1H), 8.556 (1H, dd), 7.794 (1H, dd), 8.044 (1H, dd), 7.745 (1H, ddd), 7.745 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 362(M+).

Пример 31. Получение 4-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-2-(1,2,3,4-дигидроизохинолин-2-карбонил)бензонитрила (ZD062).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 2-циано-5-йодпиколиновую кислоту, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD062, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.410 (s, 1H), 2.554 (s, 3H), 8.544 (1H, dd), 7.790 (1H, dd), 8.046 (1H, dd), 4.330 (1H, d), 4.474 (1H, d), 3.665 (1H, ddd), 3.375 (1H, ddd), 2.928 (1H, ddd), 3.023 (1H, ddd), 6.867 (1H, ddd), 7.240 (1H, ddd), 7.042 (1H, ddd), 7.168 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 384(M+).

Пример 32. Получение (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-2-(трифторметил)фенил)метанона (ZD063).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 2-трифторметил-5-йодпиколиновой кислотой, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD063, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.459 (s, 1H), 2.477 (s, 3H), 8.567 (1H, dd), 7.896 (1H, dd), 7.779 (1H, dd), 4.325 (1H, d), 4.467 (1H, d), 3.663 (1H, ddd), 3.374 (1H, ddd), 2.928 (1H, ddd), 3.023 (1H, ddd), 6.867 (1H, ddd), 7.240 (1H, ddd), 7.042 (1H, ddd), 7.168 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 427(M+).

Пример 33. Получение 2-фтор-N-(2-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD064).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли на 2-фторанилин, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD064, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.504 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 8.107 (1H, ddd), 7.025 (1H, ddd), 7.235 (1H, ddd), 7.035 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 355(M+).

Пример 34. Получение 2-фтор-N-(3-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD065).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли на 3-фторанилин, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD065, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H),

8.503 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 7.722 (1H, ddd), 7.533 (1H, ddd), 7.335 (1H, ddd), 7.013 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 355(M+).

Пример 35. Получение N-(3,4-дифторфенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD066).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 3,4-дифторанилином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD066, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.504 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 7.725 (1H, dd), 7.278 (1H, dd), 7.299 (1H, dd). LRMS (EI) m/z 373(M+).

Пример 36. Получение N-(2,4-дифторфенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD067).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 2,4-дифторанилином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD067, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.566 (s, 1H), 2.523 (s, 3H), 7.887 (1H, dd), 7.988 (1H, dd), 7.516 (1H, dd), 7.538 (1H, dd), 7.397 (1H, dd), 6.877 (1H, dd). LRMS (EI) m/z 373(M+).

Пример 37. Получение N-(4-хлорфенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил) бензамида (ZD068).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 4-хлоранилином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD068, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.417 (1H, ddd), 7.417 (1H, ddd), 7.750 (1H, ddd), 7.750 (1H, ddd), 8.503 (1H, dd), 7.392 (1H, dd), 7.903 (1H, dd), 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 372(M+).

Пример 38. Получение 2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)фенил)-бензамида (ZD069).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 4-трифторметиланилом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD069, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.503 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 7.251 (1H, ddd), 7.251 (1H, ddd), 7.573 (1H, ddd), 7.573 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 405(M+).

Пример 39. Получение 2-фтор-N-(4-метоксифенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD070).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 4-метоксианилом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD070, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.503 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 7.277 (1H, ddd), 7.277 (1H, ddd), 6.636 (1H, ddd), 6.636 (1H, ddd), 3.760 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 367(M+).

Пример 40. Получение 2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-2-ил)бензамида (ZD071).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 2-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD071, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.265 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.507 (1H, dd), 7.859 (1H, dd), 7.402 (1H, dd), 7.661 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 7.755 (1H, ddd), 7.106 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 338(M+).

Пример 41. Получение 2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-4-ил)бензамида (ZD072).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 4-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD072, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.505 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 7.971 (1H, ddd), 7.971 (1H, ddd), 8.501 (1H, ddd), 8.500 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 338(M+).

Пример 42. Получение 2-фтор-N-(6-фторпиридин-3-ил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD073).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 6-фтор-3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD073, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.504 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.400 (1H, dd), 7.805 (1H, dd), 7.410 (1H, dd), 7.284 (1H, dd). LRMS (EI) m/z 356(M+).

Пример 43. Получение N-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD074).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 6-хлор-3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD074, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.303 (1H, dd), 7.929 (1H, dd), 7.423 (1H, dd), 8.504 (1H, dd), 7.391 (1H, dd), 7.902 (1H, dd), 7.264 (s, 1H), 2.406 (s,

3H). LRMS (EI) m/z 373(M+).

Пример 44. Получение 2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(п-метилфенил)бензамида (ZD075).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 6-метил-3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD075, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.264 (s, 1H), 2.406 (s, 3H), 8.503 (1H, dd), 7.857 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 7.186 (1H, ddd), 7.187 (1H, ddd), 7.079 (1H, ddd), 7.079 (1H, ddd), 2.210 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 351(M+).

Пример 45. Получение 2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-(тиазол-4-илэтинил)бензамида (ZD076).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD076, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 8.388 (1H, d), 7.214 (1H, d), 8.514 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.411 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 324(M+).

Пример 46. Получение 2-фтор-5-((2-фтортиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD077).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-фтортиазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD077, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.139 (s, 1H), 8.503 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.401 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 342(M+).

Пример 47. Получение 5-((2-хлортиазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD078).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-хлортиазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD078, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.174 (s, 1H), 8.505 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.403 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 359(M+).

Пример 48. Получение 2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-((2-(трифторметил)тиазол-4-ил)этинил)-бензамида (ZD079).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-трифторметилтиазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD079, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.236 (s, 1H), 8.515 (1H, dd), 7.858 (1H, dd), 7.412 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 392(M+).

Пример 49. Получение 2-фтор-5-((6-метилпиридин-2-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD080).

2-Этинилпиридин заменяли 2-этинил-6-метилпиридином, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD080, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.567 (1H, dd), 8.587 (1H, dd), 7.954 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 7.294 (1H, dd), 7.653 (1H, dd), 7.008 (1H, dd), 2.565 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 332(M+).

Пример 50. Получение 2-фтор-5-((6-фторпиридин-2-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD081).

2-Этинилпиридин заменяли 2-этинил-6-фторпиридином, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD081, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.660 (1H, dd), 7.723 (1H, dd), 7.396 (1H, dd), 8.605 (1H, dd), 7.784 (1H, dd), 7.571 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 336(M+).

Пример 51. Получение 5-((6-хлорпиридин-2-ил)этинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD082).

2-Этинилпиридин заменяли 2-этинил-6-хлорпиридином, 4-фторанилин заменяли на 3-аминопиридин, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD082, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.455 (1H, dd), 7.718 (1H, dd), 7.426 (1H, dd), 8.604 (1H, dd), 7.780 (1H, dd), 7.572 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd). LRMS (EI) m/z 353(M+).

Пример 52. Получение 2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-((6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)бензамида (ZD083).

