

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039847**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.18

(21) Номер заявки
201991094

(22) Дата подачи заявки
2017.10.31

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

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

(31) **16196936.5**

(56) **WO-A1-2015164508**

(32) **2016.11.02**

(33) **EP**

(43) **2019.09.30**

(86) **PCT/EP2017/077918**

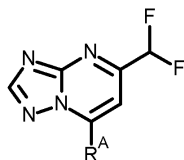
(87) **WO 2018/083101 2018.05.11**

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

(72) Изобретатель:
**Ван Росбрук Ив Эмиль Мария, Ван
Ден Кейбюс Франс Альфонс Мария,
Велтер Адриана Ингрид, Бейнстерс
Петер Якобус Йоханнес Антониус
(BE), Тресадерн Гэри Джон (ES),
Гейсен Хенрикус Якобус Мария (BE)**

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

(57) Изобретение относится к новым производным [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинила формулы (IA), где R^A имеет значения, определенные в формуле изобретения, в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы 2 (PDE2). Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, к способам получения таких композиций и к применению таких соединений и композиций для лечения или предупреждения расстройства центральной нервной системы, опосредованного фосфодиэстеразой-2.



039847 B1

039847 B1

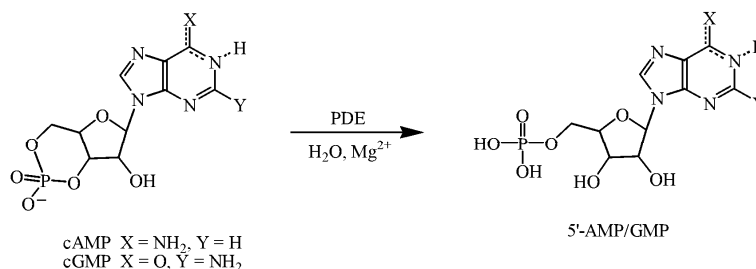
Область техники, к которой относится изобретение

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

Предпосылки изобретения

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

Схема А



На основании субстратной специфичности семейства PDE можно разделить на три группы:

- i) сAMP-специфические PDE, которые включают PDE4, 7 и 8;
- ii) сGMP-селективные ферменты PDE5, 6 и 9 и
- iii) PDE, действующие на два субстрата, PDE1, 2 и 3, а также PDE10 и 11.

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

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

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

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

macol. 59, 367-374).

Кроме того, было показано, что ингибиторы PDE2 являются эффективными в отношении ослабления тревожности, индуцированной окислительным стрессом, что свидетельствует в пользу их применения в лечении тревожности при психоневрологических и нейродегенеративных расстройствах, в которые вовлечен окислительный стресс, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и рассеянный склероз.

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

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

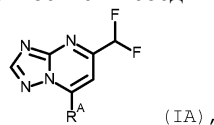
В WO 2015/164508 (Dart Neuroscience, LLC) раскрываются замещенные [1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидинильные соединения в качестве ингибиторов PDE2.

Все еще существует необходимость в соединениях, представляющих собой ингибиторы PDE2, с преимущественным сочетанием свойств, например с улучшенной эффективностью, лучшей селективностью в отношении PDE3 и/или PDE10, и/или лучшей химической или метаболической стабильностью. Было обнаружено, что соединения по настоящему изобретению проявляют профиль более высокой химической стабильности и, следовательно, менее подвержены рацемизации, но показывают аналогичный или лучший профиль активности, чем известные ингибиторы PDE2.

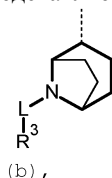
Краткое описание изобретения

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

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



или его стереоизомерным формам, где R^A представляет собой радикал (b)



где L выбирают из группы, состоящей из $>CH_2$, $>CH(CH_3)$ и $>CH(CF_3)$; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила; арила и Het; где

арил представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; $-CN$; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген;

Het представляет собой:

(a) 5-членный гетероарильный радикал, выбранный из тиафенила и пиразолила, каждый из которых является незамещенным или замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; или

(b) 6-членный гетероарильный радикал, выбранный из пиридила и пиримидинила, каждый из которых является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; $-CN$; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{3-6} циклоалкила и 1-пиперидинила; или

(c) 9- или 10-членный гетероарильный радикал, выбранный из группы, состоящей из 1H-индолила, бензофуранила, 1H-индазолила, 1,3-бензотиазолила, имидазо[1,2-a]пиридинила и изохинолинила; каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил; или

(d) тетрагидропиранил;

или его фармацевтически приемлемым солям.

Иллюстрацией настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, содержащая фар-

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

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

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

Дополнительным примером настоящего изобретения являются способы ингибирования фермента PDE2, предусматривающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

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

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

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

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

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

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

Примером настоящего изобретения является соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемые соль или сольват согласно настоящему изобретению, или фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности проявления, в контроле или в снижении риска возникновения различных расстройств, выбранных из психотических расстройств и состояний; тревожных расстройств; двигательных расстройств; наркотической зависимости; аффективных расстройств; нейродегенеративных расстройств; расстройств или

состояний, включающих в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; расстройств, связанных с запоминанием и консолидацией памяти; инсульта и аутического расстройства.

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

Другим примером настоящего изобретения является соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, описанные в данном документе, для применения в лечении: (a) болезни Альцгеймера, (b) умеренного когнитивного нарушения, (c) старческого слабоумия, (d) деменции, (e) деменции с тельцами Леви, (f) синдрома Дауна, (g) деменции, ассоциированной с инсультом, (h) деменции, ассоциированной с болезнью Паркинсона, (i) деменции, ассоциированной с отложением бета-амилоида, (j) депрессивных расстройств и (k) тревожных расстройств у субъекта, нуждающегося в этом.

Подробное описание изобретения

Определения

"C₁₋₄алкил", используемый в данном документе отдельно или как часть другой группы, означает насыщенный, прямой или разветвленный углеводородный радикал, содержащий 1, 2, 3 или 4 атома углерода, такой как метил, этил, 1-пропил, 1-метил, бутил, 1-метилпропил, 2-метил-1-пропил, 1,1-диметилэтил и т.п. Термин "C₁₋₆алкил", используемый в данном документе в качестве группы или части группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, такой как группы, определенные для C₁₋₄алкила, и н-пентил, н-гексил, 2-метилбутил и т.п. "C₁₋₄алкилокси" будет означать радикал в виде простого эфира, где C₁₋₄алкил определен в данном документе. "Галоген" будет обозначать фтор, хлор или бром. "C₃₋₆циклоалкил" будет означать циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Абсолютная конфигурация указана в соответствии с системой Кана-Ингольда-ПРЕЛОГА. Конфигурация при асимметричном атоме указывается как R или как S. Разделенные соединения, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскополяризованный свет.

Если указан конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит других изомеров, т.е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% других изомеров. Таким образом, если соединение формулы (I) указано, например, как (R), это означает, что соединение практически не содержит (S)-изомера.

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

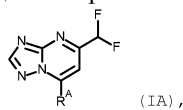
Что касается применения в медицине, соли соединений по настоящему изобретению относятся к нетоксичным "фармацевтически приемлемым солям". Однако при получении соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей могут быть применимыми другие соли. Подходящие фармацевтически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

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

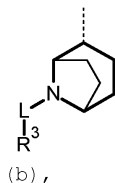
Названия соединений по настоящему изобретению составляли согласно правилам номенклатуры, согласованным Химической реферативной службой (CAS), с применением программного обеспечения от Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name: версия продукта 10.01, сборка 15494, 1 декабря 2006 г.; или ACD/ChemSketch: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

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

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (IA)



или его стереоизомерной форме, где R^A представляет собой радикал (b)



где

L выбирают из группы, состоящей из $>CH_2$, $>CH(CH_3)$ и $>CH(CF_3)$; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила; арила и Het; где

арил представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген;

Het представляет собой:

(a) 5-членный гетероарильный радикал, выбранный из тиофенила и пиразолила, каждый из которых является незамещенным или замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; или

(b) 6-членный гетероарильный радикал, выбранный из пиридила и пиримидинила, каждый из которых является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{3-6} циклоалкила и 1-пиперидинила; или

(c) 9- или 10-членный гетероарильный радикал, выбранный из группы, состоящей из 1H-индолила, бензофуридила, 1H-индазолила, 1,3-бензотиазолила, имидазо[1,2-a]пиридинила и изохинолинила; каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил; или

(d) тетрагидропиранил;

или его фармацевтически приемлемым солям.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где

L выбран из группы, состоящей из $>CH_2$ и $>CH(CH_3)$; и

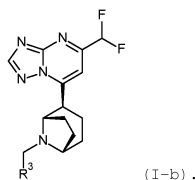
Het представляет собой 6-членный гетероарильный радикал, выбранный из пиридила и пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{3-6} циклоалкила и 1-пиперидинила.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где R^3 представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{3-6} циклоалкила.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где R^3 представляет собой пиридил, необязательно замещенный 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{3-6} циклоалкила.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I), описанному в данном документе, где R^3 представляет собой пиридил, замещенный 1 или 2 независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (IA), описанному в данном документе, характеризующемуся формулой (I-b)



В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (I-b), определенному в данном документе, где

R^3 представляет собой арил или Het; где

арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и

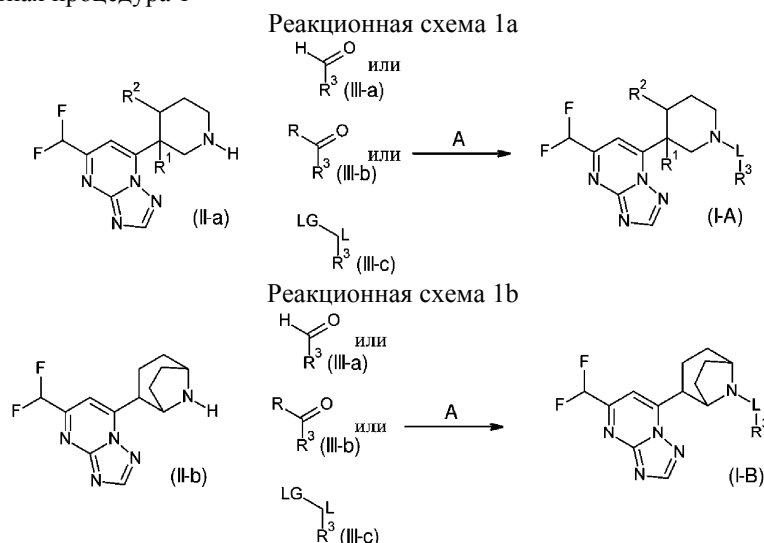
Het представляет собой 6-членный гетероарильный радикал, выбранный из пиридила и пиримидинила, каждый из которых необязательно замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{3-6} циклоалкила и 1-пиперидинила.

