

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292706 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.18(22) Дата подачи заявки  
2021.03.25

(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)  
A61K 31/4985 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТИРИДИНА И ПИРИДО[3,4-с]ПИРИДАЗИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ  $\alpha 5$  РЕЦЕПТОРОВ GABA<sub>A</sub>

(31) P2000113

(32) 2020.03.26

(33) HU

(86) PCT/IB2021/052486

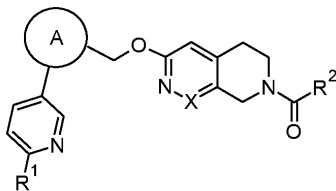
(87) WO 2021/191838 2021.09.30

(71) Заявитель:  
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:  
Сабо Дьёрдь, Потор Агтила, Вагё  
Иштван, Турош Дьёрдь Иштван,  
Элиаш Оливер, Капуш Габор Ласло  
(HU)

(74) Представитель:  
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), и/или к их солям и/или их биологически активным метаболитам, и/или их пролекарствам, и/или их сольватам, и/или их гидратам, и/или их полиморфным формам, которые имеют сходство и селективность по отношению к субъединице альфа 5 рецептора гамма-аминомасляной кислоты A, и действуют как позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, и поэтому подходят для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора; изобретение также относится к способу получения и к промежуточным соединениям, применяемым в способе получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, и к их применению в качестве медикаментов.



A1

202292706

202292706

A1

# ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТИРИДИНА И ПИРИДО[3,4-с]ПИРИДАЗИНА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АЛЬФА 5 РЕЦЕПТОРОВ GABA<sub>A</sub>

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I),  
5 которые обладают сродством и селективностью к субъединицам альфа 5 рецептора  
A гамма-аминомасляной кислоты (англ. gamma-aminobutyric acid A receptor subunit  
alpha 5, сокращенно  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>) и действуют как позитивные (положительные)  
аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> (GABA<sub>A</sub>  $\alpha 5$  PAM (сокр. от англ. "positive  
allosteric modulator")) и, таким образом, подходят для лечения или профилактики  
10 заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>; изобретение также относится к  
способу получения таких соединений и к промежуточным соединениям,  
применяемым в способе их получения, к фармацевтическим композициям,  
включающим такие соединения, и к их применению в качестве медикаментов.

## ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 В центральной нервной системе гамма-аминомасляная кислота (GABA)  
является основным нейромедиатором торможения. Рецепторы, чувствительные к  
GABA, делятся на два основных семейства: управляемые лигандами GABA<sub>A</sub>-  
рецепторы и связанные с G-белком GABA<sub>B</sub>-рецепторы.

Управляемый лигандами GABA<sub>A</sub>-рецептор опосредует большую часть  
20 тормозящих нейротрансмиттерных передач в мозгу взрослых млекопитающих. Этот рецептор  
образован пентамером, состоящим из совокупности субъединиц ( $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-3$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\delta$ ,  
 $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\rho 1-3$ ) (Olsen, Sieghart, *Pharmacol. Rev.* 2008, 60:243-260), образующих  
управляемый лигандами Cl<sup>-</sup>-канал. Распределение субъединиц варьируется в  
зависимости от участка мозга и стадии развития мозга. Такое серьезное  
25 разнообразие приводит к значительным вариациям нейронных механизмов  
торможения и в некоторых условиях нейронных механизмов возбуждения и создает  
возможности для определенных терапевтических вмешательств (Fritschy, Möhler, *J.*  
*Comp. Neurol.* 1995, 359:154-194; Jacob, *Front Mol Neurosci* 2019, 12: Art 179).  
Физиологическая роль и фармакологические профили GABA<sub>A</sub>-рецепторов сильно  
30 зависят от строения субъединиц. Эксперименты с генетически модифицированными  
мышьями показали, что состав субъединиц рецептора, в частности, относящихся к  
субтипам  $\alpha$ , в значительной степени определяет фармакологию соединений,  
воздействующих на чувствительный к бензодиазепину аллостерический

модуляторный сайт (англ. benzodiazepine-sensitive allosteric modulatory site, сокращенно BDZ-сайт) (Rudolph, Knoflach, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10:685-697). Широко распространенные  $\alpha 1$ -содержащие рецепторы опосредуют седативное и амнезирующее действие, в то время как  $\alpha 2$ - и  $\alpha 3$ -содержащие рецепторы отвечают за анксиолитическое, противосудорожное и миорелаксирующее действие (Sieghart, Sperk, *Curr. Top Med. Chem.* 2002, 2:795-816; Whiting с соавт., *Drug Discov. Today* 2003, 8:445-450). Рецепторы, содержащие  $\alpha 5$ -субъединицы ( $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>R), преимущественно экспрессируются в гиппокампе, префронтальной коре головного мозга, миндалевидном теле и прилежащем ядре (Olsen, Sieghart, *Neuropharmacology* 2009, 56:141-148; Sur с соавт., *Brain Res.* 1999, 822:265-270; Martin с соавт., *Biochem. Soc. Trans.* 2009, 37:1334-1337), и, полагают, что они задействованы при некоторых нарушениях ЦНС (центральной нервной системы).

Рецепторы, содержащие  $\alpha 5$ , в основном являются внесинаптическими и опосредуют тоническое торможение (Caraiscos с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101:3662-3667). В отличие от их тормозящего воздействия в нервной системе взрослого индивидуума, на ранних стадиях развития гиппокампальной цепи  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> могут вызывать возбуждение (Marchionni с соавт., *J Physiol.* 2007, 581:515-528). Их модулирующее воздействие на способность к возбуждению главных нейронов гиппокампа и коры головного мозга может объяснять значительную роль, которую  $\alpha 5$  рецепторов GABA<sub>A</sub> играют в развитии нейронов, в когнитивной деятельности, способности к обучению и памяти, а также их потенциальную терапевтическую полезность при лечении различных нарушений, примеры которых включают инсульт, умеренные когнитивные нарушения, шизофрению, депрессию, состояния, связанные с деменцией, или заболевания, связанные с нарушением социальных когнитивных функций, или нарушения нервно-психического развития, такие как синдром Дауна или расстройства аутистического спектра (сокращенно: "РАС"; англ. autism spectrum disorder, сокращенно "ASD") (Jacob, *Front. Mol. Neurosci.* 2019, 12: Art 179; Mohamad, Tarmizi Che Has, *J. Mol. Neurosci.* 2019, 67:343-351; Soh, Lynch, *Curr. Drug. Targets* 2015, 16:735-746).