2-Этинилпиридин заменяли 2-этинил-6-трифторметилпиридином, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD083, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.572 (1H, dd), 8.615 (1H, dd), 7.961 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 7.331 (1H, dd), 7.916 (1H, dd), 7.346 (1H, dd). LRMS (EI) m/z 386(M+).

Пример 53. Получение 5-((6-цианопиридин-2-илэтинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамида

(ZD084).

2-Этинилпиридин заменяли 2-этинил-6-цианопиридином, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD084, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.575 (1H, dd), 8.647 (1H, dd), 7.783 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 7.507 (1H, dd), 7.892 (1H, dd), 7.780 (1H, dd). LRMS (EI) m/z 343(M+).

Пример 54. Получение 2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-(пиримидин-5-илэтинил)бензамида (ZD085).

2-Этинилпиридин заменяли 5-этинилпиримидином, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD085, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.645 (1H, dd), 8.552 (1H, dd), 7.859 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 9.058 (1H, dd), 8.767 (1H, dd), 8.849 (1H, dd). LRMS (EI) m/z 319(M+).

Пример 55. Получение 2-фтор-5-((2-метилпиримидин-5-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD086).

2-Этинилпиридин заменяли 2-метил-5-этинилпиримидином, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD086, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.640 (1H, dd), 8.552 (1H, dd), 7.859 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 8.751 (1H, d), 8.726 (1H, d), 2.603 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 333(M+).

Пример 56. Получение 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилпиримидин-5-ил)этинил)бензамида (ZD087).

2-Этинилпиридин заменяли 2-метил-5-этинилпиримидином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD087, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.640 (1H, dd), 8.552 (1H, dd), 7.859 (1H, dd), 7.741 (1H, ddd), 7.741 (1H, ddd), 7.017 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd), 8.751 (1H, d), 8.726 (1H, d), 2.603 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 350(M+).

Пример 57. Получение (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилпиримидин-5-ил)этинил)фенил)метанона (ZD088).

2-Этинилпиридин заменяли 2-метил-5-этинилпиримидином, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD088, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.614 (1H, dd), 8.513 (1H, dd), 7.856 (1H, dd), 4.270 (1H, d), 4.461 (1H, d), 3.652 (1H, ddd), 3.376 (1H, ddd), 2.927 (1H, ddd), 3.020 (1H, ddd), 6.867 (1H, ddd), 7.240 (1H, ddd), 7.042 (1H, ddd), 8.751 (1H, d), 8.727 (1H, d), 7.168 (1H, ddd), 2.603 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 372(M+).

Пример 58. Получение 2-фтор-5-((2-метилоксазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD089).

2-Этинилпиридин заменяли 2-метил-4-этинилксазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD089, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.392 (1H, dd), 8.492 (1H, dd), 7.892 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 7.383 (s, 1H), 2.547 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 322(M+).

Пример 59. Получение 2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилоксазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD090).

2-Этинилпиридин заменяли 2-метил-4-этинилксазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD090, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.393 (1H, dd), 8.492 (1H, dd), 7.892 (1H, dd), 7.741 (1H, ddd), 7.741 (1H, ddd), 7.017 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd), 7.383 (s, 1H), 2.547 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 339(M+).

Пример 60. Получение (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилоксазол-4-ил)этинил)фенил)метанона (ZD091).

2-Этинилпиридин заменяли 2-метил-4-этинилксазолом, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD091, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.390 (1H, dd), 8.481 (1H, dd), 7.847 (1H, dd), 4.269 (1H, d), 4.460 (1H, d), 3.651 (1H, ddd), 3.353 (1H, ddd), 2.927 (1H, ddd), 3.034 (1H, ddd), 6.867 (1H, ddd), 7.240 (1H, ddd), 7.042 (1H, ddd), 7.382 (1H), 7.168 (1H, ddd), 2.547 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 361(M+).

Пример 61. Получение (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(5-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)этинил)-2-фторфенил)метанона (ZD092).

2-Этинилпиридин заменяли 3,5-диметил-4-этинилксазолом, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD092, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.380 (1H, dd), 8.483 (1H, dd), 7.895 (1H, dd), 4.269 (1H, d), 4.460 (1H, d), 3.652 (1H, ddd), 3.375 (1H, ddd),

2.927 (1H, ddd), 3.020 (1H, ddd), 6.867 (1H, ddd), 7.240 (1H, ddd), 7.042 (1H, ddd), 7.168 (1H, ddd), 2.546 (s, 3H), 2.234 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 375(M+).

Пример 62. Получение 5-((3,5-диметилизоксазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD093).

2-Этинилпиридин заменяли 3,5-диметил-4-этинилизоксазолом, 4-фторанилин заменяли 3-аминопиридином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD093, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.382 (1H, dd), 8.495 (1H, dd), 7.899 (1H, dd), 8.402 (1H, ddd), 7.474 (1H, ddd), 7.315 (1H, ddd), 8.404 (1H, ddd), 2.546 (s, 3H), 2.234 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 336(M+).

Пример 63. Получение 5-((3,5-диметилизоксазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(4-фторфенил)бензамида (ZD094).

2-Этинилпиридин заменяли 3,5-диметил-4-этинилизоксазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD094, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.383 (1H, dd), 8.494 (1H, dd), 7.899 (1H, dd, J=8.455), 7.741 (1H, ddd), 7.741 (1H, ddd), 7.017 (1H, ddd), 7.018 (1H, ddd), 2.546 (s, 3H), 2.234 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 353(M+).

Пример 64. Получение N-(4-фторфенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD009).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как и в примере 1, с получением продукта ZD009, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, DMSO) δ 10.41 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02-7.95 (m, 2H), 7.79 (m, J=10.9, 8.1, 6.4 Hz, 3H), 7.61 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J=12.3, 5.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 336(M+).

Пример 65. Получение (3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)-метанона (ZD012).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 3-йодбензойную кислоту, 4-фторанилин заменяли 3,4-дигидроизохинолином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD012, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.61 (m, J=4.0, 1.6 Гц, 2H), 7.42 (d, J=6.8 Гц, 2H), 7.38 (d, J=3.2 Гц, 1H), 7.24-7.12 (m, 4H), 4.74 (d, J=123.5 Гц, 2H), 3.81 (d, J=140.1 Гц, 2H), 2.93 (d, J=36.6 Гц, 2H), 2.74 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 358(M+).

Пример 66. Получение 3-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамида (ZD013).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 3-йодбензойную кислоту, 4-фторанилин заменяли на 3-аминопиридин, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD013, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.33 (d, J=4.0 Гц, 1H), 8.21 (d, J=11.1 Гц, 2H), 8.02 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.63 (t, J=7.7 Гц, 1H), 7.41 (dd, J=8.2, 4.7 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 319(M+).

Пример 67. Получение 3-((2-метилтиазол-4-илэтинил)-N-фенил)бензамида (ZZD014).