В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению в соответствии с формулой (I-b), описанному в данном документе, где

R^3 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, необязательно замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

Общие процедуры синтеза

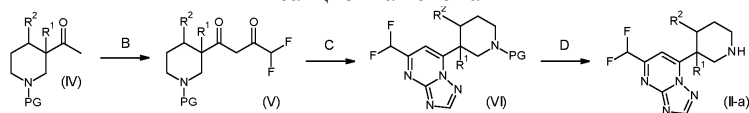
Экспериментальная процедура 1



Конечные соединения, где R^B представляет собой радикал формулы (a) или (b), называемые в данном документе соединениями формулы (I-A) и формулы (I-B) соответственно, могут быть получены удобным способом посредством реакции с подходящим альдегидом (III-a), кетоном (III-b) (где R представляет собой CH_3 или CF_3) или замещенным алкилом (III-c) с помощью следующих процедур сочетания, известных из уровня техники (реакционная стадия A). Указанное превращение можно проводить удобным способом посредством обработки функциональной группы типа пиперидина в промежуточных соединениях формулы (II-a) или (II-b) с помощью (III-a) с последующим проведением реакции с восстановителем, таким как триацетоксиборогидрид натрия, в присутствии основания, такого как DIPEA, и подходящего растворителя, такого как DCM; с помощью (III-b) в присутствии катализатора, такого как $TiCl_4$, основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как DCM, с последующим проведением реакции с восстановителем, таким как цианоборогидрид натрия в MeOH; или с помощью (III-c), где LG представляет собой уходящую группу, например, галоген или мезилат, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, DMF. Реагенты формул (III-a), (III-b) и (III-c) либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники.

Экспериментальная процедура 2.

Реакционная схема 2



B: реакция с этиловым сложным эфиром 2,2-дифторуксусной кислоты

C: реакция с 1H-1,2,4-триазол-3-амин гидрохлоридом

D: отщепление защитной группы

Промежуточные соединения формулы (II-a) могут быть получены из промежуточных соединений формулы (IV), где PG представляет собой подходящую защитную группу для аминогруппы, такую как, например, трет-бутилоксикарбонил (Boc).

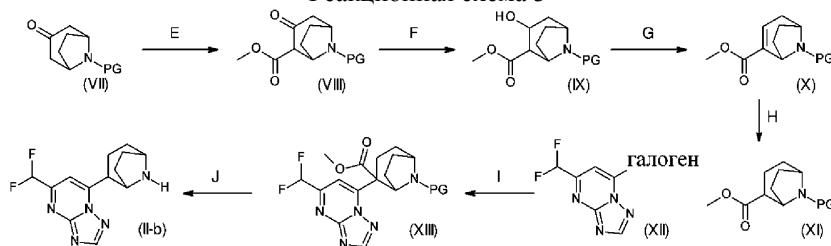
Реакцию с этиловым сложным эфиром 2,2-дифторуксусной кислоты можно проводить в присутствии основания, такого как KO^tBu, в реакционно-инертном растворителе, таком как толуол, при подходящей температуре, такой как 0-5°C, затем при к.т.

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

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

Экспериментальная процедура 3.

Реакционная схема 3



E: реакция с метилцианоформиаом

F: восстановление

G: дегидратация

H: гидрогенизация

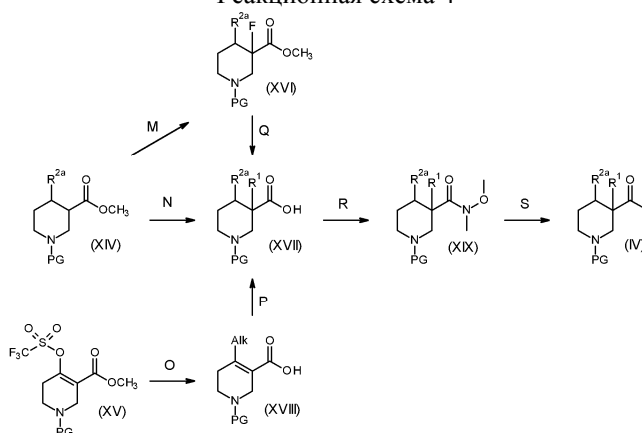
I: сочетание

J: декарбосилирование и отщепление защитной группы

Промежуточные соединения формулы (II-b) могут быть получены с помощью ряда стадий синтеза, исходя из коммерчески доступного исходного материала формулы (XIV), такого как N-Boc-нортропинон [185099-67-6]. В результате реакции с метилцианоформиаом в присутствии основания, такого как nBuLi и NH¹Pr₂, в реакционно-инертном растворителе, таком как THF, при подходящей температуре, такой как при -78°C, получали сложный кетозфир (VIII), который затем можно восстанавливать с помощью NaBH₄ при условиях, известных из уровня техники, например в MeOH при приблизительно 0°C, и затем дегидратировать, например, трифторуксусным ангидридом, в присутствии основания, такого как триэтиламин и DMAP, в реакционно-инертном растворителе, таком как DCM, с поддержанием температуры ниже 60°C. В результате гидрогенизации при условиях, известных из уровня техники, таких как, например, в присутствии катализатора на основе палладия на угле в MeOH, получали промежуточное соединение (XI), которое затем можно подвергать реакции с промежуточными соединениями формулы (XII), которые либо являются коммерчески доступными, либо получены в соответствии с процедурами, известными из уровня техники, в присутствии основания, такого как, например, LDA, в реакционно-инертном растворителе, таком как THF, при температуре от -78 до -60°C. В результате реакции с концентрированным HCl при температурных условиях, таких как, например, нагревание при 150°C, получали промежуточное соединение (II-b) с сопутствующим отщеплением защитной группы, если она является кислото-неустойчивой, такой как, например, Boc.

Экспериментальная процедура 4.

Реакционная схема 4



M: фторирование

N: метилирование и/или сапонификация

O: реакция Судзуки (алкилирование) и сапонификация

P: гидрогенизация

Q: сапонификация

R: Образование амида Вайнреба

S: превращение амида в кетон (реакция Гриньяра)

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

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

Соединения формулы (XV) также являются известными из уровня техники, и их можно алкилировать посредством процедур типа реакции Судзуки, с применением условий, известных специалисту в данной области техники, таких как применение бороновых кислоты/сложного эфира, в присутствии катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$, в реакционно-инертном растворителе, таком как 1,4-диоксан, при температурных условиях, таких как нагревание. В результате последующей сапонификации и гидрогенизации при условиях, аналогичных описанным в данном документе, получали промежуточное соединение формулы (XVII).

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

Фармакология

Соединения в соответствии с настоящим изобретением ингибируют активность фермента PDE2, в частности PDE2A, и, следовательно, повышают уровни cAMP или cGMP в клетках, которые экспрессируют PDE2. Соответственно, ингибирование активности фермента PDE2 может быть применимым в лечении заболеваний, обусловленных недостаточными количествами cAMP или cGMP в клетках. Ингибиторы PDE2 также могут быть полезны в тех случаях, когда повышение количества cAMP или cGMP выше нормальных уровней обеспечивает терапевтический эффект. Ингибиторы PDE2 можно применять для лечения неврологических и психических расстройств.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

стройства, вызванного употреблением определенных веществ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Другие расстройства центральной нервной системы включают тревожное расстройство, ассоциированное с шизофренией, и коморбидные депрессию и тревожность, в частности, большое депрессивное расстройство с коморбидным генерализованным тревожным расстройством, социальным тревожным расстройством или паническим расстройством; при этом следует понимать, что коморбидные депрессия и тревожность также могут обозначаться терминами "депрессия, сопровождающаяся тревожностью",

"смешанные тревожность и депрессия", "смешанное тревожное и депрессивное расстройство" или "большое депрессивное расстройство с симптомами тревожности", которые используются в данном документе без разграничения.

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

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

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

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

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

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

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

Принимая во внимание полезность соединений формулы (I) и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов согласно настоящему изобретению, предусмотрен способ лечения вышеупомянутого в

данном документе расстройства или заболевания, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе.

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

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

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

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

Подходящей дозой обычно является доза, которая дает в результате концентрацию ингибитора PDE2 в обрабатываемом участке в диапазоне от 0,5 нМ до 200 мкМ и в более типичном случае от 5 нМ до 50 мкМ. Для достижения этих лечебных концентраций пациенту, нуждающемуся в лечении, вероятно, будут вводить от 0,001 до 15 мг/кг веса тела, в частности от 0,01 до 2,50 мг/кг веса тела, в частности от 0,01 до 1,5 мг/кг веса тела, в частности от 0,1 до 0,50 мг/кг веса тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого в данном документе активным ингредиентом, необходимое для достижения терапевтического эффекта, будет, конечно же, изменяться в каждом конкретном случае, изменяться в зависимости от конкретного соединения, пути введения, возраста и состояния пациента, получающего лечение, и конкретного расстройства или заболевания, подлежащего лечению. Способ лечения может также включать введение активного ингредиента согласно схеме от одного до четырех введений в сутки. В таких способах лечения соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных процедур с применением хорошо известных и общедоступных ингредиентов.

Фармацевтические композиции

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

Хотя активный ингредиент можно вводить отдельно, предпочтительно, если он представлен в виде фармацевтической композиции. Следовательно, в настоящем изобретении дополнительно предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Носитель или разбавитель должны быть

"приемлемыми" с точки зрения совместимости с другими ингредиентами композиции и не должны являться вредными для получающих их пациентов.

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

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

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

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

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

Количество соединения формулы (I), которое можно объединять с материалом носителя для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, будет варьироваться в зависимости от заболевания, подвергаемого лечению, вида вскармливающего и конкретного способа введения. Однако в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы соединения по настоящему изобретению могут, например, предпочтительно содержать от 0,1 до приблизительно 1000 мг активного соединения. Предпочтительная стандартная доза составляет от 1 до приблизительно 500 мг. Более предпочтительная стан-

дартная доза составляет от 1 до приблизительно 300 мг. Еще более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 до приблизительно 100 мг. Такие стандартные дозы можно вводить более одного раза в сутки, например, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в сутки, но предпочтительно 1 или 2 раза в сутки, с тем, чтобы общая дозировка для взрослого человека весом 70 кг находилась в диапазоне от 0,001 до приблизительно 15 мг на кг веса субъекта в расчете на одно введение. Предпочтительная доза составляет от 0,01 до приблизительно 1,5 мг на кг веса субъекта в расчете на одно введение, и такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев, а в некоторых случаях в течение нескольких лет. Однако следует понимать, что определенный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности определенного используемого соединения; возраста, веса тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания индивидуума, подлежащего лечению; времени и пути введения; скорости выведения; других лекарственных средств, которые были введены ранее; и тяжести конкретного заболевания, подвергаемого терапии, что хорошо понятно специалистам в данной области.