Генетическое и фармакологическое снижение опосредуемого  $\alpha 5$  тонического торможения может улучшать способность к обучению и память (Möhler и Rudolph, *F1000Res* 2017 Feb 3;6. pii: F1000 Faculty Rev-101) за счет повышенной способности нейронов к адаптации (Martin с соавт., *J. Neurosci.* 2010, 30:5269-5282) и повышения колебательной активности сети (Towers с соавт., *J. Physiol.* 2004, 559:721-728; Glykis, Mody, *Neurophysiol.* 2008, 95:2796-2807). Однако гиперактивность гиппокампа

и коры головного мозга, вызываемая снижением функции  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>, у грызунов также может приводить к гиперлокомоции и нарушению сенсомоторной синхронизации (Hauser с соавт., *Mol. Psychiatry* 2005, 10:201-207), нарушению социального поведения (Zurek с соавт., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016, 3:392-398) и  
5 нарушению познавательных способностей (Engin с соавт., *J. Neurosci.* 2015, 35:13698-13712; Martin с соавт., *J. Neurosci.* 2010, 30:5269-5282; Prut с соавт., *Genes Brain Behav.* 2010, 9:478-488), то есть к поведенческим изменениям, характерным для ряда нарушений ЦНС. В подобном патологическом состоянии перспективным воздействием на позитивные, негативные и когнитивные симптомы таких  
10 заболеваний может быть усиление, а не блокада функции  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>.

Учеными Университета Wisconsin-Milwaukee в качестве позитивных аллостерических модуляторов, предпочтительно воздействующих на  $\alpha 5$ , были описаны некоторые производные 4*H*-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,4]дiazепина (WO 2017/161370 A1), такие как SH-053-2'F-R-CH<sub>3</sub>, MP-III-022 или GL-II-73 (Stamenić с  
15 соавт. *Eur. J. Pharmacol.* 2016, 791:433-433; Savic с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2008, 33:332-339; Prevot с соавт., *ACS Chem. Neurosci.* 2019, 10:2088-2090), которые в опытах с мышами, подвергавшимися стрессу, и в опытах с возрастными мышами действовали как агенты, улучшающие когнитивные способности, уменьшающие тревожность и депрессию (Prevot с соавт. *Mol. Neuropsychiatry* 2019, 5:84-97). MP-III-  
20 022 и 6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5*H*)-он, позитивный аллостерический модулятор  $\alpha 5$ , соединение 44 (Chambers с соавт., *J. Med. Chem.* 2003, 46:2227-2240) улучшали когнитивные способности у молодых и старых крыс, соответственно (Poe, Michael M., *Theses and Dissertations.* 1301 (2016) <https://dc.uwm.edu/etd/1301>; Koh с соавт. *Neuropharmacology* 2013, 64:145:152). Кроме того, SH-053-2'F-R-CH<sub>3</sub> и MP-III-022  
25 обращали вспять патологические изменения двигательной активности у крыс в опытах по развитию шизофрении (Gill с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1903-1911; Batinic с соавт. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2017, 61:31-39).

AgeneBio Inc. были описаны производные имидазо[1,5-*a*][1,2,4]-триазоло[1,5-*d*][1,4]бензодиазепина (WO 2015/095783 A1) в качестве позитивных аллостерических  
30 модуляторов  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, и в доклинических результатах биологических исследований возрастных когнитивных нарушений было показано, что в условиях гиппокампальной гиперактивности такие соединения заселяют  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> в гиппокампе (пресс-релиз, AgeneBio, 11 Sep 2019; <https://www.agenebio.com/agenebio-announces-additional-funding-to-advance-novel-gaba-a-therapeutic-program-to-address-alzheimers-and-other-cns-conditions/>), поскольку  
35

их основная серия включает действенные и селективные соединения, которые проявляли высокую эффективность *in vivo* в опытах с состарившимися крысами (<https://grantome.com/grant/NIH/R44-AG063607-01>).

Наиболее предпочтительным показанием согласно настоящему изобретению является наличие расстройства аутистического спектра (РАС). РАС представляет собой сложное, гетерогенное нарушение нервно-психического развития, характеризуемое разложением социальных связей, снижением коммуникативной активности, типичным повторяющимся поведением и нарушением исполнительных функций (Anagnostou с соавт., *CMAJ* 2014, 186:509-519; Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Диагностическое и статистическое руководство по ментальным нарушениям). 5-е изд. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013 - Diagnostic Criteria for 299.00 Autism Spectrum Disorder). Для лечения основных симптомов РАС не существует одобренного медикаментозного лечения. Имеющиеся в настоящее время фармакологические средства лечения ограничиваются атипичными нейролептиками рисперидоном и арипипразолом, которые были одобрены для лечения раздражительности, связанной с РАС. Для облегчения обсессивно-компульсивных симптомов при РАС "вне инструкции" применяют антидепрессанты; эффективность и переносимость такого лечения невысока (Carrasco с соавт., *Pediatrics* 2012, 129:e1301-e1310); таким образом, все еще имеется необходимость создания более селективных, основанных на знании патофизиологии схем лечения указанных состояний.

Расстройство аутистического спектра может быть связано с изменениями генома, сопряженными с субъединицами рецептора GABA<sub>A</sub>. Сообщали о хромосомных аномалиях, а именно, об удвоении вариаций числа копий в области q11.2-13 хромосомы 15 у пациентов с РАС. У человека эта область содержит гены, кодирующие  $\alpha 5$ ,  $\beta 3$  и  $\gamma 3$  субъединицы рецептора GABA<sub>A</sub> (Coghlan с соавт., *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012, 36:2044-2055). Исследование экзона у пациентов с аутизмом позволило выявить миссенс-мутации (мутации с изменением смысла) в участках *Gabra $\alpha 5^{-/-}$*  и RDX, т.е. в генах, отвечающих за  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> и его якорный белок радиксин, что также подтверждает гипотезу о дефиците  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> при РАС (Zurek с соавт., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016, 3:392-398). Появляется все больше подтверждений дисбаланса возбуждения/торможения (В/Т), обусловленного нарушенной GABA-эргической функцией при РАС. Сообщали, что при посмертном исследовании мозга пациента с РАС была обнаружена пониженная экспрессия ферментов GAD65 и GAD67, отвечающих за синтез GABA, и снижение плотности

рецептора GABA<sub>A</sub> (Fatemi с соавт., *Biol. Psychiatry* 2002 52:805-810; Oblak с соавт., *Autism Res.* 2009, 2:205-219). Сообщали, что визуализирующие исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) позволили обнаружить у пациентов с РАС снижение концентрации GABA и доступности рецептора GABA<sub>A</sub> (Mori с соавт., *Brain Dev.* 2011, 34:648-654; Puts с соавт., *Autism Res.* 2016, 10:608-619; Robertson с соавт., *Curr. Biol.* 2016, 26:80-85). Пилотное исследование способом ПЭТ выявило снижение связывания селективной метки [<sup>11</sup>C]Ro154513 α5 рецептора GABA<sub>A</sub> во множестве отделов мозга, что говорит о пониженном уровне α5GABA<sub>A</sub>R у пациентов с РАС (Mendez с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 68:195-201). В другом исследовании у пациентов с РАС были выявлены изменения в задаче на восприятие, зависимое от GABA (Horder с соавт., *Sci. Transl. Med.* 2018, pii: eaam8434). В дополнение к изложенным результатам посмертные анализы выявили снижение экспрессии α5 GABA<sub>A</sub>-рецептора (Blatt с соавт., *J. Autism Dev. Disord.* 2001, 31:537-54; Fatemi с соавт. *J. Autism Dev. Disord.*, 2010, 40:743-750). Таким образом, можно считать, что у пациентов с РАС нарушена GABA-эргическая функция, и, следовательно, усиление коркового торможения и восстановление баланса возбуждения/торможения за счет введения позитивного аллостерического модулятора (сокращенно "ПАМ". от англ. "positive allosteric modulator") α5 может оказаться полезной терапевтической стратегией при лечении указанного нарушения.