2-Этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, 2-фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 3-йодбензойную кислоту, 4-фторанилин заменяли анилином, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такие же, как в примере 1, с получением продукта ZD014, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, DMSO) δ 10.36 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (dd, J=5.3, 4.2 Гц, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.78 (dd, J=12.4, 4.4 Гц, 3H), 7.61 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.36 (t, J=7.9 Гц, 2H), 7.12 (t, J=7.4 Гц, 1H), 2.72-2.65 (m, 3H). LRMS (EI) m/z 318(M+).

Пример 68. Получение (3-(2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил(3-трифторметил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)метанон (ZD005).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, 4-фторанилин заменяли 3-трифторметил-5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD005, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, CDCl₃) δ 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (d, J=5.6 Гц, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.74 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 418(M+).

Пример 69. Получение 5-((1H-индазол-5-ил)этинил)-2-фтор-N-(4-фторфенил)бензамида (ZD006).

2-Этинилпиридин заменяли 5-этинил-1H-индазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD006, выход 80%. ¹H NMR (400 МГц, DMSO) δ 13.31 (s, 1H), 10.58 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (dd, J=6.7, 2.2 Гц, 1H), 7.79-7.72 (t, 3H), 7.60 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.53-7.48 (t, 1H), 7.47-7.40 (t, 1H), 7.21 (dd, J=12.2, 5.6 Гц, 2H). LRMS (EI) m/z 374(M+).

Пример 70. Получение (3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)(7-окса-2-азаспиро[3,5]нонан-2-ил)метанона (ZD007).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, 4-фторанилин заменяли 7-окса-2-азаспиро[3,5]нонаном, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как ос-

тальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD007, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO) δ 7.95 (s, 1H), 7.77 (s, 2H), 7.52 (t, J=7.7 Гц, 2H), 4.08 (s, 4H), 3.79 (t, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.71 (s, 4H). LRMS (EI) m/z 353(M+).

Пример 71. Получение (3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)(8-окса-2-азаспиро[4,5]дец-2-ил)метанона (ZD008).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, 4-фторанилин заменяли 8-окса-2-азаспиро[4,5]деканом, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD008, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.65 (s, 1H), 7.60 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.39 (m, J=7.2, 4.2 Гц, 2H), 3.80-3.61 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 1.69-1.43 (m, 6H). LRMS (EI) m/z 367(M+).

Пример 72. Получение N-(4-цианофенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD010).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, 4-фторанилин заменяли 4-цианоанилином, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD010, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO) δ 10.74 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (t, J=9.4 Гц, 4H), 7.82 (dd, J=15.8, 8.2 Гц, 3H), 7.61 (dd, J=20.0, 12.4 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 344(M+).

Пример 73. Получение (1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)метанона (ZD011).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, 4-фторанилин заменяли 1-метил-3,4-дигидроизохинолином, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD011, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 7.64-7.53 (m, 2H), 7.39 (d, J=7.5 Гц, 3H), 7.24-7.06 (m, 4H), 5.77 (d, J=6.0 Гц, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.53 - 2.90 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.70-1.53 (m, 3H). LRMS (EI) m/z 373 (M+).

Пример 74. Синтез 3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамида (ZD015).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли на 3-йодбензойную кислоту, 4-фторанилин заменяли на 4-трифторметиланилином, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD015, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (t, J=6.3 Гц, 3H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (d, J=7.7 Гц, 1H), 7.74 (d, J=8.6 Гц, 2H), 7.63 (t, J=7.8 Гц, 1H), 2.69 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 387(M+).

Пример 75. Получение N-(3-фторфенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD017).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, 4-фторанилин заменяли на 3-фторанилин, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD017, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 8.05 (s, 1H), 7.87 (dd, J=7.9, 1.3 Гц, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.48 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 6.85 (m, J=9.5 Гц, 2H), 6.69 (s, 1H), 2.76 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 337(M+).

Пример 76. Получение N-(3-цианофенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамида (ZD019).

2-Фтор-5-йодбензойную кислоту заменяли 3-йодбензойной кислотой, 4-фторанилин заменяли 3-цианоанилином, 2-этинилпиридин заменяли 4-этинил-2-метилтиазолом, в то время как остальные исходные вещества, реагенты и способ получения были такими же, как в примере 1, с получением продукта ZD019, выход 80%. $^1\text{H NMR}$ (400 МГц, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.26 (d, J=1.1 Гц, 1H), 8.18 (d, J=1.5 Гц, 1H), 8.06 (m, J=6.0, 3.6, 2.2 Гц, 1H), 8.03-7.99 (t, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82-7.77 (t, 1H), 7.66-7.57 (t, 3H), 2.69 (s, 3H). LRMS (EI) m/z 344(M+).

Пример теста на фармакологическую активность.

Пример 1. Физические и химические свойства состава.

Таблица 1
 Параметры физико-химических свойств составов

№	LogP	CLogP	tPSA
ZD001	4.18	3.99516	41.46
ZD002	3.04	2.2036	41.9
ZD003	3.32	2.7626	41.9
ZD004	4.93	4.33516	41.46
ZD005	4.19	2.18697	60.63
ZD006	4.25	4.97516	53.49
ZD007	3.23	1.755	41.9
ZD008	3.51	2.314	41.9
ZD009	4.77	4.5316	41.46
ZD010	4.65	4.162	65.25
ZD011	5.22	5.08	32.67
ZD012	4.9	4.561	32.67
ZD013	3.28	3.462	53.82
ZD014	4.61	4.131	41.46
ZD015	5.54	5.4648	41.46
ZD017	4.77	4.5316	41.46
ZD019	4.65	4.162	65.25
ZD036	4.58	4.14516	41.46
ZD037	5.33	4.48516	41.46
ZD038	3.76	3.99516	41.46
ZD039	3.76	3.99516	41.46
ZD040	4.51	4.3506	41.46
ZD041	5.26	4.6906	41.46
ZD042	2.69	2.92556	53.82
ZD043	3.44	3.26556	53.82
ZD044	4.06	3.62556	65.25
ZD045	4.81	3.96556	65.25
ZD046	4.31	4.4396	32.67
ZD047	5.06	4.7796	32.67
ZD048	4.63	4.9586	32.67
ZD049	5.37	5.2986	32.67
ZD050	2.57	2.05432	66.18
ZD051	3.31	3.03768	53.82
ZD052	4.19	3.64034	45.03
ZD053	4.06	3.37768	53.82
ZD054	4.34	3.52768	53.82
ZD055	1.82	1.71432	66.18
ZD056	3.44	3.30034	45.03
ZD057	4.77	4.0656	41.46
ZD058	3.31	3.0588	77.61
ZD059	4.2	3.25848	53.82
ZD060	5.69	4.38996	41.46
ZD061	4.81	4.26516	65.25
ZD062	4.93	4.1695	56.46
ZD063	5.82	5.5763	32.67
ZD064	4.93	3.73516	41.46
ZD065	4.93	4.33516	41.46
ZD066	5.09	4.45246	41.46
ZD067	5.09	3.92246	41.46
ZD068	5.33	4.90516	41.46
ZD069	5.69	5.26836	41.46
ZD070	4.65	4.03934	50.69
ZD071	4.15	3.26556	53.82
ZD072	3.44	3.26556	53.82
ZD073	4.06	3.47806	53.82
ZD074	4.34	4.04806	53.82
ZD075	5.26	4.5646	41.46
ZD076	2.76	2.76656	53.82
ZD077	3.66	2.95897	53.82
ZD078	3.93	3.52897	53.82
ZD079	4.34	3.76528	53.82
ZD080	3.39	3.42456	53.82
ZD081	3.31	3.15256	53.82
ZD082	3.59	3.72256	53.82
ZD083	4.03	3.95556	53.82
ZD084	3.15	2.75356	77.61
ZD085	1.67	1.96856	66.18
ZD086	2.58	2.46756	66.18