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

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

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

Экспериментальная часть

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

Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинах со слоем силикагеля 60 F254 (Merck) с применением химически чистых растворителей. Хроматографию на открытых колонках проводили на силикагеле с размером частиц 230-400 меш и размером пор 60 Å (Merck) в соответствии со стандартными методиками.

Автоматизированную колоночную флэш-хроматографию осуществляли с применением готовых к подключению картриджей от Merck на силикагеле с частицами неправильной формы с размером частиц, составляющим 15-40 мкм (одноразовые колонки для нормально-фазовой флэш-хроматографии), в системе SPOT или LAFLASH от Armen Instrument.

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

Абсолютную стереохимическую конфигурацию для некоторых соединений определяли с помощью колебательного кругового дихроизма (VCD). Их измеряли на Bruker Equinox 55, оснащенном PMA 37, в жидкостной кювете с окном из KBr с применением CD₂Cl₂ в качестве растворителя (PEM: 1350 см⁻¹, LIA: 1 мВ, разрешение: 4 см⁻¹). Описание применения VCD для определения абсолютной конфигурации можно найти в Dyatkin A.B. et. al, Chirality, 14:215-219 (2002). Расчеты ab initio: тщательный поиск в отношении конформации выполняли на уровне молекулярной механики с применением MacroModel для осуществления отбора образцов при смешанном торсионном/низкочастотном режиме с применением силового

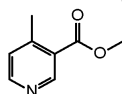
поля OPLS-2005. Локализованные минимумы оптимизировали с применением Jaguar на уровне B3LYP/6-31G** в рамках континуальной модели сольватации Пуассона-Больцмана для имитации растворителя дихлорметана. Все конформации внутри интервала 10 кДж/моль применяли для моделирования спектра VCD и IR-спектра. Дипольные силы и силы вращения рассчитывали на том же уровне B3LYP/6-31G** с применением Jaguar. Рассчитанные спектры VCD, полученные после масштабирования частот в 0,97 раза, с преобразованием Лоренца в форму полос и суммированием вклада каждого конформера, учитывающая ансамбль Больцмана, визуально сравнивали с экспериментальными спектрами для определения точной стереохимии.

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

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

А. Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1

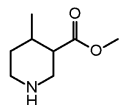


Процедура а:

Добавляли 4-метил-3-пиридинкарбоновой кислоты гидрохлорид (1:1) (40 г, 230,4 ммоль) в нагреваемую с обратным холодильником смесь серной кислоты (20 мл) и MeOH (400 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем ее выпаривали и полученную взвесь добавляли в холодный раствор NaHCO₃ (64 г) в воде (360 мл). Продукт экстрагировали с помощью DCM и орг.сл. высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 1 (28,70 г, 83%).

Процедура b: В металлический реактор загружали 3-бром-4-метилпиридин (200 г, 0,116 моль) и смесь DMF/MeOH (1 л/1 л). В полученное добавляли Et₃N (400 г, 0,395 моль), ацетат палладия (II) (8 г, 0,036 моль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (16 г, 0,029 моль). Реактор закрывали и подавали газобразный CO (3 МПа), и реакционную смесь перемешивали и нагревали в течение ночи при 140°C. Реакц. смесь охлаждали, фильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (градиент элюирования: EtOAc/петролейный эфир, от 1/1 до 1/0). Фракции, содержащие продукт, собирали и растворитель выпаривали с получением требуемого промежуточного соединения 1 (90 г, 51%).

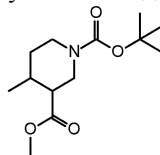
Промежуточное соединение 2



Процедура а: В колбу для гидрогенизации загружали AcOH (500 мл) и затем добавляли PtO₂ (15,02 г, 66,2 ммоль). Добавляли промежуточное соединение 1 (50 г, 330,8 ммоль) и смесь гидрогенизировали при 50°C в течение 7 дней. Реакц. смесь фильтровали через dicalite® и фильтрат выпаривали с получением промежуточного соединения 2 (52 г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Процедура b: Добавляли оксид платины (5 г, 0,022 моль) в раствор промежуточного соединения 1 (90 г, 0,595 моль) и AcOH (1 л). Реакц. смесь перемешивали и гидрогенизировали в течение 5 дней при 50°C при давлении, составляющем 3,5 кПа. Охлажденную реакц. смесь концентрировали in vacuo с получением промежуточного соединения 2 в виде соли уксусной кислоты (140 г, 97%, чистота 90%, определенная с помощью ¹H-ЯМР).

Промежуточное соединение 3

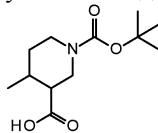


Процедура а: В раствор промежуточного соединения 2 (52 г, 330,8 ммоль) в DCM (869 мл) добавляли DIPEA (85,5 г, 661,5 ммоль) и DMAP (4,04 г, 33,08 ммоль). Затем в данный раствор маленькими порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (72,19 г, 330,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакц. смесь промывали водой и соевым раствором и органический слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент: DCM, 1% MeOH в DCM, 2, 4%). Требуемые фракции выпаривали с получением

нием промежуточного соединения 3 (64,1 г, 75%).

Процедура b: В перемешиваемый и охлажденный (0°C) раствор промежуточного соединения 2 (140 г, 0,595 моль) в DCM (1,5 л) последовательно добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (130 г, 0,596 моль), Et₃N (225 г, 1,74 моль) и DMAP (10 г, 0,082 моль) и перемешивание продолжали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в H₂O (500 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2×100 мл). Органические слои отделяли, высушивали (Na₂SO₄) и растворитель выпаривали с получением неочищенного промежуточного соединения 3 (150 г, 90%, чистота 90%, определенная с помощью ¹H-ЯМР), которое применяли далее как таковое.

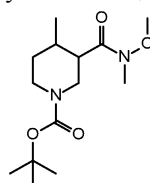
Промежуточное соединение 4



Процедура a: Промежуточное соединение 3 (64,1 г, 249,1 ммоль) перемешивали в MeOH (500 мл) при к.т. Добавляли NaOH (2 М, 747,3 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. при к.т. Реакц. см. подкисляли с помощью 1 н. HCl и продукт экстрагировали с помощью Et₂O. Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 4 (59,70 г) в виде белого твердого вещества.

Процедура b: В перемешиваемый раствор промежуточного соединения 3 (150 г, чистота 90%, 0,524 моль) в MeOH (0,9 л) добавляли 2 М раствор NaOH (1,8 моль). Через 14 ч реакц. смесь экстрагировали при к.т. с помощью MTBE (2×0,8 л). Водный слой подкисляли 10% лимонной кислотой и затем экстрагировали с помощью EtOAc (4×1 л). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного промежуточного соединения 4 (142 г, чистота 90%, определенная с помощью ¹H-ЯМР, 100%), которое применяли как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение 5



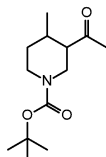
Процедура a: В раствор промежуточного соединения 4 (59,7 г, 0,25 моль) в THF (800 мл) добавляли ди-1Н-имидазол-1-илметанол (54 г, 0,33 моль) и смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч.

В другой колбе в суспензию N-метоксиметанамина гидрохлорида (1:1) (32,93 г, 0,34 моль) в ACN (500 мл) добавляли триметиламин (35,75 г, 0,35 моль). Обе смеси объединяли и перемешивали при 50°C, осуществляя при этом контроль. Промежуточный продукт кристаллизовали из реакционной смеси, и он не вступал в реакцию с N-метоксиметанмином для образования требуемого продукта.

Добавляли DCM до тех пор, пока промежуточное соединение не растворялось. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 1 недели при 80°C. Растворители выпаривали. Остаток растворяли в DCM и промывали водой, 20% раствором AcOH и наконец насыщенным раствором NaHCO₃. Орг.сл. высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали. Продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент: 2% MeOH в DCM, 4%). Очищенные фракции выпаривали с получением промежуточного соединения 5 (70 г, количественно).

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

Промежуточное соединение 6

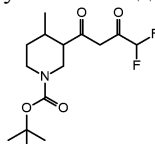


Процедура a: Загружали промежуточное соединение 5 (70 г, 244,4 ммоль) в THF (250 мл) в колбу в атмосфере N₂ и охлаждали до -15°C. Добавляли по каплям бромид метилмагния (1,4 М в толуоле/THF, 75/25, 206 мл) при температуре, не превышающей 0°C. После добавления реакц. смеси перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Затем реакц. смесь выливали на лед с 20 мл AcOH. Продукт экстрагировали с по-

мощью Et₂O и орг.слой промывали 5% раствором NaHCO₃. Орг.слой высушивали над MgSO₄, фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 6 (53,35 г, 90%).

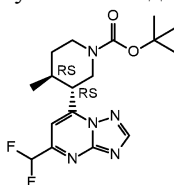
Процедура b: В перемешиваемый и охлажденный раствор (0°C) промежуточного соединения 5 (150 г, 0,524 моль) в THF (2 л) добавляли по каплям 3 М раствор бромида метилмагния в THF (0,75 л, 2,25 моль) и перемешивание продолжали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в водный раствор NH₄Cl и экстрагировали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

Промежуточное соединение 7



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

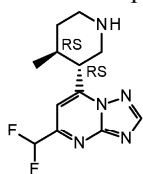
Промежуточное соединение 8



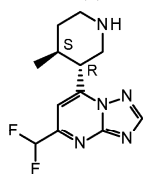
Перемешивали промежуточное соединение 7 (70,5 г, 220,8 ммоль), 1H-1,2,4-триазол-5-амин гидрохлорид (1:1) (53,22 г, 441,52 ммоль) и DMF (1500 мл) при 80°C в течение 24 ч. Добавляли Et₃N (20 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (20 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин, выпаривали и затем растворяли в EtOAc,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

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

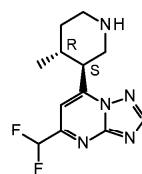
Промежуточные соединения 9, 9A и 9B



Промежуточное
соединение 9



Промежуточное
соединение 9a

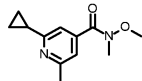


Промежуточное
соединение 9b

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

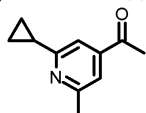
Промежуточные соединения 9a и 9b выделяли в виде свободных оснований или, в качестве альтернативы, их растворяли в MeOH с последующим добавлением HCl/i-PrOH и смесь выпаривали. Хлористоводородные соли (в каждом случае HCl) кристаллизовали из ACN, отфильтровывали и высушивали.