У грызунов повышенная нейронная возбудимость коры головного мозга может приводить к поведенческим нарушениям, подобным аутистическим (Yizhar с соавт., *Nature* 2011, 477:171-178). Результаты клинических наблюдений подтверждают тем, что генетическое снижение количества α5 рецептора GABA<sub>A</sub> приводит к снижению тонических токов и усилению возбудимости главных нейронов гиппокампа у мышей породы *Gabra5<sup>-/-</sup>* (Bonin с соавт., *J. Neurophysiol.* 2007, 98:2244-2254). Кроме ухудшения способности к целенаправленной деятельности, у мышей породы *Gabra5<sup>-/-</sup>* наблюдали устойчивое подобное аутистическому поведение и соответствующие патологии (Zurek с соавт., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016, 3:392-398; Mesbah-Oskui с соавт., *Neurotoxicol. Teratol.* 2017, 61:115-122). Аналогично, у мышей с синдромом ломкой X-хромосомы (*Fmr1<sup>-/-</sup>*) наблюдали снижение количества α5 рецептора GABA<sub>A</sub> и дефицит тонического торможения (Curia с соавт., *Cereb. Cortex* 2009, 19:1515-1520), которые сопровождались поведенческими признаками РАС (Bakker, Oostra, *Cytogenet. Genome Res.* 2003, 100:111-123).

Эксперименты с пренатальным введением вальпроата отличаются удобной конструкцией и внешней достоверностью, и, таким образом, их широко применяют в качестве модели РАС (Christensen с соавт., *JAMA* 2013, 309:1696-1703; Rouillet с соавт., *Neurotox. Teratol.* 2013, 36:45-56). Согласно этому способу, одновременно оплодотворенным самкам крыс породы Wistar вводят единственную дозу вальпроевой кислоты в сутки 12,5 беременности. После введения исследуемого лекарственного средства, поведение родившихся детенышей исследуют в опытах по социальному предпочтению на 59 сутки после рождения. Исследование социальных предпочтений является широко применяемым экспериментом для оценки аутистического поведения у грызунов (Nadler с соавт., *Genes Brain Behav.* 2007, 3:303-314; Bambini-Junior с соавт., *Brain Res.* 2011, 1408:8-16). Вкратце, в этом исследовании подопытному животному разрешают исследовать представителя того же вида, который находится за разделяющей перфорированной стенкой или в аналогичном пространстве, которое, однако, не содержит целевого представителя того же вида. В период проведения опыта животное с аутистическим расстройством (такой как крыса, в пренатальный период подвергшаяся воздействию вальпроата) затрачивает на социальное исследование довольно мало времени. Полагают, что пониженный социальный интерес животных, подвергшихся воздействию вальпроата, может быть повышен до нормального уровня посредством восстановления ингибиторной синаптической передачи, опосредуемой рецептором  $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub> (Wang с соавт., *Front. Neurol.* 2018, 9:Article 1052). Таким образом, примеры воплощения настоящего изобретения могут быть весьма полезны для исправления поведения в таких доклинических моделях заболевания, которые воспроизводят основные симптомы РАС. Итак, можно предположить, что соединения согласно изобретению, в частности, позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, потенциально могут оказывать терапевтическое воздействие на ключевые симптомы расстройства аутистического спектра у людей.

Также было показано, что в доклинических моделях РАС позитивные модуляторы рецептора GABA-A, такие как неселективный клоназепам в малых дозах, облегчают симптомы расстройства (Han с соавт., *Nature* 2012, 489:385-390; Okamoto с соавт., *J. Neuroimmunol.* 2018, 321:92-96), что увеличивает вероятность того, что в клинической практике бензодиазепины можно будет применять для лечения указанного заболевания в чрезвычайно малых дозировках. Кроме того, эти соединения, селективные по отношению к целевым субъединицам, такие как позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$ , могут стать альтернативой при

лечении PAC и, возможно, будут иметь расширенный терапевтический диапазон. Соответственно, соединение RG7816 (RO7017773), которое представляет собой селективный позитивный аллостерический модулятор  $\alpha 5$ , находится в клинической разработке с целью применения в лечении PAC

5 (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299464>).

Таким образом, соединения, обладающие высоким сродством и селективностью к  $\alpha 5$  рецепторам GABA<sub>A</sub>, т.е. ПАМ  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, соответственно, могут быть применены как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами для лечения или профилактики нарушений (расстройств)

10 центральной нервной системы, в которых один из симптомов и/или синдромов заболевания может быть связан с  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>. Такие нарушения (расстройства) включают, без ограничений, нарушения нервно-психического развития, такие как расстройство аутистического спектра (РАС) (Mendez с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 68:195-201), синдром ломкой X-хромосомы (Curia с соавт., *Cereb. Cortex* 2009, 19:1515-1520), синдром Прадера-Вилли (Bittel с соавт., *J. Med. Genet.* 2003, 40:568-574) или синдром Дауна (Braudeau с соавт., *J. Psychopharmacology* 2011, 25:1030-1042; Martinez-Cue с соавт., *J. Neurosci.* 2013, 33: 953-966), нейрокогнитивные нарушения (Collinson с соавт., *J. Neurosci.* 2002, 22:5572-5580), такие как болезнь Альцгеймера (AD) (Kwakowsky с соавт., *J. Neurochem.* 2018, 145:374-392; Solas с соавт., *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21:4960-4971; Wu с соавт., *Nat. Commun.* 2014, 4:159), продромальный период БА и умеренное когнитивное нарушение (Maubach, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2003, 2:233-239), сосудистое когнитивное нарушение и сосудистую деменцию (Gacsályi с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2018, 834:118-125), лобно-височную лобарную

25 дегенерацию, включающую лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальный синдром (Murley, Rowe, *Brain* 2018, 5:1263-1285), болезнь диффузных телец Леви (Khundakar с соавт., *Acta Neuropathol. Commun.* 2016, 4:66), возрастные нарушения памяти и снижение когнитивных способностей (Koh с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 64:142-152), когнитивные

30 нарушения, связанные с раком мозга, который включает, без ограничений, медуллобластомы (Sengupta с соавт., *CNS Oncol.* 2014, 3:245-247), послеоперационную деменцию (Cheng с соавт., *J. Neurosci.* 2006, 26:3713-3720), вызванную воспалением деменцию (Wang с соавт., *Cell Rep.* 2012, 2: 488-496), нейрокогнитивные нарушения, связанные с ВИЧ-инфекцией (Green, Thayer, *Neuropharmacology* 2019, 149:161-168), когнитивные нарушения, связанные с