ZD087	4.07	3.53716	53.82
ZD088	4.2	3.9816	45.03
ZD089	2.07	2.37056	63.05
ZD090	3.56	3.44016	50.69
ZD091	3.69	3.8846	41.9
ZD092	4.44	4.4536	41.9
ZD093	2.82	2.93956	63.05
ZD094	4.31	4.00916	50.69
MPEP	3.77	3.782	12.36
СТЕР	5.7	5.70617	37.19

Примечание: физические и химические свойства соединений (значения LogP, CLogP и tPSA) представляют собой расчеты программного обеспечения Chemdraw пакета программ ChemOffice.

Результаты показывают, что физические и химические свойства этих соединений (LogP, CLogP и tPSA и т.д.) сопоставимы с физическими и химическими свойствами этих препаратов, что приводит к высокой степени эффективности препаратов.

Пример 2. Тест активности mGluR5 in vitro.

Материал эксперимента: клеточная линия HEK293/mGluR5, флуоресцентный кальциевый краситель Fluo-8, положительный контроль MPEP, СТЕР.

Инструмент эксперимента: система анализа флуоресценции в реальном времени FLIPR Tetra.

Метод эксперимента: метод детекции флуоресценции кальция HDB Fluo-8.

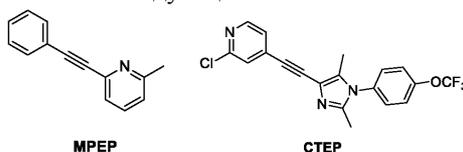
Принцип эксперимента: метод детекции флуоресценции ионов кальция HDB Fluo-8 представляет собой быстрый, простой и надежный метод детекции флуоресценции внутриклеточных изменений концентрации кальция. Флуоресцентный краситель Fluo 8-AM представляет собой производное ацетилметилового эфира Fluo 8, который может легко проникать через клеточную мембрану в клетку по культуре. Флуоресцентный краситель в клетке будет гидролизоваться внутриклеточной эстеразой, полученный Fluo 8 не может легко проходить через липидную бимолекулярную мембрану как полярная молекула и будет удерживаться в клетке и объединяться с кальцием (Ca^{2+}) для продуцирования флуоресценции.

Сначала клетки, экспрессирующие белок рецептора GPCR (mGluR5), калибровались с помощью чувствительного к ионам кальция флуоресцентного зонда и затем стимулировались вместе с соединением. После стимуляции активация рецептора вызывает мобилизацию ионов кальция, а флуоресцентный зонд захватывает ион кальция для индуцирования сигнала флуоресценции. Сигнал считывается с помощью флуоресцентного планшета-ридера. Флуоресцентный планшет-ридер имеет головку для проб для добавления соединений, что позволяет считывать изменения значения флуоресценции соединения в реальном времени. Если выбранное соединение может активировать mGluR5, реакция кальция в потоке может значительно повыситься; и наоборот, если выбранное соединение способно противодействовать mGluR5, реакция кальция в потоке может значительно снизиться. Результаты эксперимента:

Таблица 2
Ингибирующее действие составов на mGluR5

№	mGluR5 IC ₅₀	№	mGluR5 IC ₅₀
ZD001	13.9 нмоль	ZD048	71.32 нмоль
ZD004	11 нмоль	ZD049	37.99 нмоль
ZD036	20.29 нмоль	ZD009	40.6 нмоль
ZD037	7.312 нмоль	ZD012	14.4 нмоль
ZD039	382 нмоль	ZD010	86.6 нмоль
ZD040	104.1 нмоль	ZD011	32.56 нмоль
ZD041	108. нмоль	ZD013	14.2 нмоль
ZD042	19.4 нмоль	ZD014	14.8 нмоль
ZD043	5.601 нмоль	ZD017	133 нмоль
ZD044	86.53 нмоль	ZD019	134 нмоль
ZD045	53.53 нмоль	СТЕР	539 нмоль
ZD046	15.15 нмоль	MPEP	4 нмоль
ZD047	6.647 нмоль		

Структуры положительных составов следующие:



В оценке биоактивности мы используем молекулярный инструмент MPEP в качестве положительного контроля, в котором значение IC₅₀ составляет 4 нмоль. Из данных, уже полученных в приведенной выше таблице, можно видеть, что значения IC₅₀ для некоторого недавно синтезированного соединения сравнимы с данными, полученными из соединения положительного контроля, а значения IC₅₀ для

mGluR5 нескольких соединений составляют менее 10 нмоль, что доказывает хорошее ингибирующее действие на mGluR5.

Пример 3. Тест селективности mGluR5/1.

Материал эксперимента: клеточная линия HEK293/mGluR5, клеточная линия HEK293/mGluR1, флуоресцентный кальциевый краситель Fluo-8, положительный контроль JNJ16259685.

Составы с лучшим mGluR5 IC₅₀ использовались в тесте селективности, результаты представлены в табл. 3:

Таблица 3

Результаты теста mGluR5/1 селективности

№.	mGluR5 IC ₅₀	mGluR1 IC ₅₀	mGluR5/mGluR1
ZD001	13.9 нмоль	>100мкМ	>7194
ZD004	11 нмоль	>100 мкМ	>9091
ZD012	14.4 нмоль	>100 мкМ	>6944
ZD013	14.2 нмоль	>100 мкМ	>7042
ZD014	14.8 нмоль	>100 мкМ	>6757
ZD016	29.2 нмоль	>100 мкМ	>3425
ZD036	20.29 нмоль	>100 мкМ	>4929
ZD037	7.312 нмоль	>100 мкМ	>13676
ZD042	19.4 нмоль	>100 мкМ	>5155
ZD043	5.601 нмоль	>100 мкМ	>17854
ZD046	15.15 нмоль	>100 мкМ	>6601
ZD047	6.647 нмоль	>100 мкМ	>15044
ZD049	37.99 нмоль	>100 мкМ	>2632
JNJ16259685	—	91.23 нмоль	—

Заключение: большинство этих составов имеет слабое ингибирующее действие на mGluR1, который имеет высокую гомологию к mGluR5 (почти нет ингибирующего действия), указывая, что эти составы обладают хорошей селективностью и высокой специфичностью.

Пример 4. Тест активности на животных *in vivo*.