Промежуточное соединение 10



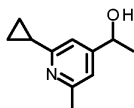
Добавляли CDI [530-62-1] (2,96 г, 18,25 ммоль) при к.т. в раствор 2-циклопропил-6-метил-4-пиридинкарбоновой кислоты [1256805-64-7] в DCM [75-09-2] (50 мл, 1,326 г/мл) и реакц. смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем добавляли хлористоводородную соль N,O-диметилгидроксиламина (1,92 г, 19,66 ммоль) и реакц. смесь перемешивали при к.т. до завершения реакции. Реакц. смесь разбавляли с помощью DCM и промывали водой и соевым раствором. Органический слой высушивали на MgSO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 10 (2,67 г, выход 86,33%), достаточно чистого для применения как таковое на следующих стадиях.

Промежуточное соединение 11



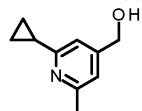
Растворили промежуточное соединение 10 (1,05 г, 3,495 ммоль) в безводном THF (30 мл) и охлаждали до -15°C в атмосфере N_2 . Добавляли по каплям раствор бромид метилмагния в толуоле/THF (75/25) (8,77 мл, 1,4 M, 12,28 ммоль), с поддержанием температуры реакционной смеси во время добавления ниже 0°C . Затем реакц. смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч, затем ее охлаждали до -10°C (iPrOH/ледяная баня) и обрабатывали насыщ. водн. раствором NH_4Cl (20 мл), с поддержанием температуры ниже 5°C . Водный слой трижды экстрагировали с помощью EtOAc, затем объединенные органические слои промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 11 (757 мг, выход 90,626%), достаточно чистого для применения как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение 12



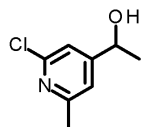
Растворили промежуточное соединение 11 (410 мг, 2,34 ммоль) в MeOH (15 мл). Добавляли NaBH_4 [16940-66-2] (89 мг, 2,34 ммоль) при к.т. и реакц. смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли насыщ. водн. раствор NaHCO_3 , перемешивали 10 мин, затем водный слой три раза экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои один раз промывали соевым раствором, затем высушивали (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением промежуточного соединения 12 (364 мг, выход 87,8%), достаточно чистого для применения как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение 13



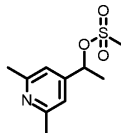
Добавляли гидрид диизобутилалюминия (DIBAL) [1191-15-7] (2,27 мл, 1,2 M, 2,72 ммоль) в раствор промежуточного соединения 10 (500 мг, 2,27 ммоль) в THF [109-99-9] (20,96 мл) при -78°C в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин., затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 1 н. HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенный орг.сл. промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок растворяли в MeOH [67-56-1] (15 мл), обрабатывали борогидридом натрия [16940-66-2] (100 мг, 2,643 ммоль) и перемешивали при к.т. в течение 1 ч и 30 мин. Реакц. см. гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 , экстрагировали с помощью EtOAc (3×). Объединенные орг. слои высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 13 (293 мг, выход 79%), которое было достаточно чистым для применения как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение 14



В соответствии с процедурой, аналогичной процедуре, представленной для синтеза промежуточного соединения 12 (), исходя из 1-(2-хлор-6-метил-4-пиридинил)этанона [890406-52-7] (620 мг, 3,655 ммоль) получали промежуточное соединение 14 (600 мг, выход 95,64%).

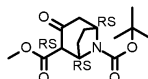
Промежуточное соединение 15



Растворяли 4-пиридинметанол [1702281-97-7] (300 мг, 1,98 ммоль) в безводном DCM [75-09-2] (5,52 мл, 1,326 г/мл, 86,13 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C. Добавляли Et₃N [121-44-8] (552 мкл, 0,728 г/мл, 3,97 ммоль) с последующим добавлением MsCl [124-63-0] (231 мкл, 1,474 г/мл, 2,98 ммоль) и реакц. смесь перемешивали при 0°C до завершения реакции. Добавляли насыщ. водной раствор NaHCO₃ и органический слой разделяли, высушивали на MgSO₄, фильтровали и выпаривали *in vacuo* с получением 500 мг промежуточного соединения 15 в неочищенном виде, которое применяли как таковое на следующей стадии.

Промежуточное соединение 16

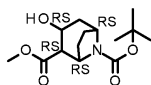
Стадия 1. Промежуточное соединение 17



Добавляли *n*-бутиллитий (nBuLi, 106,5 мл, 266,3 ммоль, 2,5 М в гексанах) при 0°C в раствор диизо-пропиламина (26,95 г, 266,3 ммоль) в THF (500 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем ее охлаждали до -78°C и обрабатывали раствором *N*-Вос-нортропинона (50 г, 221,9 ммоль) в THF (75 мл).

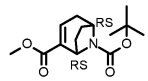
Полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 90 мин, затем добавляли метилцианогорми-ат (22,9 мл, 288,5 ммоль). Обеспечивали нагревание реакц. см. до к. т. и ее перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем ее разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой разделяли, затем промывали водой и соевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, с градиентом элюирования от 100% DCM до 1% MeOH в DCM, с получением промежуточного соединения 17 (60,25 г, 95,8%).

Стадия 2. Промежуточное соединение 18



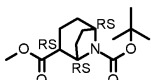
Добавляли борогидрид натрия (16,02 г, 423,5 ммоль) в холодный (ледяная баня) раствор промежу-точного соединения 17 (60 г, 211,8 ммоль) в метаноле (700 мл) и обеспечивали перемешивание реакци-онной смеси в течение 5 ч. Завершенную реакцию гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl, затем растворитель выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный осадок растворя-ли в воде и экстрагировали с помощью 3 × DCM. Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением промежуточного соединения 18 (59 г, 97,6%), которое применяли как таковое без дополнительной очистки.

Стадия 3. Промежуточное соединение 19



Очень медленно добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид (57,5 мл, 413,5 ммоль) (Внима-ние! экзотермическая реакция) в раствор промежуточного соединения 18 (59 г, 206,8 ммоль), триэтила-мина (115 мл, 827,1 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (2,52 г, 20,7 ммоль) в DCM (800 мл), с поддер-жанием температуры ниже 60°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи, затем ее охлаждали на ледяной бане и гасили водой. Регулировали pH полученного раствора до 8-8,5 с приме-нением насыщенного водного раствора NaHCO₃ и обеспечивали его перемешивание при к.т. в течение 1 часа. Затем водный слой экстрагировали с помощью 3 × DCM, затем объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный осадок очищали с по-мощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, с градиентом элюирования от 100% DCM до 2% MeOH в DCM, с получением промежуточного соединения 19 (33,7 г, 61%).

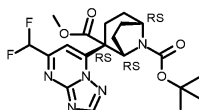
Стадия 4. Промежуточное соединение 20



Добавляли MeOH (59 мл) в колбу, содержащую промежуточное соединение 19 (2,44 г, 9,13 ммоль) и Pd/C (10%) (0,971 г, 0,913 ммоль) в атмосфере азота. Полученное вакуумировали и заполняли газооб-разным водородом и перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, затем растворитель удаляли *in vacuo*. Полученный осадок очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, с градиентом элюирования от 100% DCM до 2% MeOH в DCM, с

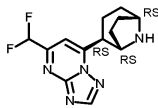
получением промежуточного соединения 20 (2 г, 81%).

Стадия 5. Промежуточное соединение 21

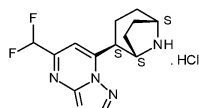


Добавляли по каплям LDA (54,3 мл, 108,7 ммоль, 2М в циклогексане/этилбензоле/THF) при температуре от -78°C до -60°C в растворе промежуточного соединения 20 (24,4 г, 90,6 ммоль) в безводном THF (363 мл) в атмосфере азота. После добавления реакционную смесь нагревали до -30°C и перемешивали в течение 10 мин, после чего охлаждали обратно до -78°C . Растворяли 7-хлор-5-(дифторметил)-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин ([1340394-63-9], 18,5 г, 90,6 ммоль) в минимальном количестве THF и добавляли по каплям с помощью шприца. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 1 ч, затем температуру повышали до к.т. и реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl . Летучие вещества выпаривали *in vacuo* и полученный осадок разделяли между EtOAc и водой. Слои разделяли, затем водный слой экстрагировали с помощью $2 \times \text{EtOAc}$. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный осадок кристаллизовали из диэтилового эфира с получением промежуточного соединения 47 (23,8 г, 60%). Фильтрат выпаривали и полученный осадок очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, с градиентом элюирования от 100% DCM до 2% MeOH в DCM, с получением промежуточного соединения 21 (2 г, 5%) после перекристаллизации из диэтилового эфира.

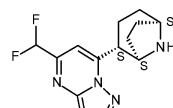
Стадия 6. Промежуточное соединение 16, промежуточное соединение 16А и промежуточное соединение 16В



16



16А



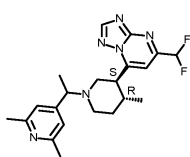
16В

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ

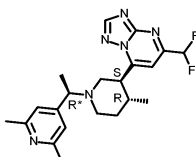
Перемешивали промежуточное соединение 21 (25,8 г, 58,9 ммоль) в концентрированном растворе HCl (266 мл, 3,19 моль, 37% в H_2O) при 150°C в течение ночи. Летучие вещества выпаривали *in vacuo* и полученный осадок дважды выпаривали совместно с толуолом. Продукт обрабатывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 до достижения основного pH. Водный слой экстрагировали с помощью DCM, затем органический слой высушивали на MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Полученный осадок очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, с градиентом элюирования от 100% DCM до 8% MeOH/ NH_3 в DCM, с получением промежуточного соединения 16 в виде рацемической смеси (13 г, 79%). Данный материал очищали с помощью препаративной SFC (неподвижная фаза: Chiralpak Diacel AD 20×250 мм, подвижная фаза: CO_2 , EtOH+0,4 iPrNH₂). Преобразовывали 1S,4S,5S-энантиомер в его соль HCl и перекристаллизовывали из CH_3CN с получением промежуточного соединения 16a (5,58 г, 30%, $R_t=2,91$ мин., $[\alpha]_D^{20} = -66,6$ ($c=0,48$, DMF)).