35



заболеваниями, включающими, без ограничений, мигрень и тензионную головную боль (Russo с соавт., *Am. J. Hum. Genet.* 2005, 76:327-333), рассеянный склероз (Kammel с соавт., *Neuroscience* 2018, 395:89-100), болезнь Паркинсона (Blaszczyk, *Front. Neurosci.* 2016, 10:269-277), эпилепсию (Schipper с соавт., *Mol. Neurobiol.* 2016, 53:5252-5265), синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых (Bollmann с соавт., *Transl. Psychiatry* 2015, 8:e589; Edden с соавт., *Arch. Gen. Psychiatry* 2014, 69:750-753) или другие заболевания ЦНС, включающие, без ограничений, посттравматическое стрессовое расстройство (Lu с соавт., *Neuronal Plast.* 2017, 2017:5715816), шизофрению (Guidotti с соавт., *Psychopharmacology* 2005, 180:191-205), положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией (Asai с соавт., *Schizophrenia Res.* 2008, 99:333-340; Gill с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1903-1911; Hauser с соавт., *Mol. Psychiatry* 2005, 10:201-207; Redrobe с соавт., *Psychopharmacology* 2012, 221: 451-468), биполярные расстройства (Otani с соавт., *Neurosci. Lett.* 2005, 381:108-113), болезнь Хантингтона (Du с соавт., *Front. Mol. Neurosci.* 2017, 10:198), нейрофиброматоз типа I (Ribeiro с соавт., *Cortex* 2015, 64:194-208), нарушения сна (Mesbah-Oskui с соавт., *Neurotoxicol. Teratol.* 2017, 61:115-122), расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивные расстройства, включающие, без ограничений, злоупотребление алкоголем или патологическое влечение к азартным играм (Mick с соавт., *Addict. Biol.* 2017, 22:1601-1609; Stephens с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 526:240-250), фетальный алкогольный спектр нарушений (Toso с соавт., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 195:522-527), аффективные расстройства (Carreno с соавт., *Int. J. Neuropsychopharmacology* 2017, 20:504-509; Choudary с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102:15653-15658; Fischell с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2015; 40:2499-2509), психотические расстройства (Weagne с соавт., *Neuropharmacology* 2016, 111:107-118), психотические расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ (Neugebauer с соавт., *Behav. Brain Res.* 2018, 342:11-18), тревожные расстройства (Behlke с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2016, 41:2492-2501; Botta с соавт., *Nat. Neuroscience* 2015, 18:1493-1500), нарушения, связанные со страхами (Botta с соавт., *Nat. Neuroscience* 2015, 18:1493-1500; Crestani с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99:8980-8985), нарушения, связанные со стрессом (Fischell с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2015; 40:2499-2509), нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера (Xu с соавт., *Psychopharmacology* 2018, 235:1151-1161), инсульт (Clarkson с соавт., *Nature* 2010, 468:305-309; Lake с соавт., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015, 35:1601-1609), невропатические боли (Hernandez-Reyes с соавт., *Pain*

2019, 160:1448-1458) и воспалительные боли (Bravo-Hernández с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2014, 734:91-97; Munго с соавт., *Neuropharmacology* 2011, 61:121-132). Модулирование  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$  также может быть полезным при лечении заболеваний и состояний, примеры которых включают, без ограничений, бронхосуживающие

5 заболеваний, такие как, например, астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия (Gallos с соавт., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015, 308:L931-942; Mizuta с соавт., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008, 294:L1206-1216). В частности, ожидается, что соединения, способные

10 модулировать  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$ , будут перспективными кандидатами для лечения нарушений нервно-психического развития, нейрокогнитивных нарушений, аффективных расстройств и шизофрении.

В данной области техники известно множество структурно различающихся соединений, воздействующих на субъединицу  $\alpha 5$  рецептора  $\text{GABA}_A$  (Guerrini с соавт., *Expert Opin. Ther. Patents* 2013, 23(7):843-866), которые включают

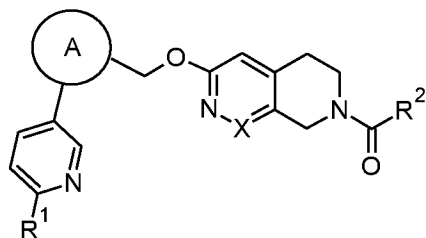
15 производные изоксазола (например, WO 2009/071477 A1, WO 2018/104419 A1, WO 2019/238633 A1) и триазола (например, WO 2012/062687 A1, WO 2014/001278 A1, WO 2014/001279 A1, WO 2014/001282 A1, WO 2020/016443 A1).

Несмотря на многочисленность исследований и модуляторов  $\alpha 5 \text{GABA}_A$ -рецептора, все еще имеется необходимость получения соединений, которые могут

20 быть подходящими для лечения или профилактики заболеваний, опосредуемых  $\alpha 5$  рецептора  $\text{GABA}_A$ .

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I):

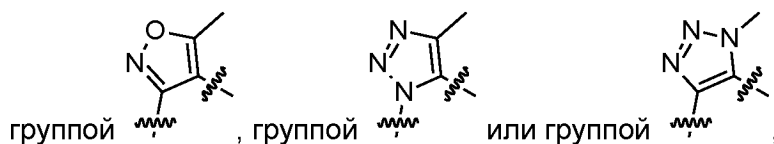


25

(I)

где

A представлен



R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную или галогено-C<sub>1-4</sub>алкильную группу;

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, галогено-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub>гетероцикл, C<sub>5-10</sub>гетероарил или группу NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, где каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил или C<sub>3-10</sub>гетероциклическую группу;

X представляет собой CH или N,

и/или к их солям и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их рацематам и/или их диастереомерам и/или их биологически активным метаболитам и/или их пролекарствам и/или их сольватам и/или их гидратам и/или их полиморфным формам.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, подходящему для применения в качестве медикамента.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, подходящему для применения в лечении или профилактике заболеваний, имеющих отношение к α5 GABA<sub>A</sub>-рецептору (т.е. к субъединицам α5 рецептора GABA<sub>A</sub>).

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к α5 GABA<sub>A</sub>-рецептору.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к α5 GABA<sub>A</sub>-рецептору, где способ включает введение субъекту, включая человека, нуждающемуся в таком лечении или предотвращении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше.

Настоящее изобретение относится к комбинированному применению соединений, имеющих формулу (I), приведенную выше, с одним или более другими

активными ингредиентами для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

5 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, в качестве активного ингредиента.

Настоящее изобретение относится к медикаментам (комбинированным фармацевтическим композициям), включающим комбинацию соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, и одного или более других активных ингредиентов.

10 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, как таковое или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, где композиции применяют для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

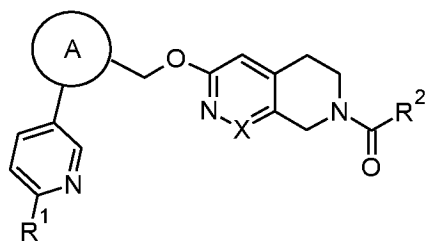
15 Настоящее изобретение относится к способу получения соединений, имеющих формулу (I), приведенную выше, а также промежуточных соединений, используемых в способе получения.

20 Настоящее изобретение также относится к получению фармацевтических композиций, содержащих соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше, как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.

#### СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), имеющим сродство и селективность по отношению к содержащему субъединицы альфа 5 рецептору A гамма-аминомасляной кислоты ( $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>) и действующим как позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>, которые, таким образом, подходят для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора; изобретение также относится к способу получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения как таковые или в комбинации с одним или более другими активными  
30 ингредиентами, и к их применению в качестве медикаментов.