Принцип эксперимента: синдром хрупкой X-хромосомы является общим генетическим заболеванием, возникающий по причине мутаций при формировании X-хромосомы в организме человека, и является наиболее распространенной генетической причиной аутизма и задержки умственного развития. Основные клинические проявления включают умеренную и тяжелую умственную отсталость и, в частности, отсутствие способности к обучению, когнитивное расстройство и предрасположенность к эпилепсии. Несмотря на то, что было подтверждено, что патогенный ген является геном Fmr1, до сих пор не существует эффективной профилактики и лечения в клинической терапии.

Вставка неомицинового фрагмента в область гена Fmr1 для предотвращения экспрессии гена FMRP может привести к модели мышинного синдрома хрупкой X-хромосомы. Многие поведенческие проявления нокаутных по Fmr1 мышей очень похожи на те, которые имеют пациенты с синдромом хрупкой X-хромосомы, особенно, что касается повышенной спонтанной активности, снижением способности призывания при тесте "открытое поле", повышенной степени подверженности аудиогенным припадкам и небольшим дефицитом способности к обучению.

В данном исследовании в качестве экспериментальной модели животных с индуцированной аутогенной эпилепсией мы использовали нокаутных по Fmr1 мышей и оценили эффективность соединения ZD043 в отношении задержки эпилептических припадков, уровня припадков и эпилептической смертности в качестве показателей оценки.

Лабораторные животные и условия разведения.

Вид, линия: нокаутные по Fmr1 мыши, FVB.129P2-Pde6b⁺ Tyr^{c-ch} Fmr1^{tm1Cgr}/J (номер линии 004624).

Возраст: 19-21 дней.

Вес: около 7-10 г.

Пол: женский и мужской.

Количество животных: 24.

Условия кормления: комната животных класса SPF Института биологических наук, Китайской академии наук, температура: 22-24°C, влажность: 50-70%, свет: 150-300 Lx, чередующийся 12-часовой день/ночь (дневное время 7:00-19:00).

Испытуемый реагент и способ получения: перед экспериментом 2,0 мг ZD043 взвешивали в 2 мл центрифужной пробирке, для растворения порошка ZD043 брали 10 мкл DMSO с помощью прецизионной пипетки, затем добавляли 10 мкл Tween80, перемешивали и добавляли 980 мкл физиологического раствора, хорошо перемешивали до образования суспензионной жидкости.

Проверка растворителя: 0,9% раствор NaCl, содержащий 1% DMSO, 1% Tween80.

Основное оборудование эксперимента: цилиндрическое прозрачное ведро из органического стекла (диаметр 10 см, высота 25 см).

Система видеонаблюдения: Shanghai Panorama Digital Technology Co., Ltd., Модель: IPC-5201-BNS.

Сигнальный динамик высокого уровня громкости (≥ 120 дБ): компания AIDEXIN, модель: ES626.
Тестер уровня громкости: Tektronix Electronic Instrument Holdings Limited, модель: TM824.

Методы.

Мышей взвешивали в день эксперимента. Нокаутных по Fmr1 мышей инъецировали внутривенно в период с 19 до 22 дней по группам согласно плану эксперимента за 30 мин до проведения судорожного теста. Мышь, подлежащую тестированию, переносили в лабораторию испытаний акустических припадков, помещали в прозрачное ведро из органического стекла, а сигнальный динамик высокого уровня громкости фиксировался на верхней части ведра из органического стекла. Перед подачей стимулирующего звука мыши позволяли свободно перемещаться в течение 1 мин, затем включался динамик и видеозапись всего процесса системой наблюдения; стимулирование звуком (≥ 120 дБ) длилось в течение 3 мин либо до момента смерти животного, после этого эксперимент завершался.

Метод испытания: после окончания эксперимента задержка эпилептических припадков (2 степень проявления считалась припадками, а самый длительный зарегистрированный период задержки составил 300 с, в течение которых не наблюдалось эпилепсии) и уровень припадков (уровень 0: отсутствие эпилептического ответа; уровень 1: быстрый бег и непрерывные прыжки; уровень 2: пароксизмальная эпилепсия; уровень 3: тоническая эпилепсия; уровень 4: смерть) были проанализированы в соответствии с видеозаписью.

Обработка данных: вычисление средней и стандартной погрешности периода задержки эпилепсии и уровня припадков, а также процент смертности от эпилепсии каждой группы.

Чем короче период задержки эпилепсии, тем выше степень заболеваемости, указывающая на большую вероятность возникновения эпилепсии, в то время как длительный период задержки после введения медикаментов и снижение уровня эпилептических припадков указывают на то, что соединение может препятствовать возникновению эпилепсии либо ослаблять степень эпилептических припадков.

После окончания эксперимента задержка эпилептических припадков (2 степень проявления считалась припадками, а самый длительный зарегистрированный период задержки составил 300 с, в течение которых не наблюдалось эпилепсии) и уровень припадков (уровень 0: отсутствие эпилептического ответа; уровень 1: быстрый бег и непрерывные прыжки; уровень 2: пароксизмальная эпилепсия; уровень 3: тоническая эпилепсия; уровень 4: смерть) были проанализированы в соответствии с видеозаписью.

Результаты эксперимента.

Таблица 4
Результаты эксперимента по воздействию ZD043 на аудиогенную эпилепсию у нокаутных по Fmr1 мышей

Идентиф. №	Медикамент (мг/кг)	Задержка (с)	Уровень припадков	Смертность (%)
1	Несущий раствор	37.8	4	100
2	10	133.9	1.4	25
3	20	123.1	1.5	12.5
4	30	180	0	0

Примечание: несущий раствор: 1% DMSO, 1% Tween80, 0,9% NaCl; возраст: средний 20 дней; уровень припадков (уровень 0: отсутствие эпилептического ответа; уровень 1: быстрый бег и непрерывные прыжки; уровень 2: пароксизмальная эпилепсия; уровень 3: тоническая эпилепсия; уровень 4: смерть).

Вывод: по сравнению с контрольной группой раствора однократная инъекция ZD043 (10 и 20 мг/кг) может эффективно продлить задержку эпилептических припадков при аудиогенной эпилепсии у нокаутных по Fmr1 мышей, ингибировать уровень судорог и снизить смертность от эпилепсии (несущий раствор 100%; ZD043-10 мг/кг 25%). То есть соединение ZD043 может эффективно влиять на фенотип поведения при аудиогенной эпилепсии у нокаутных по Fmr1 мышей.

Пример 5. Фармакокинетический эксперимент у крыс.

Режим дозирования:

Шесть здоровых крыс весом 150-200 г были случайным образом разделены на 3 группы (n=3). Крысам давали 10 мл/кг ZD043 через желудочный зонд и внутривенную инъекцию. Доза введения через желудочный зонд составляла 20 мг/кг, а доза внутривенного введения составляла 10 мг/кг. Препарат был приготовлен в соотношении DMSO/Tween80/физиологический раствор (соотношение объемов 5:5:90). Крысы голодали в течение 12 ч перед испытанием и пили воду по желанию. Через 2 ч после введения все крысы приняли пищу вместе.