В. Синтез конечных соединений

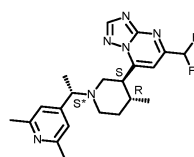
Соединения 1, 1А и 1В



Соед. № 1



Соед. № 1а



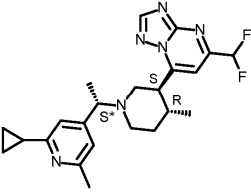
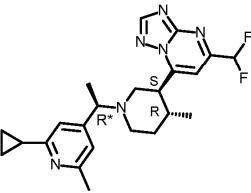
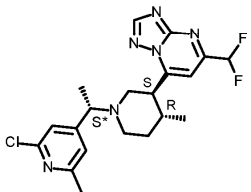
Соед. № 1б

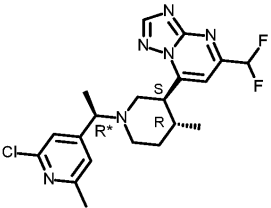
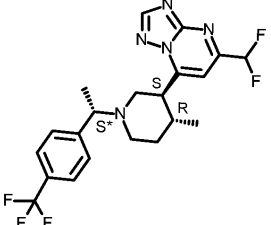
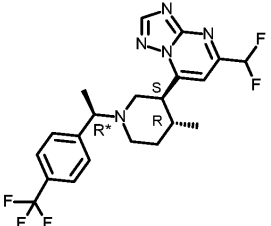
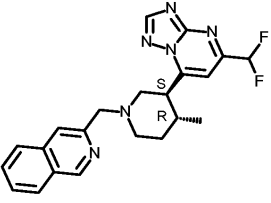
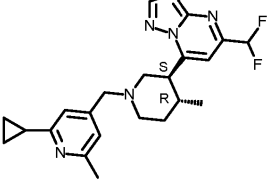
Добавляли Et_3N [121-44-8] (643,574 мкл, 0,728 г/мл, 4,63 ммоль) в перемешиваемый раствор промежуточного соединения 9b (401,811 мг, 1,323 ммоль) в DMF [68-12-2] (16,928 мл, 0,944 г/мл) при 0°C в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали в течение 15 мин и затем добавляли раствор промежуточного соединения 15 (неочищенный материал, 455 мг, 1,984 ммоль) в DMF [68-12-2] (5 мл, 0,944 г/мл). Обеспечивали нагревание реакц. см. до к.т. и затем ее перемешивали в течение еще 72 ч при к.т. После этого периода времени смесь гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенный органический слой высушивали над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Очищали неочищенное соединение 1 с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле, с градиентом элюирования DCM-MeOH (9:1, об./об.)/DCM, от 0/100 до 10/90. Необходимые фракции собирали и концентрировали *in vacuo*. Разделяли соединение 1 (254 мг) на два диастереомера посредством SFC с применением в качестве неподвижной фазы: Chiralpak Diacel AD, 20×250 мм, и в качестве подвижной фазы: CO_2 , iPrOH+0,4 iPrNH₂. Собирали две фракции и каждую растирали из смеси DCM и DIPE (1/1, об./об.) с получением указанных в заголовке соединений: 5-(дифторметил)-7-[(3S,4R)-1-[(1R*)-1-(2,6-диметил-4-

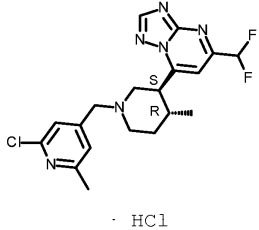
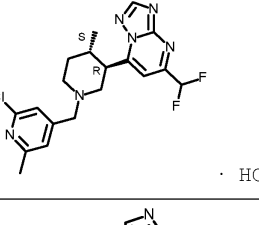
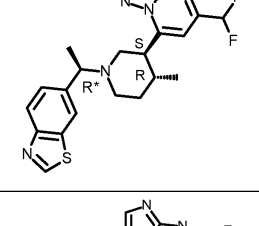
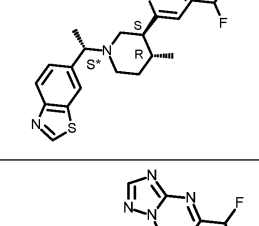
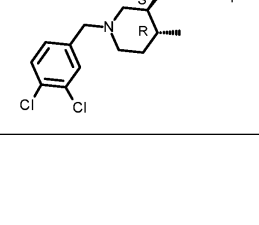
пиримидил)этил]-4-метил-3-пиперидил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (соединение 1a) (100 мг, 18,87%) в виде грязно-белого твердого вещества и 5-(диформетил)-7-[(3S,4R)-1-[(1S*)-1-(2,6-диметил-4-пиримидил)этил]-4-метил-3-пиперидил]-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина (соединение 1b) (95 мг, 17,93%) в виде грязно-белого твердого вещества.

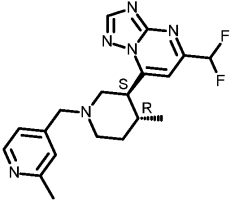
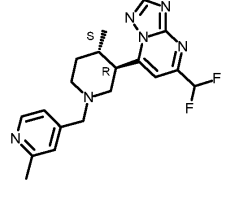
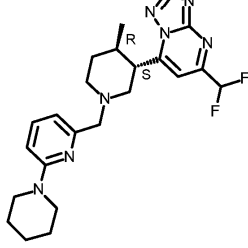
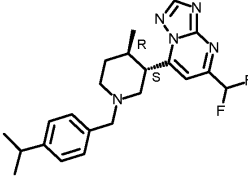
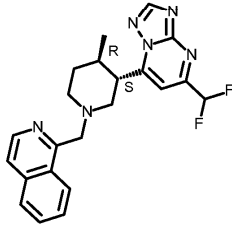
Следующие примеры получали путем применения процедуры, аналогичной описанной для синтеза соединений 1, 1a и 1b, исходя из соответствующих полученных, известных или коммерчески доступных спиртов или бензилгалогенидов.

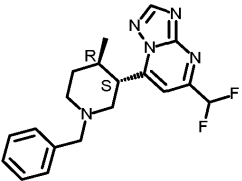
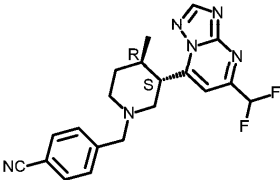
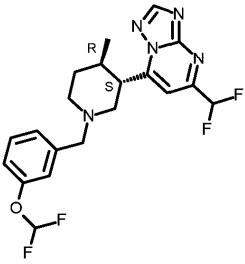
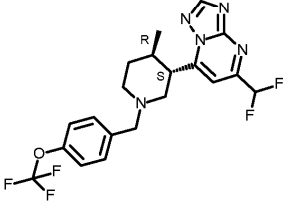
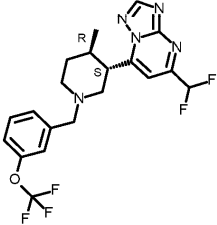
Таблица 1a

Соед. №	Структура	Получен из	Выход (%)
2		I-12	13,35
3		I-12	12,65
4		I-14	1,9

5		I-14	1, 9
6		1-[4-(трифторметил)фенил]эт анол [1737-26-4]	20, 28
7		1-[4-(трифторметил)фенил]эт анол [1737-26-4]	19, 94
8		3-(бромметил)изохинолин [1125-80-0]	52, 37
9		I-13	31

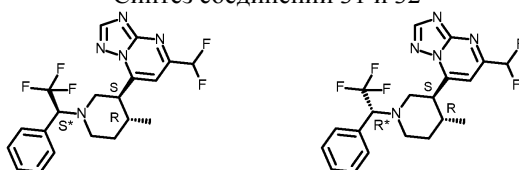
10	 · HCl	2-хлор-4-(хлорметил) – 6-метилпиридин [162046-59-5]	60
11	 · HCl	2-хлор-4-(хлорметил) – 6-метилпиридин [162046-59-5]	35
12	 · HCl	1-(1,3-бензотиазол-6- ил)этанол [181820-06- 4]	38
13	 · HCl	1-(1,3-бензотиазол-6- ил)этанол [181820-06- 4]	36
14		3,4-дихлорбензилбромид [18880-04-1]	25

15	 ·HCl	4-(хлорметил)-2-метилпиридина гидрохлорид [75523-42-1]	77
16	 ·HCl	гидрохлоридная соль 4-(хлорметил)-2-метилпиридина [75523-42-1]	76
17	 ·HCl	(6-пиперидинопирид-2-ил)метанол [869901-07-5]	23
18	 ·HCl	4-изопропилбензилбромид [2051-99-2]	51
19	 ·HCl	1-бромметилизохинолин [74417-44-0]	52

20		бензилбромид	55
21		4- (хлорметил) бензонитрил [874-86-2]	46
22		3- дифторметоксибензилбро мид [72768-95-7]	21,5
23		4- (трифторметокси) бензил бромид [50824-05-0]	55
24	 HCl	3- (трифторметокси) бензил бромид [159689-88-0]	8

25		6-хлорметил-2- цианопиридин [135450-23-6]	19
26		4- (бромметил) тетрагидропиран HCl	41
27		4- (бромметил) тетрагидропиран [125552-89-8] HCl	39
28		2-хлор-4- (хлорметил) – 6-метилпиридин [162046-59-5]	53
29		1-бром-2-метилпропан [78-77-3]	37
30		3-трифторметил-4- фторбензилхлорид [67515-62-2]	30
56		I-16a 3- (диформетокси) бензилб ромид [72768-95-7] · HCl	49, 5

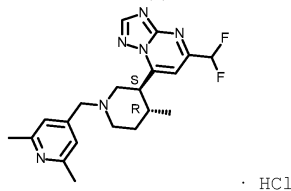
Синтез соединения 31 и 32



Растворили промежуточное соединение 9b (174,442 мг, 0,574 ммоль) в безводном DCM (5 мл) в атмосфере N₂. Добавляли Et₃N (0,08 мл, 0,728 г/мл, 0,57 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанон [434-45-7] (100 мг, 0,574 ммоль), тетрахлорид титана (0,03 мл, 0,29 ммоль) и Et₃N (0,24 мл, 1,72 ммоль). Реакц. смесь перемешивали в течение 16 ч при к.т. Добавляли раствор цианоборогидрида натрия (114 мг, 1,72 ммоль) в MeOH (2 мл) и полу-

ченную смесь перемешивали 15 мин при к.т., затем обрабатывали водн. раствором NaOH (1 н., 2 мл) и трижды экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и выпаривали *in vacuo*. Полученный осадок очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP XBridge Prep C18 ODB-5 мкм, 30×250 мм, подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением соединения 32 (6,6 мг, 2,7%) и соединения 31 (7,4 мг, 3%).