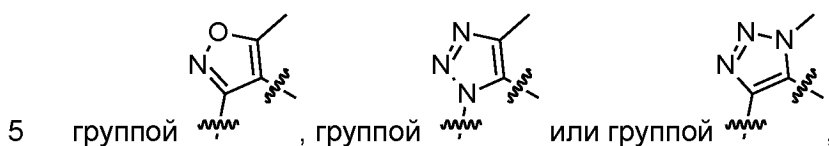
Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I):



(I)

где

A представлен



R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную или галогено-C<sub>1-4</sub>алкильную группу:

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, галогено-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub>гетероцикл, C<sub>5-10</sub>гетероарил или группу NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, где каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил или C<sub>3-10</sub>гетероциклическую группу;

10

X представляет собой CH или N,

и/или к их солям и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их рацематам и/или их диастереомерам и/или их биологически активным метаболитам и/или их пролекарствам и/или их сольватам и/или их гидратам и/или их полиморфным формам.

15

Если не указано иное, все технические и научные термины, упоминаемые в настоящей работе, имеют значение, известное специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что для воплощения или анализа изобретения могут быть применены способы и материалы, аналогичные или эквивалентные способам и материалам, рассмотренным в настоящей работе, подходящие способы и материалы рассмотрены ниже.

20

Если не указано иное, используемая номенклатура основана на систематической номенклатуре IUPAC.

Если не указано иное, любая открытая валентность на атоме углерода, кислорода, серы или азота в структурах, приведенных в настоящей работе, указывает на присутствие водорода.

5 Ниже приведены определения общих терминов, упоминаемых в настоящей работе, независимо от того, приведены ли такие термины как таковые или в комбинации с другими группами.

“Необязательный” или “необязательно” означает, что рассматриваемое далее событие или обстоятельство могут не происходить, и что описание включает примеры, в которых событие или обстоятельство происходит, и примеры, в которых  
10 событие или обстоятельство не происходит.

Термин “заместитель” означает атом или группу атомов, замещающих атом водорода в исходной молекуле.

Термин “замещенный” указывает на то, что определенная группа имеет один или более заместителей.

15 Если группа может иметь множество заместителей, и приведена совокупность возможных заместителей, то заместители выбирают независимо, и они не обязательно должны быть одинаковыми.

Термин “незамещенный” означает, что определяемая группа не имеет заместителей.

20 Термин “необязательно замещенный” означает, что любой атом определяемой группы не имеет заместителей или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы возможных заместителей. При указании количества заместителей термин “один или более” означает от одного заместителя до максимально возможного количества заместителей, т.е. от  
25 замещения одного атома водорода до замещения всех атомов водорода заместителями. Возможные заместители включают, без ограничений, C<sub>1-4</sub>алкил, оксогруппу и подобные заместители.

Термин “C<sub>1-4</sub>алкил” как таковой или в комбинации с другими группами означает неразветвленный или разветвленный, имеющий одно или множество  
30 разветвлений углеводородный радикал, который содержит от 1 до 4 атомов углерода. Примеры таких групп включают, без ограничений, метильную, этильную, пропильную, изо-пропильную (изопропильную), *n*-бутильную, 2-бутильную (*втор-*

бутильную) или *m*-бутильную (*трет*-бутильную) группу. Предпочтительными являются  $C_{1-2}$ алкильные группы. Наиболее предпочтительной является метильная группа.

5 Термин “ $C_{1-4}$ алкокси”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает  $-O-C_{1-4}$ алкильную группу, в которой  $C_{1-4}$ алкил имеет значение, указанное выше. Примеры таких групп включают, без ограничений, метокси, этокси, изопропокси, *n*-пропокси или трет-бутокси.

10 Термин “ $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2-C_{1-4}$ алкил”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает  $C_{1-4}$ алкильную группу, замещенную фрагментом  $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкил, где любой  $C_{1-4}$ алкил имеет значение, указанное выше. Предпочтительной группой является метилсульфонилметановая или этилсульфонилметановая группа.

Термин “галоген”, “галогено” или “галогенид”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор.

15 Термин “галогено- $C_{1-4}$ алкил”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает  $C_{1-4}$ алкил, определение которого приведено выше, замещенный одним или более одинаковыми или различными галогенами у любого из атомов углерода указанного  $C_{1-4}$ алкила, также включая вицинальные и геминальные замещения галогеном, такие как пергалогеноалкильные группы. Термин  
20 “пергалогеналкил” означает  $C_{1-4}$ алкил, в котором все атомы водорода замещены одинаковыми или различными атомами галогена. Примеры таких групп включают, без ограничений, тригалогено-, дигалогено- или моногалогено- $C_{1-4}$ алкильные группы, например, 3,3,3-трифторпропил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, фторметил, дифторметил или трифторметил. Предпочтительной галогено-  
25  $C_{1-4}$ алкильной группой является галогенометильная группа, более предпочтительно дифторметил или трифторметил, наиболее предпочтительно, трифторметил.

Термин “ $C_{3-7}$ циклоалкильная группа” относится к одновалентным моноциклическим насыщенным карбоциклическим группам, включающим от 3 до 7 атомов углерода в цикле. Примеры таких групп включают циклопропан, циклобутан,  
30 циклопентан, циклогексан, циклогептан. Предпочтительными являются  $C_{3-4}$ циклоалкильные группы.

Термин “ $C_{6-10}$ арильная группа” относится к одновалентным, моно- или бициклическим ароматическим карбоциклическим группам, включающим от 6 до 10

атомов углерода в цикле. Бициклические арильные группы включают по меньшей мере одну ароматическую карбоциклическую группу. Их примеры включают фенил, дигидроинден, инден, нафтил, диалин, тетралин, антрил, азуленил, инданил и подобные группы. Предпочтительной является фенильная группа.

5 Термин “C<sub>3-10</sub>гетероциклическая группа”, как таковая или в комбинации с другими группами, означает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую, конденсированную, соединенную мостиками или спироциклическую систему, имеющую от 3 до 10 атомов в цикле, включающую в цикле 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S,  
 10 и оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Примерами моноциклических гетероциклов являются: азиридин, 2*H*-азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, азетидин-2-он, пирролидин, пирролидинон, пирролин, пирозолидин, имидазолин, пиразолин, тетрагидрофуран, дигидрофуран, диоксолан, тетрагидротиофен, оксазолидин, дигидрооксазол, изоксазолидин, оксатиолан,  
 15 сульфолан, тиазолидин, тиазолидиндион, сукцинимид, оксазолидон, гидантоин, пиперидин, пиперидинон, пиперазин, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, дигидропиран, тетрагидропиридин, диоксан, тиан, дитиан, 1,1-диоксотиан, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотиморфолин, азепан, диазепан, гомопиперазин, оксазепан (oxazepam) и подобные группы. Предпочтительными  
 20 являются C<sub>4-6</sub>гетероциклические группы, включающие 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S.