Контрольное время отбора проб и подготовка проб:

Введение через желудочный зонд: 0, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 и 24 ч после введения;

Внутривенное введение: 0, 5 мин, 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0 и 24 ч после введения;

0,3 мл крови собирали в вышеуказанные моменты времени из венозного сплетения глазницы крысы, помещали в гепаринизированную пробирку и центрифугировали при 11000 об/мин в течение 5 мин. Плазму отделяли и образец замораживали в холодильнике при температуре -20°C .

Результаты эксперимента:

Таблица 3

Фармакокинетические параметры крыс после введения
через желудочный зонд и внутривенного введения ZD043

Способ введения	Дозировка мг/кг	T _{max} ч	C _{max} нг/мл	AUC _{0-t} нг/мл*ч	AUC _{0-∞} нг/мл*ч	MRT ч	t _{1/2} ч	F %
Желудочный зонд	20	0.25	7124.8	10491.2	10491.2	1.06	1.30	31.6
Вена	10	0.083	75448.5	66417.0	66417.0	0.62	0.43	/

После того как крысам дали 20 мг/кг ZD043 через зонд, время пика концентрации в плазме T_{max} составляло 0,25 ч, максимальная концентрация C_{max} составляла 7124,8 нг/мл; площадь под кривой AUC_{0-t} составляла 10491,2 нг·ч/мл; и период полувыведения в конечной фазе t_{1/2} составляет 1,302 ч. После введения крысам 10 мг/кг ZD043 путем внутривенной инъекции AUC_{0-t} составлял 66417,0 нг·ч/мл; после нормализации дозы абсолютная биодоступность составила 31,6%, после того как крысам дали 20 мг/кг ZD043 через зонд.

Заключение по эксперименту.

Из приведенных выше результатов эксперимента видно, что в фармакокинетических экспериментах на крысах соединение ZD043 показало хороший уровень абсолютной биодоступности, до 31,6%.

Пример 6. Определение содержания в мозговой ткани у крыс.

Порядок проведения эксперимента.

Шесть здоровых крыс весом 150-200 г были случайным образом разделены на 3 группы (n=3). Крысам давали 10 мг/кг ZD043 через желудочный зонд и внутривенную инъекцию. Доза введения через желудочный зонд составляла 20 мг/кг, а доза внутривенного введения составляла 10 мг/кг. Препарат был приготовлен в соотношении DMSO/Tween80/физиологический раствор (соотношение объемов 5:5:90). Крысы голодали в течение 12 ч перед испытанием и пили воду по желанию. Через 2 ч после введения все крысы приняли пищу вместе.

Через 24 ч после введения крыс умертвляли посредством цервикальной дислокации, а левый и правый гиппокампы, переднюю кору и кору головного мозга удаляли на ледяной бане и замораживали в холодильнике при температуре -20°C.

Затем добавлялся физиологический солевой раствор (соотношение 1:10, масса:объем) и смесь была достаточным образом гомогенизирована до образования гомогената. К 100 мл гомогената добавляли 300 мл дихлорметана:раствор метанола (3:2), перемешивали равномерно по вихревым колебаниям и центрифугировали при 14000 об/мин в течение 10 мин. Затем брался прозрачный ликвор. Образец высушивался азотом и хранился в холодильнике при температуре 4°C.

Результаты эксперимента:

Таблица 8

Концентрация препарата в мозговой ткани крыс после введения
через желудочный зонд и внутривенного введения ZD043

Время отбора проб, ч	Плазма нг/мл	Спинальная жидкость нг/мл	Мозг нг/г	Сп.мозг:ж-сть/Плазма	Мозг/Плазма
0.25	1240	25.5	589	1/48.6	1/2
1	1130	21.3	559	1/53	1/2
3	358	7.99	164	1/45	1/2.2

Заключение по эксперименту.

После введения соединения ZD043 быстро абсорбировалось и пересекало гематоэнцефалический барьер в тканях головного мозга, а соотношение концентрации лекарственного средства в мозге и плазме достигало 1/2. Поэтому соединение ZD043 имеет хорошую степень ориентированности воздействия на головной мозг.

Пример 7. Исследование фармакодинамики in vivo - эксперимент подвешивания мыши за хвост.

Принцип эксперимента. Тест принудительного подвешивания за хвост (TST) - это классический метод, который позволяет быстро оценить эффективность антидепрессантов, возбуждающих препаратов и седативных препаратов. Принцип состоит в том, чтобы зафиксировать момент, в который мышь перестает бороться и переходит в состояние депрессии (отчаяния) после подвешивания за хвост и осуществления неудачной попытки бегства. Во время процесса эксперимента фиксировалось время неподвижности животных для отражения состояния депрессии, а антидепрессанты и возбуждающие препараты значительно сокращают это время.

Метод эксперимента: отбирали самцов мышей массой 20-24 г, участок 2 см от конца хвоста прикрепляли к горизонтальной палочке, переворачивали животных вниз головой на расстоянии около 5 см от стола, а с обеих сторон животного размещали дощечки для ограничения угла зрения животного. В течение 6 мин было проведено сравнение времени неподвижности группы, которой были введены медикаменты, и контрольной группы.

Результаты эксперимента: результаты показаны на фиг. 1.

Заключение по эксперименту: флуоксетин с положительным контролем может значительно улучшить "время неподвижности" в тесте подвешивания мыши за хвост. Соединение ZD043 значительно сокращало "время неподвижности" в тесте подвешивания мыши за хвост при дозировке 20 мг/кг.

Пример 8. Исследование фармакодинамики *in vivo* - тест на подергивание головой.

Принцип эксперимента: модельный тест на подергивание головой (НТТ) был впервые проведен Corne с соавторами в 1963 году; синдром подергивания головы, вызванный возбуждением рецепторов 5-НТ, может быть опосредован с помощью рецептора 5-НТ2. Поведение с подергиваниями головы, индуцированное посредством 5-НТР у мышей, более чувствительно к антидепрессантам с различными механизмами действия, таким как циталопрам, флувоксамин и другие ингибиторы 5-НТ, дезипрамин, мапротилин, номифенсин и другие ингибиторы NA, а также имипрамин, действующие на 5-НТ и NA.

Метод эксперимента: отбирали самцов мышей массой 20-24 г. За 3 ч до испытания вводили 100 мг/кг паргилина внутривентриально, а затем внутривентриально вводили исследуемые медикаменты либо физиологический раствор. Через 30 мин производили введение 5-НТР (5 мг/кг, внутривентриально). Спустя 10 мин начиналось наблюдение и фиксировалось количество подергиваний мышей в течение 6 мин. Было произведено сравнение числа подергиваний головы экспериментальной группы и контрольной группы, которой вводился физиологический раствор.

Результаты эксперимента показаны на фиг. 2.