Синтез соединения 33

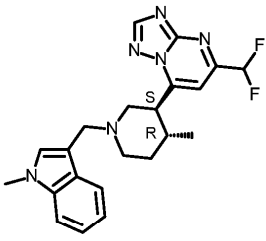
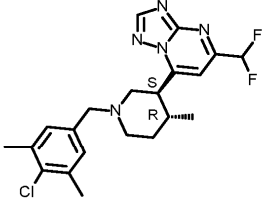
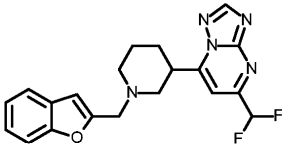
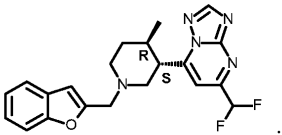
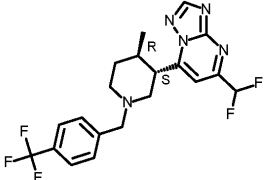
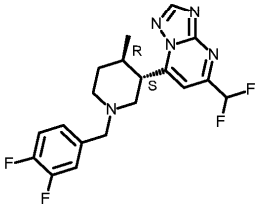


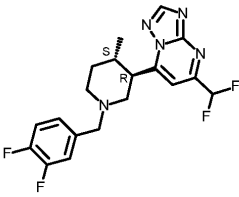
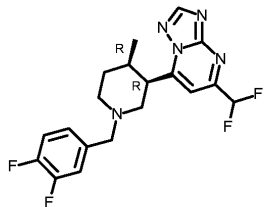
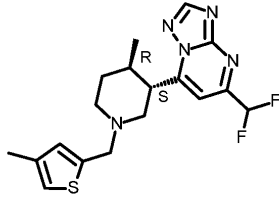
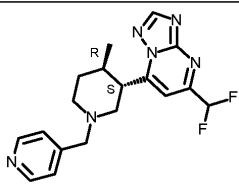
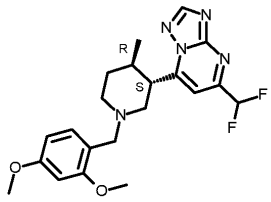
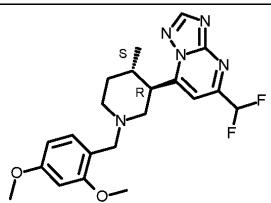
Добавляли по каплям DIPEA [7087-68-5] (496 мкл, 2,9 ммоль) при к.т. в смесь промежуточного соединения 9b (175 мг, 0,58 ммоль), 2,6-диметил-4-пиридинкарбоксальдегида [18206-06-9] (156 мг, 1,15 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия [56553-60-7] (244 мг, 1,15 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., затем ее гасили водой (1 мл) и перемешивали при к.т. в течение дополнительно часа. Полученную смесь фильтровали через фильтр Extrelute, который промывали с помощью DCM (2×10 мл). Фильтрат выпаривали *in vacuo* и полученный осадок очищали посредством препаративной HPLC (неподвижная фаза: RP Vydac Denali C18-10 мкм, 200 г, 5 см; подвижная фаза: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде, CH_3CN) с получением указанного в заголовке соединения в виде свободного основания. Данный материал обрабатывали раствором HCl в простом эфире с получением соединения 33 (139 мг, 57%) в виде белых кристаллов.

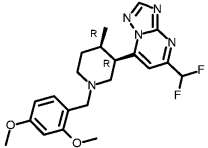
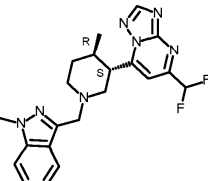
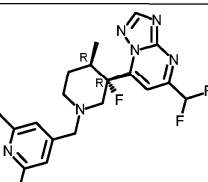
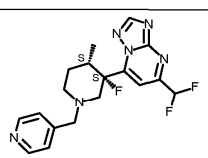
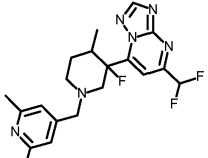
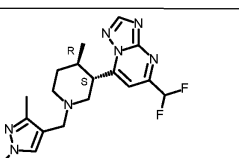
Следующие примеры получали путем применения процедуры, аналогичной описанной для синтеза соединения 33, исходя из соответствующих известных или коммерчески доступных альдегидов.

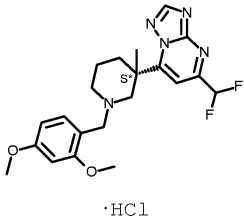
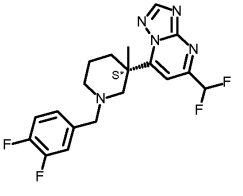
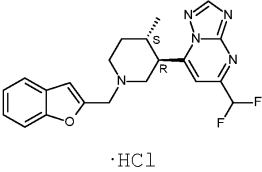
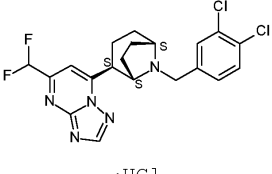
Таблица 1b

Соед. №	Структура	Получен из	Выход (%)
34		имидазо[1,2-а]пиридин-6-карбальдегид [116355-16-9]	39

35	 · HCl	1-метил-1H-индол-3-карбальдегид [19012-03-4]	43
36	 HCl	4-хлор-3,5-диметилбензальдегид [51719-64-3]	82
37	 2 HCl	бензофуран-2-карбальдегид [4265-16-1]	54
38	 ·HCl	бензофуран-2-карбальдегид [4265-16-1]	63
39		4-(трифторметил)бензальдегид	55
40	 ·HCl	3,4-дифторбензальдегид [34036-07-2]	46

41	 <chem>Fc1cc(F)cc(CN2CC[C@H](C2)c3cc(F)c(F)n4ncnc34)cc1</chem> $\cdot \text{HCl}$	3,4-дифторбензальдегид [34036-07-2]	77
42	 <chem>Fc1cc(F)cc(CN2CC[C@H](C2)c3cc(F)c(F)n4ncnc34)cc1</chem>	3,4-дифторбензальдегид [34036-07-2]	3
43	 <chem>Cc1cc(CN2CC[C@H](C2)c3cc(F)c(F)n4ncnc34)s1</chem> $\cdot \text{HCl}$	4-метилтиофен-2- карбоксальдегид [6030- 36-0]	63
44	 <chem>c1ccc(CN2CC[C@H](C2)c3cc(F)c(F)n4ncnc34)cn1</chem> $\cdot 2 \text{ HCl}$	изоникотиновый альдегид [872-85-5]	52
45	 <chem>COc1cc(CN2CC[C@H](C2)c3cc(F)c(F)n4ncnc34)cc(OC)c1</chem> $\cdot \text{HCl}$	2,4- диметоксибензальдегид [613-45-6]	58
46	 <chem>COc1cc(CN2CC[C@H](C2)c3cc(F)c(F)n4ncnc34)cc(OC)c1</chem> $\cdot \text{HCl}$	2,4- диметоксибензальдегид [613-45-6]	41

47		2,4- диметоксибензальдегид [613-45-6]	5
48		1-метил-1H-индазол-3- карбальдегид [4002-83- 9]	61
49		2,6- диметилизоникотиновый альдегид [18206-06-9]	11
50		2,6- диметилизоникотиновый альдегид [18206-06-9]	12
51		2,6- диметилизоникотиновый альдегид [18206-06-9]	59
52	 ·HCl	1,3-диметил-1H-пиразол- 4-карбальдегид [25016- 12-0]	64

53	 ·HCl	2,4- диметоксибензальдегид [613-45-6]	80
54	 ·HCl	3,4-дифторбензальдегид [34036-07-2]	83
55	 ·HCl	бензо[b]фуран-2- карбоксальдегид [4265-16-1]	65
57	 ·HCl	I-16 3,4-дихлорбензальдегид [6287-38-3]	13

Аналитическая часть

Значения температуры плавления

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

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

Таблица 2

№ соедин.	Т. пл. (°C)
1a	141,46
17	137,52

Угол оптического вращения

Угол оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 с натриевой лампой и обозначали следующим образом: $[\alpha]_D^T$ (λ , с в г/100 мл, растворитель, T в °C).

$[\alpha]_D^T = (100\alpha)/(l \times c)$, где l означает длину пробег в дм, а c означает концентрацию в г/100 мл для образца при температуре T (°C) и длине волны λ (в нм). Если используемая длина волны света составляет 589 нм (D-линия натрия), то вместо нее может применяться символ D. Всегда должен приводиться знак направления вращения (+ или -). При применении данного уравнения концентрация и растворитель всегда приводятся в круглых скобках после угла вращения. Угол вращения указан в градусах, а единицы концентрации не приведены (считается, что они представлены в г/100 мл).

Таблица 3

№ соедин.	Угол опт. вращ.
28	-8,14° (589 нм, с 0,295 вес/об. %, DMF, 20°C)

Способы SFC-MS

Измерения в ходе SFC проводили с применением аналитической системы сверхкритической флюидной хроматографии, укомплектованной насосом для двухкомпонентных смесей для доставки диоксида углерода (CO₂) и модификатора, автоматическим дозатором, термостатом для колонок, детектором на диодной матрице, оснащенный проточной кюветой для работы под высоким давлением, выдерживающей значения не более 400 бар. При оснащении масс-спектрометром (MS) поток из колонки направлялся в (MS). В компетенции специалиста в данной области техники находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, времени выдержки и т.п.) с целью получения ионов, по-

звolyющих определить номинальную моноизотопную молекулярную массу (MW) соединения. Сбор и обработку данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Таблица 4А. Аналитические способы SFC-MS (расход выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах, противодавление (BPR) в барах)

Код способа	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход ----- Т колонки	Время анализа ----- BPR
1	Колонка Daicel Chiralpak® AD-3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	А: CO ₂ В: iPrOH+0,2% iPrNH ₂	от 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
2	Колонка Daicel (AD, OD, OJ, AS,)-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	А: CO ₂ В: 3 разных растворителя, применяемых для В: (MeOH, EtOH, iPrOH) +0,2% iPrNH ₂	от 10% до 40% В за 19,4 мин., от 40 до 50% за 2,00 мин., удерживание 3,6 мин.	3 ----- 30	25 ----- 110
3	Колонка Daicel Chiralpak® OJ-3 (3,0 мкм, 150×4,6 мм)	А: CO ₂ В: EtOH+0,2% iPrNH ₂	от 10% до 50% В за 6 мин., удерживание 3,5 мин.	2,5 ----- 40	9,5 ----- 110
4	Колонка Daicel AS-H (5,0 мкм, 500×4,6 мм)	А: CO ₂ В: iPrOH+0,2% iPrNH ₂	10% В, удерживание 15 мин., от 15 до 50% за 3,5 мин., удерживание 6,5 мин.	3 ----- 30	25 ----- 110
5	Колонка Daicel Chiralpak® AD-H (5,0 мкм, 250×4,6 мм)	А: CO ₂ В: EtOH+0,2% iPrNH ₂	15% В, удерживание 4 мин., до 50% за 1	5 ----- 40	7 ----- 110
			мин., удерживание 2 мин.		