Термин “C<sub>5-10</sub>гетероарильная группа”, как таковая или в комбинации с другими группами, означает одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моно- или бициклическую систему циклов, содержащую от 5 до 10 атомов в цикле,  
 25 включающую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Примерами гетероариллов являются: пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазол, тетразол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиразол, пиридазин, пиримидин, триазин, азепин, диазепин, бензофуран,  
 30 бензотиофен, индол, изоиндол, изобензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензоизотиазол, бензооксадиазол, бензотиадиазол, бензотриазол, пурин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, карбазол или акридин. Предпочтительными являются C<sub>5-6</sub>гетероарильные группы, включающие 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S.



Термины “соединение (соединения) согласно изобретению”, “соединение (соединения) согласно настоящему изобретению” или “соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше” относятся к соединениям, имеющим формулу (I), и/или к их солям и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их рацематам и/или их диастереомерам и/или их биологически активным метаболитам и/или их пролекарствам и/или их сольватам и/или их гидратам и/или их полиморфным формам.

Термин “соль” относится к фармацевтически приемлемым и/или фармацевтически неприемлемым солям.

10 Термин “фармацевтически приемлемая соль” означает традиционную соль присоединения кислоты или основания, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства соединений, имеющих формулу (I), и которая может быть образована подходящими нетоксичными органическими или неорганическими кислотами или органическими или неорганическими основаниями. Примеры солей

15 присоединения кислот включают соли, образованные неорганическими кислотами, примеры которых включают, без ограничений, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, серную кислоту, сульфаминовую кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и перхлорную кислоту, и образованные различными органическими кислотами, примеры которых включают, без

20 ограничений, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бензойную кислоту, гликолевую кислоту, фенилуксусную кислоту, салициловую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, олеиновую кислоту, памовую кислоту, пальмитиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, янтарную кислоту,

25 лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, глутаминовую кислоту, фумаровую кислоту, и подобными кислотами. Примерами солей присоединения оснований являются соли, образованные гидроксидами аммония, калия, натрия и четвертичным аммониевым основанием, таким как гидроксид тетраметиламмония. Эти соли часто имеют более подходящую растворимость, чем соединения, из

30 которых они получены, и, таким образом, лучше подходят для получения различных фармацевтических композиций.

“Фармацевтически неприемлемые соли” могут быть предпочтительными при очистке или выделении соединений, имеющих формулу (I), и, таким образом, также включены в объем изобретения.

Термин “пролекарство” относится к производным соединений согласно изобретению, имеющих формулу (I), которые сами не оказывают терапевтического действия, но содержат такие группы, которые после химического или метаболического разложения *in vivo* (биопревращения) становятся “биологически активным метаболитом”, который оказывает терапевтическое действие. Такие отщепляемые группы, присоединяемые к соединениям согласно изобретению, имеющим формулу (I), в частности, группы, подходящие для получения пролекарств, известны в данной области техники и также могут быть введены в соединения согласно изобретению (Rautio с соавт., *Nature Reviews - Drug Discovery* 2008, 7:255-270).

Соединения, имеющие формулу (I), могут существовать в различных полиморфных формах. Как известно в данной области техники, полиморфизм – это способность соединения кристаллизоваться в более чем одной кристаллической форме, т.е. в полиморфной форме. Полиморфным формам конкретного соединения может быть приписана одинаковая химическая формула или состав, но они отличаются по химической структуре как кристаллические структуры двух разных химических соединений.

Соединения, имеющие формулу (I), и их соли также могут присутствовать в виде сольватов или гидратов, которые также включены в объем изобретения. Термин “сольват” означает связанную нековалентной связью стехиометрическую или нестехиометрическую комбинацию растворителя и растворенного вещества. Термин “гидрат” означает связанную нековалентной связью стехиометрическую или нестехиометрическую комбинацию воды и растворенного вещества.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим по меньшей мере одно соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, в качестве активного ингредиента.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим комбинацию соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, с одним или более другими активными ингредиентами. Фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере одно соединение согласно изобретению вместе с одним или более другими активными ингредиентами в одной лекарственной форме или в отдельных формах. Комбинированная композиция может быть введена одновременно, по отдельности или последовательно.

Термин “фармацевтическая композиция” (или “композиция”) означает смесь или раствор, включающий терапевтически эффективное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, предназначенная для введения субъекту, например, человеку, нуждающемуся в таком введении.

Настоящее изобретение также относится к получению фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических составов, примеры которых включают, без ограничений, твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки (например, буккальные, сублингвальные, шипучие, жевательные, диспергируемые в полости рта), капсулы, пилюли, диспергируемые в полости рта пленки, гранулы, порошки; жидкие композиции, такие как растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, капли; парентеральные лекарственные формы, такие как внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, подкожные инъекции; другие формы медикаментов, такие как глазные капли, полутвердые офтальмологические препараты, полутвердые кожные препараты (такие как мази, кремы, пасты), трансдермальные терапевтические системы, суппозитории, ректальные капсулы, ректальные растворы, эмульсии, суспензии и т.д.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены различными путями, примеры которых включают, без ограничений пероральное, ректальное введение, введение через слизистые оболочки, трансдермальное или желудочно-кишечное введение; парентеральное введение, включающее внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутримозговые инъекции, а также внутрисуставное, подболобочное, прямое интравентрикулярное введение, интраперитонеальное введение, интраназальные или интраглазные инъекции и глазные капли.

В альтернативном варианте соединения могут быть введены локально, а не системно, например, непосредственной инъекцией соединения в почку или сердце, часто в виде композиции с модифицированным высвобождением. Кроме того, лекарственное средство может быть введено в виде системы с адресуемым носителем, например, в липосоме, в которой заключено ткань-специфичное

антитело. Липосомы селективно переносят активный агент в целевой орган, где они абсорбируются.

Фармацевтическая композиция может быть введена различными способами и в различных фармацевтических формах. Соединение согласно изобретению может быть введено как таковое или в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, в виде одной или множества доз. Доза, требуемая для достижения подходящего терапевтического эффекта, может быть различной и всегда должна быть адаптирована для конкретного случая с учетом тяжести заболевания, состояния и массы пациента, получающего терапию, чувствительности к активному ингредиенту, режима дозирования и количества лечебных процедур в сутки.

При простом введении фармацевтические композиции предпочтительно состоят из стандартных лекарственных форм, которые содержат количество активного ингредиента (ингредиентов), подходящее для однократного введения, или в виде небольшой совокупности, или в виде половин, одной трети, четверти. Такими стандартными лекарственными формами являются, например, таблетки, в которых могут быть изготовлены желобки, разделяющие их пополам или на четыре части для удобства деления таблетки пополам или на четыре части для дозирования требуемого количества активного ингредиента (ингредиентов).