Заключение по эксперименту: флуоксетин с положительным контролем может значительно улучшить показатель "количества подергиваний головы" в тесте на подергивание головой у мышей. Соединение ZD043 было способно снизить "количество подергиваний головы" в эксперименте подергивание головой у мышей при дозировке 20 мг/кг, что показало хорошую фармакодинамику *in vivo*.

Пример 9. Исследование фармакодинамики *in vivo* - эксперимент по принудительному плаванию мышей.

Принцип эксперимента: принцип теста на принудительное плавание мышей (FST) заключается в том, что мышь помещается для плавания в ограниченное пространство, из которого она не может убежать, что в конце концов приводит к замиранию животного, означающему возникновение состояния отчаяния.

Название эксперимента: тест на депрессию при принудительном плавании.

Цели эксперимента: наблюдать влияние испытуемого соединения на депрессивное состояние мышей.

Экспериментальные животные: мыши ICR, 20-28 г, мужские и женские особи.

Экспериментальное оборудование: ведро из органического стекла: цилиндрическое, 25 см в высоту, внутренний диаметр 15 см.

Обработка образца. Испытуемые соединения смешивали с водным раствором 1% СМС (натрийкарбосиметилцеллюлозы) для получения гомогенного раствора. Доза *in vivo* составляла 5, 10 и 20 мг/кг, это соединение вводили перорально в соотношении 0,1 мл/10 г объем/масса тела. Препараты с положительным контролем (амитриптилин и флуоксетин) растворяли с физиологическим раствором 0,9%, доза для *in vivo* составляла 10 мг/кг, вводили внутривентриальную инъекцию в соотношении 0,1 мл/10 г объем/масса тела (примечание: до введения соединения мыши в течение 8 ч голодали и пили воду по желанию).

Методы эксперимента: мышей группировали случайным образом. В первый день после 15 мин моделирования принудительного плавания были отобраны мыши с аналогичными характеристиками. На второй день теста мышам перорально вводили соединение. Затем спустя 1 ч (через 0,5 ч после внутривентриальной инъекции) мышей помещали в воду для отслеживания времени неподвижности в течение последних 4 мин из общих 6 мин. Соединение проверялось на предмет того, может ли оно значительно сократить время неподвижности мышей при вынужденном плавании, таким образом, демонстрируя, оказывает ли испытуемое соединение эффект антидепрессанта.

Результаты: * - $P < 0,05$; ** - $P < 0,01$; *** - $P < 0,005$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 9

Время неподвижности при экспериментах по принудительному плаванию мышей после перорального введения ZD043

Группа	Доза	Количество животных	Время неподвижности (%)
	мг/кг		Среднее ± Стандартная ошибка среднего значения
Контрольная группа	/	10	100.00±22.38
Амитриптилин	10	10	15.34±5.96**
Флуоксетин	10	10	84.79±12.73
ZD043	5	10	74.97±18.79
	10	10	66.01±21.08
	20	10	46.50±13.03

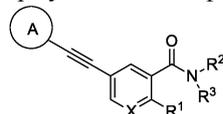
Результаты показали, что амитриптилин с положительным контролем может значительно улучшить показатель "время неподвижности" во время принудительного плавания мышей. Соединение ZD043 уменьшило показатель "время неподвижности" во время процесса принудительного плавания мышей в

разной степени при дозировках 5, 10 и 20 мг/кг, в то время как эффект улучшения увеличивается с увеличением дозы.

Вся литература, упомянутая в настоящей заявке, считается внесенной в нее путем ссылки, как если бы каждая была включена индивидуально посредством ссылки. Дополнительно, нужно подразумевать, что после ознакомления с вышеуказанными идеями, специалисты в данной области техники могут проинвестировать различные изменения и модификации к данному изобретению. Эти эквиваленты также охватываются объемом приведенной формулы изобретения

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно приведенной формуле I или его фармацевтически приемлемая соль



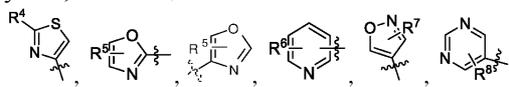
Формула I

X представляет собой CH или N;

R¹ выбран из следующей группы: водород, галоген, C₁-C₆-алкил, галогензамещенный C₁-C₆-алкил, циано;

R² и R³ каждый независимо выбран из группы, включающей водород, замещенный или незамещенный фенил, замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероарил, при этом каждый гетероарил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; и R² и R³ не являются одновременно водородом; либо R² и R³ вместе с присоединенным атомом азота образуют группу, представляющую собой замещенное либо незамещенное 5-20-членное гетероспироциклическое кольцо или замещенное либо незамещенное 4-20-членное конденсированное гетероциклическое кольцо; где "замещенное" означает, что один или несколько атомов водорода в группе заменены заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, C₁-C₆-алкил, галогензамещенный C₁-C₆-алкил, циано, где гетероспироциклическое кольцо или конденсированное гетероциклическое кольцо каждый независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота;

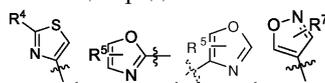
(A) кольцо выбрано из группы, состоящей из



где R⁴ представляет собой заместитель, выбранный из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано, R⁵, R⁶ и R⁷ каждый представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано; R⁸ представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

или (A) кольцо представляет собой незамещенный индазол, незамещенный пиридил, незамещенный тиазол или незамещенный пиримидинил;

при этом, когда R¹ является H, (A) кольцо представляет собой

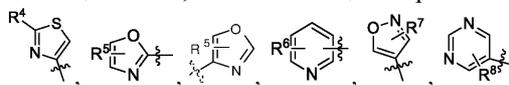


галоген представляет собой F, Cl, Br или I.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R² и R³ каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного 3-7-членного гетероарила, тогда как каждый гетероарил независимо содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота; R² и R³ представляют собой водород одновременно;

либо R² и R³ вместе с присоединенным атомом азота образуют группу, выбранную из группы, состоящей из замещенного или незамещенного 5-20-членного гетероспироциклического кольца, замещенного или незамещенного 4-20-членного конденсированного гетероциклического кольца; где "замещенное" означает, что один или несколько атомов водорода в группе заменены заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆ алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что (A) кольцо выбрано из группы, состоящей из



где R⁴ представляет собой галоген, C₁-C₆-алкил, галогензамещенный C₁-C₆-алкил, циано; R⁵, R⁶ и R⁷ каждый представляет 1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано; R⁸ представляет

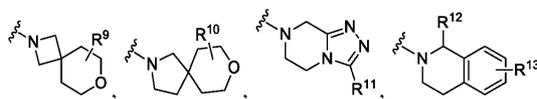
1-4 заместителя в гетерогруппе, и каждый заместитель независимо представляет собой C₁-C₆-алкил.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

R² выбран из группы, состоящей из замещенного или незамещенного фенила, замещенного или незамещенного пиридила, замещенного или незамещенного пиразинила; где указанное "замещенное" означает, что атом(ы) водорода заменен(ы) заместителем (заместителями), выбранным(ы) из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано;

R³ является H;

либо R² и R³ вместе с присоединенным N-атомом образуют замещенную или незамещенную группу, выбранную из группы, состоящей из



где R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³ каждый представляет собой 1-4 заместителя при любом прообразе кольца, и каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₆-алкила, галогензамещенного C₁-C₆-алкила, циано.