Таблица 4В. Аналитические данные SFC - R_t означает время удерживания (в минутах), $[M+H]^+$ означает массу протонированного соединения, способ означает способ, применяемый для анализа энантимерно чистых соединений с помощью (SFC) MS

№ соед.	R_t (мин.)	$[M+H]^+$	Способ	Порядок элюирования изомеров
1a	2,82	отсутствие ответа	1	Энантиомер 1
1b	3,11	отсутствие ответа	1	Энантиомер 2
4	3,21	421	1	Энантиомер 2
5	2,98	421	1	Энантиомер 1
10	4,75	407	2	н. д.
12	2,33	429	3	Энантиомер 1
13	3,28	429	3	Энантиомер 2
28	6,25	407	4	Энантиомер 1
49	1,26	405	5	Энантиомер 1
50	1,64	405	5	Энантиомер 2

Способы LC/MS

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

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

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

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

Таблица 5А. Коды способов LCMS
(расход выражен в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время анализа в минутах)

Код способа	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Расход ----- Т колонки	Время анализ а (мин.)
А	Waters: Acquity® UPLC® – DAD/SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 * 50 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин, удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
В	Waters: Acquity® UPLC® – DAD и SQD	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 * 50 мм)	А: 25 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 95% А до 5% А за 1,3 мин, удерживание в течение 0,7 мин.	0,8 ----- 55	2
С	Waters: Acquity® UPLC® – DAD и SQD	Waters: HSS T3 (1,8 мкм, 2,1 * 100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN	От 100% А до 5% А за 2,10 мин., до 0% А за 0,90 мин., до 5% А в 0,5 мин.	0,7 ----- 55	3,5
Д	Waters: Alliance® -DAD – ZQ и ELSD 2000 Alltech	Колонка Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм)	А: 10 мМ CH ₃ COONH ₄ в 95% H ₂ O+5% CH ₃ CN В: CH ₃ CN С: CH ₃ OH D: (40% CH ₃ CN, и 40% CH ₃ OH, и 20% H ₂ O с 0,25% CH ₃ COOH	От 100% А до 1% А, 49% В и 50% С за 6,5 мин., до 1% А и 99% В за 0,5 мин., до 100% D за 1 мин. с удерживание м в течение 1,0 мин. до 100% А за 0,5 мин. и с удерживание м в течение 1,5 мин.	1,6 ----- 40	11
Е	Waters: Alliance® -DAD – ZMD и CLND 8060 Antek	Waters: T3 C18 (3,5 мкм, 4,6 * 100 мм)	А: 0,1% HCOOH+5% CH ₃ OH в H ₂ O В: CH ₃ OH	100% А до 5% А за 9 мин., удерживание в течение 3,0 мин. до 100% А в течение 1,5 мин.	1,5 ----- 45	13,5

Таблица 5В. Данные анализа LCMS - R_t означает время удерживания (в минутах), $[M+H]^+$ означает массу протонированного соединения, способ означает способ, применяемый для анализа (LC) MS

№ соед.	R_t (мин.)	$[M+H]^+$	$[M+H]^-$	Способ
1a	0,95	401	399	A
1b	0,95	401	399	A
2	2,16	427	425	C
3	1,13	427	425	A
4	2,1	421	419	C
5	2,1	421	419	C
6	1,25	440	438	A
7	1,24	440	438	A
8	1,9	409	407	C

039847

9	1,08	413	411	A
10	1,07	407	–	A
11	1,04	407	405	A
12	2	429	427	C
13	2	429	427	C
14	1,27	426	424	A
15	0,89	373	–	A
16	0,87	373	371	A
17	1,21	442	420	A
18	1,28	400	398	A
19	1,97	409	407	C
20	2,08	358	356	C
21	1,97	383	381	C

22	2, 12	424	422	C
23	2, 29	442	440	C
24	2, 29	443	440	C
25	0, 9	384	442	A
26	0, 92	366	–	A
27	0, 9	366	364	A
28	6, 12	407	465 [M+CH ₃ COO] [–]	D
29	1, 08	324	322	A
30	2, 25	444	442	C
31	1, 2	426	424	A
32	2, 22	426	424	C
33	1, 02	387	385	A
34	0, 8	398	396	A

35	1,05	411	409	A
36	1,34	420	418	A
37	5,87	384	382	E
38	1,14	398	–	A
39	2,27	427	424	C
40	1,17	394	–	A
41	1,13	394	392	A
42	1,24	394	392	A
43	1,16	378	–	A
44	1,65	359	357	C
45	1,05	418	–	A
46	1,05	418	416	A
47	1,19	418	–	A

48	0,99	412	410	A
49	1,86	405	463 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
50	1,86	405	463 [M+CH ₃ COO] ⁻	C
51	1	405	–	A
52	0,78	376		A
53	1,18	418	–	A
54	1,2	394	452	A
55	1,11	398	396	A
56	1,15	436	434	A
57	1,31	438	436	A

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

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

Соед. № 1b: ¹H ЯМР (360 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,88 (br d, J=5,49 Гц, 3H); 1,35 (d, J=6,59 Гц, 3H); 1,51-1,68 (m, 1H); 1,90 (br d, J=10,61 Гц, 2H); 2,06-2,33 (m, 2H); 2,50 (s, 6H); 2,95-3,10 (m, 2H); 3,45 (q, J=6, 59 Гц, 1H); 3,73 (br s, 1H); 6,66 (t, J=54,70 Гц, 1H); 6,93 (s, 2H); 7,27 (s, 1H); 8,55 (s, 1H).

Соед. № 3: ¹H ЯМР (360 МГц, Хлороформ-d) δ ppm 0,85-0,90 (m, 3H), 0,95 (d, J=6,95 Гц, 4H), 1,34 (d, J=6,95 Гц, 3H), 1,60 (br d, J=10,98 Гц, 1H), 1,82-2,12 (m, 3H), 2,23 (td, J=11,43, 2,01 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,94-3,11 (m, 2H), 3,41 (q, J=6,59 Гц, 1H), 3,73 (br s, 1H), 6,66 (t, J=54,70 Гц, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 8,55 (s, 1H).

Соед. № 8: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ при 100°C) δ ppm 0,84 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,55 (dtd, J=13,3, 11,1, 11,1, 4,0 Гц, 1H), 1,85 (dq, J=13,4, 3,5 Гц, 1H), 2,14-2,24 (m, 1H), 2,42-2,48 (m, 1H), 2,61-2,70 (m, 1H), 2,97-3,06 (m, 1H), 3,17 (ddd, J=11,2, 3,5, 1,5 Гц, 1H), 3,71 (td, J=10,2, 3,7 Гц, 1H), 3,89 (s, 2H), 7,00 (t, J=54,4 Гц, 1H), 7,6 (s, 1H), 7,6-7,64 (m, 1H), 7,73 (ddd, J=8,2, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,92 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=8,4 Гц, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,21 (s, 1H).

Соед. № 34 ¹H ЯМР (360 МГц, DMSO-d₆) δ ppm 0,75 (br d, J=6,59 Гц, 3H), 1,39-1,51 (m, 1H), 1,81 (br dd, J=13,36, 3,48 Гц, 1H), 1,95-2,19 (m, 1H), 2,20-2,47 (m, 2H), 2,88-3,07 (m, 2H), 3,48-3,66 (m, 3H), 7,09 (t, J=54 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=9, 15, 1,46 Гц, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,80 (s, 1H).

Фармакологические примеры

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

Анализ PDE2A IN VITRO

Человеческую рекомбинантную PDE2A (hPDE2A) экспрессировали в клетках Sf9 с применением рекомбинантной конструкции gPDE10A на основе бакуловируса. Клетки собирали через 48 ч после ин-

фицирования и белок hPDE2A очищали с помощью металл-хелатной хроматографии на Ni-сефарозе 6FF. Тестируемые соединения растворяли и разбавляли в 100% DMSO до 100-кратной концентрации относительно конечной концентрации в анализе. Разбавления соединения (0,4 мкл) добавляли в 384-луночные планшеты к 20 мкл буфера для инкубации (50 мМ Tris, pH 7,8, 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ EGTA). В буфер для инкубации добавляли 10 мкл фермента hPDE2A и реакцию начинали путем добавления 10 мкл субстрата до конечной концентрации, составляющей 10 мМ cGMP и 0,01 мКи ³H-cGMP. Реакционную смесь инкубировали в течение 45 мин при комнатной температуре. После инкубации реакцию останавливали с помощью 20 мкл стоп-реагента, состоящего из гранул с PDE для SPA (сцинтилляционного анализа сближения) при концентрации 17,8 мг/мл, дополненных 200 мМ ZnCl₂. После осаждения гранул в течение 30 минут измеряли радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика Perkin Elmer Topcount, и результаты выражали в имп./мин. Для получения значений для холостой пробы фермент не включали в реакционную смесь и замещали буфером для инкубации. Контрольные значения получали путем добавления DMSO в конечной концентрации 1% вместо соединения. Кривую наилучшего приближения подбирали по точкам с помощью способа наименьшей суммы квадратов на графике зависимости % контрольного значения с вычтенным значением для холостой пробы от концентрации соединения, и на основании этой кривой получали значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀).