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент (ингредиенты) согласно изобретению, обычно содержат от 0,01 до 500 мг активного ингредиента (ингредиентов) в стандартной лекарственной форме. Разумеется, количество активного ингредиента (ингредиентов) в каждой композиции также может превышать указанные выше пределы или быть меньше указанных выше пределов.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, подходящим для применения в педиатрии, таким как, без ограничений, растворы, сиропы, эликсиры, суспензии, порошки для получения суспензий, диспергируемые или шипучие таблетки, жевательные таблетки, дезинтегрируемые в полости рта таблетки или гранулы, таблетки или таблетки с покрытием, шипучие порошки или гранулы, капсулы.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены известными способами, такими как традиционное смешивание, растворение, эмульгирование, суспендирование, микрокапсулирование,

лиофилизация, экструзия и окатывание, ламинирование, нанесение пленочного покрытия, гранулирование, капсулирование, дражирование или прессование.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены обычными способами с добавлением одного или более физиологически или фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые способствуют введению активного ингредиента в фармацевтически приемлемые фармацевтические формы. Термин "физиологически или фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает любой ингредиент, применяемый для приготовления фармацевтических продуктов, который не имеет терапевтического действия и нетоксичен. Вид композиции зависит от выбранного типа введения. Может быть применена любая из методик и вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области техники.

Вспомогательные вещества, которые могут быть включены в препарат, могут быть выбраны из следующих категорий, примеры которых включают, без ограничений: наполнители таблеток и капсул, связующие вещества таблеток и капсул, агенты, модифицирующие высвобождение лекарственного средства, дезинтегрирующие агенты, скользящие средства, смазывающие средства, подсластители, агенты, маскирующие вкус, вкусовые добавки, материалы покрытия, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, консерванты или антиоксиданты, буферные агенты, комплексообразующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, вспомогательные вещества для лиофилизации, агенты для микрокапсуляции, материалы для мазей, усилители проникновения, солюбилизующие вещества, растворители, материалы для суппозитория, суспендирующие агенты.

Другой пример осуществления настоящего изобретения относится к применению специальных связующих веществ, которые могут повышать растворимость, растворение, проникновение, абсорбцию или биодоступность активного ингредиента (ингредиентов), и примеры таких веществ включают, без ограничений, гидрофильные полимеры, вспомогательные вещества для экструзии из горячего расплава, поверхностно-активные вещества, буферные агенты, комплексообразующие агенты, эмульгирующие агенты, вспомогательные вещества для лиофилизации, дезинтегрирующие агенты, агенты для микрокапсулирования, усилители проникновения, солюбилизующие вещества, соразтворители, суспендирующие агенты.

Рассмотренные выше вспомогательные вещества и различные способы получения являются лишь репрезентативными примерами. Также могут быть применены другие материалы и методики, известные в данной области техники.

Термин “другой активный ингредиент” относится к терапевтическим агентам, 5  
примеры которых включают, без ограничений, антагонисты или агонисты 5-HT<sub>1A</sub> (такие как лекозотан, NLX 101, саризотан); агонисты 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> (такие как ризатриптан, золмитриптан, наратриптан и суматриптан); антагонисты 5-HT<sub>2</sub>; агонисты 5-HT<sub>4</sub> (такие как PRX-03140); антагонисты 5-HT<sub>6</sub> (такие как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 и ксалипроден); антагонисты A<sub>2a</sub> рецептора 10  
аденозина; ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такие как галантамин, ривастигмин, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и АВТ-089); лиганды ADAM-10; агонисты альфа-адренорецептора; агонисты или модуляторы AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) (такие как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986); модуляторы андрогенового рецептора (такие как SFX 01); 15  
анти-амилоидные антитела, включающие анти-амилоидные гуманизированные моноклональные антитела (такие как бапинеузумаб, ACCOOI, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); антихолинергические средства (такие как бипериден); противосудорожные средства (такие как ацетазоламид, карбамазепин, эсликарбазепина ацетат, этосуксимид, лакозамид, нитразепам, окскарбазепин, 20  
перампанел, фенобарбитал, фенитоин, примидон, руфинамид, стирипентол, топирамат, вальпроат); противовоспалятельные соединения (такие как (R)-флурбипрофен, нитрофлурбипрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 и ЕНТ-202); модуляторы конформации A<sub>roE4</sub>; атипичные нейролептики (такие как арипипразол, азенарпин, брекспипразол, брилароксазин, карипразин, илоперидон, локсапин, 25  
луматеперона тозилат, луразидона гидрохлорид, молиндон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, сульпирид и ципразидон); барбитураты; ингибиторы или модуляторы бета-секретазы (такие как верубесестат (verubecestat) и AZD3293) и гамма-секретазы (такие как LY450139 и ТАК 070); блокаторы образования A $\beta$  олигомера; антагонисты рецептора B<sub>1</sub> брадикинина (такие как 30  
SSR240612, NVPSAA164 или любые из соединений, описанных в документах WO 2007/072092 A2, WO 2008/068540 A1, WO 2008/050167 A1, WO 2008/050168 A1); бутирофенон (такой как галоперидол); блокаторы кальциевых каналов (такие как циклотид и NMED160); антагонисты или обратные агонисты рецептора CB-1 (такие как дринабант, каннабидиол); агонисты CB-2 (такие как GW-842166X и SAB378) или 35  
модуляторы CB (каннабидиварин, T1/C20, конъюгат тетрагидроканнабинола, ZYN-

002); холинергический агонист; фенотиазины (так как хлорпромазин, флуфеназин, мезоридазин, перфеназин, тиоридазин, трифлуоперазин); тиоксантены (так как хлорпротиксен и тиотиксен); ингибиторы COMT (катехол-О-метилтрансферазы) (такие как энтакапон); циклопирролоны; классы нейролептических агентов типа 5 дифенилбутилпиперидина (такого как пимозид) и индолона (такого как молиндолон); нацеленные на ДНК ингибиторы ДНК-полимеразы (такие как сурамин натрия); агонисты и частичные агонисты допамина (такие как прамипексол, ропинирол); предшественники допамина (такие как карбидопа, леводопа); ингибиторы транспорта допамина; модуляторы или заменители ферментов (такие как CM-AT, 10 CM-4612 и CM-182); ингибиторы гидролазы амидов жирных кислот (такие как JNJ 42165279); заменители жирных кислот или триглицеридов (такие как тригептаноин); соединения типа фенаматов (такие как ASD-002); блокаторы GABA<sub>A</sub> (такие как S44819, NGD 97-1,  $\alpha$ 5IA,  $\alpha$ 5IA-II, MRK-016, басмисанил (англ. basmisanil) или любые из соединений, описанных в документе PCT/IB2019/058208); агонисты рецепторов 15 GABA<sub>A</sub> (такие как акампросат); усилители сигнальной функции GABA<sub>A</sub> (такие как AZD-7325, PF-06372865, L-838,417, TPA-023, брексанолон, зуранолон, альфаксалон, ганаксолон, габоксадол, тиагабин, вигабатрин, буметанид); агонисты рецепторов GABA<sub>B</sub> (такие как арбаклофен или любые из соединений, описанных в документах WO 2018/167629 A1 или WO 2018/167630 A1); габапентиноиды (такие как 20 прегабалин, габапентин); модуляторы глутамата (такие как AMO 04); ингибиторы транспорта глицина; бета-ингибиторы киназы-3 гликогенсинтазы (такие как тидеглусиб, AZD1080, SAR502250 и CEP16805); секретагоги гормона роста (такие как ибутаморен, ибутаморена мезилат и капроморелин); ингибиторы HDAC (гистондеацеталазы); гетероциклические дибензазепины (такие как клозапин); 25 антагонисты и обратные агонисты рецептора H3 гистамина (такие как S38093, АВТ-834, АВТ 829, GSK 189254, CEP16795 или любые из соединений, описанных в документе WO 2014/136075 A1); ингибиторы редуктазы HMG-CoA; имидазопиридины (такие как золпидем); иммуномодуляторы (такие как IMM-124E); антагонисты KCNQ; литий; ингибиторы LRRK2; агонисты LXR  $\beta$ ; ингибиторы лизин-специфичной деметилазы 1 (такие как вафидемстат); агонисты или ПАМ для M1 или 30 M4 mAChR; лиганды MARK; мелатонергетические агенты; агонисты и антагонисты мелатонина; генная заместительная терапия метил-CpG связывающего белка 2 (MECP2) (такая как AVXS 201); антагонисты или модуляторы mGluR2; позитивные аллостерические модуляторы mGluR4 (такие как ADX-88178, фолиглуракс); 35 антагонисты mGluR5 (такие как HTL-14242, AZD9272, мавоглурант); модуляторы микробиома (такие как АВ-2004, CP-101, SB-121); слабые транквилизаторы;