5. Соединение по п.1, отличающееся тем, что соединение выбрано из следующей группы:

№	Наименование	Структура
ZD001	2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)-N-(4-фторфенил)бензамид	
ZD002	(2-хлор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(7-окса-2-аза-спиро[3.5]нонан-2-ил)метанон	
ZD003	(2-хлор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(8-окса-2-аза-спиро[4.5]дек-2-ил)метанон	
ZD004	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD005	(3-(2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил(3-трифторметил-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)метанон	
ZD006	5-((1H-индазол-5-ил)этинил)-2-фтор-N-(4-фторфенил)бензамид	
ZD007	(3-(2-метилтиазол-4-ил)фенил)(7-окса-2-аза-спиро[3.5]нонан-2-ил)метанон	
ZD008	(3-(2-метилтиазол-4-ил)фенил)(8-окса-2-аза-спиро[4.5]дек-2-ил)метанон	

ZD009	N-(4-фторфенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD010	N-(4-цианофенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD011	(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)метанон	
ZD012	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)метанон	
ZD013	3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD014	3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-фенилбензамид	
ZD015	3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(4-(трифтометил)фенил)бензамид	
ZD017	N-(3-фторфенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD019	N-(3-цианофенил)-3-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD036	2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-2-этинил)бензамид	
ZD037	2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD038	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-3-этинил)бензамид	
ZD039	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-4-этинил)бензамид	
ZD040	N-(4-фторфенил)-2-метил-5-(пиридин-2-этинил)бензамид	
ZD041	N-(4-фторфенил)-2-метил-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD042	2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD043	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD044	N-(4-цианофенил)-2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)бензамид	
ZD045	N-(4-цианофенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD046	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)метанон	
ZD047	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)метанон	
ZD048	(2-фтор-5-(пиридин-2-этинил)фенил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон	
ZD049	(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)фенил)(1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон	
ZD050	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)никотинамид	
ZD051	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(пиридин-2-ил)этинил)никотинамид	

ZD052	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)пиридин-3-ил)метанон	
ZD053	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)никотинамид	
ZD054	2-хлор-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)никотинамид	
ZD055	2-фтор-5-((пиридин-2-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)никотинамид	
ZD056	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-((пиридин-2-ил)этинил)пиридин-3-ил)метанон	
ZD057	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-бензоиланилин	
ZD058	2-циано-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD059	5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-3-ил)-2-(трифторметил)бензамид	
ZD060	N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-2-(трифторметил)бензамид	
ZD061	2-циано-N-(4-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD062	4-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-2-(1,2,3,4-дигидроизохинолин-2-карбонил)бензонитрил	
ZD063	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-2-(трифторметил)фенил)метанон	
ZD064	2-фтор-N-(2-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD065	2-фтор-N-(3-фторфенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD066	N-(3,4-дифторфенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD067	N-(2,4-дифторфенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD068	N-(4-хлорфенил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD069	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(4-(трифторметил)фенил)бензамид	
ZD070	2-фтор-N-(4-метоксифенил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD071	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид	
ZD072	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(пиридин-4-ил)бензамид	
ZD073	2-фтор-N-(6-фторпиридин-3-ил)-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD074	N-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD075	2-фтор-5-((2-метилтиазол-4-ил)этинил)-N-(p-метилфенил)бензамид	

ZD076	2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-(тиазол-4-илэтинил)бензамид	
ZD077	2-фтор-5-(2-фтортиазол-4-ил)этинил-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD078	5-(2-хлортиазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD079	2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-(2-(трифторметил)тиазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD080	2-фтор-5-(6-метилпиридин-2-ил)этинил-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD081	2-фтор-5-(6-фторпиридин-2-ил)этинил-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD082	5-(6-хлорпиридин-2-ил)этинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD083	2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-(6-(трифторметил)пиридин-2-ил)этинил)бензамид	
ZD084	5-(6-цианопиридин-2-ил)этинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD085	2-фтор-N-(пиридин-3-ил)-5-(пиримидин-5-илэтинил)бензамид	
ZD086	2-фтор-5-(2-метилпиридин-5-ил)этинил-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD087	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(2-метилпиридин-5-ил)этинил)бензамид	
ZD088	(3,4-дигидрозохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-(2-метилпиридин-5-ил)этинил)фенилметанон	
ZD089	2-фтор-5-(2-метилоксазол-4-илэтинил)-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD090	2-фтор-N-(4-фторфенил)-5-(2-метилоксазол-4-ил)этинил)бензамид	
ZD091	(3,4-дигидрозохинолин-2(1H)-ил)(2-фтор-5-(2-метилоксазол-4-ил)этинил)фенил)метанон	
ZD092	(3,4-дигидрозохинолин-2(1H)-ил)(5-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этинил)-2-фторфенил)метанон	
ZD093	5-(3,5-диметилизоксазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(пиридин-3-ил)бензамид	
ZD094	5-(3,5-диметилизоксазол-4-илэтинил)-2-фтор-N-(4-фторфенил)бензамид	

6. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, связанного с mGluR5 (метаботропный глутаматный рецептор, подтип 5), включающая:

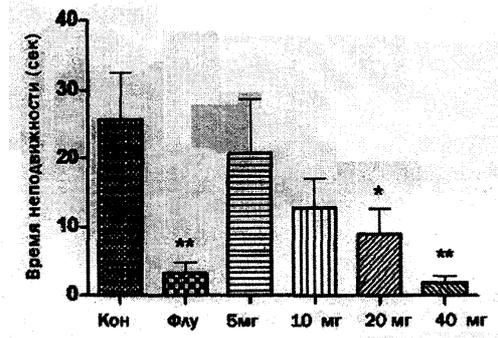
(а) терапевтически эффективное количество соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли; и

(б) фармацевтически приемлемый носитель.

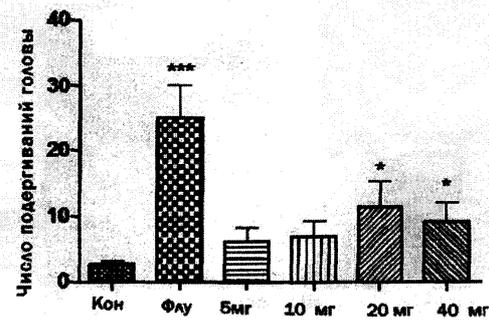
7. Отрицательный аллостерический модулятор mGluR5, представляющий собой соединение общей формулы I по п.1 и/или его фармацевтически приемлемую соль.

8. Отрицательный аллостерический модулятор mGluR5 по п.7, отличающийся тем, что соединение общей формулы I по п.1 избирательно ингибирует mGluR5.

9. Применение соединения формулы I по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли или их смеси для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, связанного с mGluR5.



Фиг. 1



Фиг. 2