Анализ PDE3A IN VITRO

Человеческую рекомбинантную PDE3A (hPDE3A) приобретали в виде частично очищенного лизата клеток насекомых от Scottish Biomedical, ее клонировали из головного мозга человека и экспрессировали в клетках Sf9. Тестируемые соединения растворяли и разбавляли в 100% DMSO до 100-кратной концентрации относительно конечной концентрации в анализе. Разбавления соединения (0,4 мкл) добавляли в 384-луночные планшеты к 20 мкл буфера для инкубации (50 мМ Tris, pH 7,8, 8,3 мМ MgCl₂, 1,7 мМ EGTA). В буфер для инкубации добавляли 10 мкл фермента hPDE3A и реакцию начинали путем добавления 10 мкл субстрата до конечной концентрации, составляющей 0,4 мМ cAMP и 2,4 мКи/мл [³H]-cAMP. Реакционную смесь инкубировали в течение 60 мин при комнатной температуре. После инкубации реакцию останавливали с помощью 20 мкл стоп-реагента, состоящего из гранул с PDE для SPA (сцинтилляционного анализа сближения) при концентрации 17,8 мг/мл, дополненных 200 мМ ZnCl₂. После осаждения гранул в течение 30 мин. измеряли радиоактивность с помощью сцинтилляционного счетчика Perkin Elmer Topcount, и результаты выражали в имп./мин. Для получения значений для холостой пробы фермент не включали в реакционную смесь и замещали буфером для инкубации. Контрольные значения получали путем добавления DMSO в конечной концентрации 1% вместо соединения. Кривую наилучшего приближения подбирали по точкам с помощью способа наименьшей суммы квадратов на графике зависимости % контрольного значения с вычтенным значением для холостой пробы от концентрации соединения, и на основании этой кривой получали значение концентрации полумаксимального ингибирования (IC₅₀).

Анализ PDE10A IN VITRO

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

Таблица 6

Соед. №	hPDE2A pIC ₅₀	hPDE2A E _{max}	hPDE3B pIC ₅₀	hPDE3B E _{max}	hPDE10A2 или rPDE10A2 (°) pIC ₅₀	hPDE10A2 или rPDE10A2 E _{max}
1	7,68	100	<5	45	5,53	74
1a	6,99	99	<5	34	5,25	64
1b	7,93	100	<5	19	5,54	80
2	7,06	99	<5	29	5,53	78
3	7,87	100	<5	19	5,9	91
4	8,11	99	<5	45	5,96	88
5	7,11	100	5,13	55	5,82	87
6	6,75	99	<5	37	5,2	68
7	6,99	98	5,08	57	5,11	47
8	8,07	100	5,09	61	5,83	85
9	8,28	100	<5	34	5,8	83
10	7,61	96	<5	19	5,8	82
11	5,41	19	~5,4	71	~4,99	47
12	7,35	99	~5,07	54	5,69	86
13	7,23	98	~5,02	47	5,83	85
14	7,25	102	<5	39	5,64	80
15	7,02	95	<4,52	17	~5	45
16	5,23	4	<5	23	<5	10
17	6,71	100	<5	41	<5	49
18	6,55	98	5,1	60	5,11	56
19	6,49	96	<5	35	5,07	58
20	6,34	97	<5	23	<5	26

21	6,33	97	<5	24	~5	48
22	6,25	95	<5	42	5,11	61
23	6,24	97	5,14	49	5,16	62
24	6,16	96	<5	31	5,14	58
25	5,99	92	<5	12	<5	28
26	~5,51	27	<5	12	<5	12
27	~5,31	20	<5	3	<5	11
28	5,25	16	<5	10	<5 (r)	7,2 (r)
29	~5,06	3	<5	~14	<5	3
30	6,31	99	<5	21	5,1	55
31	5,81	91	<5	24	5,01	51
32	6,07	96	<5	35	<5	46
33	7,65	96	<5	8	5,39	72
34	7,64	91	<5	18	5,33	67
35	7,32	102	<5	22	5,12	53
36	7,25	100	<5	43	5,43	82
37	6,7	81	5,92	88	5,98 (r)	50,705 (r)
38	6,79	88	<5	28	5,33	69
39	6,77	99	<5	46	5,21	65
40	5,95	42	<5	10	<5	35
41	5,71	33	<5	20	<5	15
42	5,47	22	<5	19	<5	45
43	6,46	77	<5	0	5,16	44
45	6,02	49	<5	6	<5	37
46	5,14	9	<5	17	<5	-6
47	~5,46	25	<5	27	<5	37
48	6,01	96	<5	23	<5	37
49	5,67	86	<5	17	<5	12
50	5,42	75	~5	53	<5	13
51	5,53	91	5,11	67	<5	28
52	~5,63	31	<5	1	<5	9
53	5,16	14	<5	3	<5	0
54	~5,05	15	<5	5	<5	9
55	5,65	25	<5	40	<5	12
56	6,28	97	<5	26	<5	43
57	6,98	100	<5	35	5,1	58

(*) Представленные данные относятся к клону человека, если не указано иное, что они относятся к крысе (r).

Занятость PDE2 тестируемыми соединениями

Способы

Занятость PDE2A оценивали посредством автордиографии ex-vivo с применением [³H]B-17a (описан в WO 2013/000924) в качестве радиолиганда (соединение 12 в Buijnster et al., (2014). Structure-Based Design of a Potent, Selective, and Brain Penetrating PDE2 Inhibitor with Demonstrated Target Engagement. ACS Med Chem Lett. 5(9):1049-53.)

Самцов крыс Wistar (200-250 г) обрабатывали посредством перорального введения среды-носителя или возрастающих доз [³H]B-17a и умерщвляли через 1 ч. Головной мозг сразу же удаляли из черепа и подвергали быстрой заморозке в охлажденном сухим льдом 2-метилбутане (-40°C). Срезы полосатого тела толщиной двадцать мкм нарезали с помощью криостатного микротомы Leica CM 3050 (van Hop-plynus, Бельгия), помещали в размороженном состоянии на предметные стекла (SuperFrost Plus Slides, LaboNord, Франция) и хранили при -20°C до применения.

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

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

Срезы головного мозга помещали в β-imager (Biospace, Париж) на 4 ч и радиоактивность, исходящую от срезованных областей головного мозга, количественно определяли с применением программы Beta vision (Biospace, Париж). Специфическое связывание определяли как разницу между общим связыванием

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

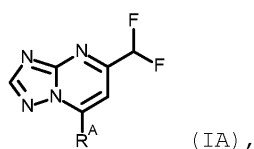
Таблица 7. PO=перорально; SC=подкожно

Соед. №	Занятость PDE2 при 10 мг/кг	Путь занятости PDE2 при 10 мг/кг
1b	42	SC
3	21	PO
8	0	SC
33	37	SC
34	0	PO
36	0	PO

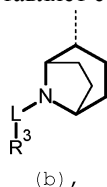
Допустимые варианты не следует рассматривать как отклонение от объема настоящего изобретения. Будет очевидно, что специалисты в данной области техники могут изменять описанное таким образом изобретение различными способами.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (IA)



или его стереоизомерная форма, где R^A представляет собой радикал (b)



где

L выбирают из группы, состоящей из $>CH_2$, $>CH(CH_3)$ и $>CH(CF_3)$; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из C_{1-4} алкила; арила и Het; где

арил представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; $-CN$; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген;

Het представляет собой:

(a) 5-членный гетероарильный радикал, выбранный из тиофенила и пиразолила, каждый из которых является незамещенным или замещен 1 или 2 независимо выбранными заместителями, представляющими собой C_{1-4} алкил; или

(b) 6-членный гетероарильный радикал, выбранный из пиридила и пиримидинила, каждый из которых является незамещенным или замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; $-CN$; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{3-6} циклоалкила и 1-пиперидинила; или

(c) 9- или 10-членный гетероарильный радикал, выбранный из группы, состоящей из 1H-индолила, бензофуридила, 1H-индазолила, 1,3-бензотиазолила, имидазо[1,2-a]пиридинила и изохинолинила; каждый из которых является незамещенным или замещен заместителем, представляющим собой C_{1-4} алкил; или

(d) тетрагидропиранил;

или его фармацевтически приемлемые соль.

2. Соединение по п.1, где

L выбирают из группы, состоящей из $>CH_2$ и $>CH(CH_3)$; и

R^3 выбирают из группы, состоящей из арила и Het; где

арил представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген;

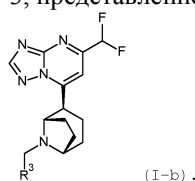
Het представляет собой 6-членный гетероарильный радикал, выбранный из пиридила, незамещенного или замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{3-6} циклоалкила и 1-пиперидинила.

3. Соединение по п.1 или 2, где

L выбран из группы, состоящей из $>CH_2$ и $>CH(CH_3)$; и

R^3 представляет собой 6-членный гетеро-арильный радикал, выбранный из пиридила, незамещенного или замещенного 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; C_{3-6} циклоалкила и 1-пиперидинила.

4. Соединение по любому одному из пп.1-3, представленное формулой (I-b)



5. Соединение по п.4, где R^3 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из галогена; -CN; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген; и C_{1-4} алкилокси, незамещенного или замещенного 1, 2 или 3 независимо выбранными заместителями, представляющими собой галоген.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей фосфодиэстеразу-2 активностью, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому одному из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель.

7. Применение соединения по любому одному из пп.1-5 в качестве лекарственного препарата, обладающего ингибирующей фосфодиэстеразу-2 активностью.

8. Применение соединения по любому из пп.1-5 для лечения или предупреждения расстройства центральной нервной системы, опосредованного фосфодиэстеразой-2, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера; инсульт; нарушение обучаемости; расстройства или состояния, включающие в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; легкого когнитивного нарушения; возрастного когнитивного нарушения; когнитивного нарушения, связанного с восприятием, вниманием, обучением или памятью; и нарушений памяти.

9. Применение фармацевтической композиции по п.6 в качестве лекарственного препарата, обладающего ингибирующей фосфодиэстеразу-2 активностью.

10. Применение фармацевтической композиции по п.6 для лечения или предупреждения расстройства центральной нервной системы, опосредованного фосфодиэстеразой-2, выбранного из группы, включающей болезнь Альцгеймера; инсульт; нарушение обучаемости; расстройства или состояния, включающие в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; легкого когнитивного нарушения; возрастного когнитивного нарушения; когнитивного нарушения, связанного с восприятием, вниманием, обучением или памятью; и нарушений памяти.

11. Способ получения фармацевтической композиции по п.6, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно смешивают с терапевтически эффективным количеством соединения по любому из пп.1-5.

12. Способ лечения расстройства, опосредованного фосфодиэстеразой-2, выбранного из группы, состоящей из болезни Альцгеймера; инсульта; нарушения обучаемости; расстройства или состояния, включающего в качестве симптома синдром дефицита внимания и/или нарушение познавательной деятельности; легкого когнитивного нарушения; возрастного когнитивного нарушения; когнитивного нарушения, связанного с восприятием, вниманием, обучением или памятью; и нарушений памяти, предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-5.