ингибиторы MMP (матриксной металлопротеиназы); агонисты или позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 7$  nAChR (такие как ABT-126, AZD0328, EVP-6124, AVL-3288, PNU-120596 или любые из соединений, описанных в документах WO 2020/012422 A1, WO 2020/012423 A1 или WO 2020/012424 A1) или антагонисты  $\alpha 7$  nAChR (такие как мекамиламина гидрохлорид); модуляторы рецепторов нейропептидов (такие как трофинетид, давунетид, NNZ-2591); ингибитор миграции нейтрофилов; антагонисты рецептора NK1/NK3; агонисты или антагонисты рецептора NMDA (N-метил-D-аспартата) (такие как мемантин, нерамексан, EVT101, AZD4282, BHV 5000); ингибиторы транспорта норадреналина; модуляторы норэпинефрина; ингибиторы NOS (синтазы оксида азота) (такие как SD6010 и 274150); модуляторы NQO1 (такие как ватихинон); антагонисты NR2B (такие как радипродил); НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) (такие как ибупрофен); опиоидные обезболивающие средства (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен); антагонисты и агонисты орексина; окситоцин ингибиторы; p25/CDK5; ингибиторы PDE10; ингибиторы PDE4 (такие как HT0712); ингибиторы PDE9 (такие как BI40936); PI3KB ингибиторы (такие как BBP-472); агенты, открывающие калиевые каналы; агонисты PPAR-гамма (агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) (такие как пиоглитазон и розиглитазон); агонисты и антагонисты прокинетицина; пиразолопиримидины; производные пирролидона, модулирующие холинергические/метаботропные рецепторы глутамата (такие как фазорацетам, леветирацетам, бриварацетам, пипацетам); агонисты рецептора сигма-1 (такие как бларкамезин); блокаторы и антагонисты натриевых каналов (такие как ламотриджин, VX409 и SPI860); модуляторы рецептора сфингозин-1 фосфата (такие как финголимод, озанимод, сипонимод, понезимод); SSRI (англ. selective serotonin reuptake inhibitor, т.е. селективный ингибитор обратного захвата серотонина) или SSNRI (англ. selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, т.е. селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) (такие как флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин, сертралин; или десвенлафаксин, дулоксетин, венлафаксин); сульфонамиды (такие как зонисамид); ингибиторы гиперфосфорилирования тау-белка; тромболитические средства; триазолопиримидины; бензодиазепины; трициклические антидепрессанты; антагонисты кальциевых каналов Т-типа; ингибиторы тирозин-гидроксилазы (такие как L1-79); вазопрессин; антагонисты рецептора V1a (такие как баловаптан, BTRX-323511 или любые из соединений, описанных в документах WO 2019/116324 A1 или



WO 2019/116325 A1); витамин E; антагонисты VR-1 (такие как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 и A425619) или другие лекарственные средства, которые влияют на рецепторы или ферменты, которые либо повышают эффективность, безопасность, удобство введения, либо снижают нежелательные  
5 побочные явления или токсичность соединений согласно настоящему изобретению.

В одном из примеров осуществления другой активный ингредиент представляет собой антагонисты или агонисты 5-HT<sub>1A</sub> (такие как лекозотан, NLX 101, саризотан); атипичные нейролептики (такие как арипипразол, азенапин, брекспипразол, брилароксазин, карипразин, илоперидон, локсапин, луматеперона  
10 тозилат, луразидона гидрохлорид, молиндон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рisperидон, сульпирид и ципразидон); антагонисты или обратные агонисты рецептора CB-1 (такие как дринабант, каннабидиол); агонисты CB-2 (такие как GW-842166X и SAB378) или модуляторы CB (каннабидиварин, T1/C20, конъюгат тетрагидроканнабинола, ZYN-002); нацеленные на ДНК ингибиторы ДНК-  
15 полимеразы (такие как сурамин натрия); ингибиторы гидролазы амидов жирных кислот (такие как JNJ 42165279); заменители жирных кислот или триглицеридов (такие как тригептаноин); агонисты рецепторов GABA<sub>A</sub> (такие как акампросат); усилители сигнальной функции GABA<sub>A</sub> (такие как AZD-7325, PF-06372865, L-838,417, TPA-023, брексанолон, зуранолон, альфаксалон, ганаксолон, габоксадол, тиагабин,  
20 вигабатрин, буметанид); агонисты рецепторов GABA<sub>B</sub> (такие как арбаклофен или любые из соединений, описанных в документах WO 2018/167629 A1 или WO 2018/167630 A1); модуляторы глутамата (такие как AMO 04); бета-ингибиторы киназы-3 гликогенсинтазы (такие как тидеглусиб, AZD1080, SAR502250 и CEP16805); ингибиторы лизин-специфичной деметилазы 1 (такие как вафидемстат); генная  
25 заместительная терапия метил-CpG связывающего белка 2 (MECP2) (такая как AVXS 201); модуляторы микробиома (такие как AB-2004, CP-101, SB-121); модуляторы рецепторов нейропептидов (такие как трофинетид, давунетид, NNZ-2591); агонисты или антагонисты рецептора NMDA (такие как мемантин, нерамексан, EVT101, AZD4282, BHV 5000); модуляторы NQO1 (такие как ватихинон);  
30 окситоцин; производные пирролидона, модулирующие холинергические/метаботропные рецепторы глутамата (такие как фазорацетам, леветирацетам, бриварацетам, пипацетам); агонисты рецептора сигма-1 (такие как бларкамезин); модуляторы рецептора сфингозин-1 фосфата (такие как финголимод, озанимод, сипонимод, понезимод); SSRI (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) или SSNRI (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и  
35

норадреналина) (такие как флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин, сертралин; или десвенлафаксин, дулоксетин, венлафаксин); ингибиторы тирозин-гидроксилазы (такие как L1-79); вазопрессин; или антагонисты рецептора V1a (такие как баловаптан, BTRX-323511 или любые из соединений, описанных в документах WO 2019/116324 A1 или WO 2019/116325 A1).

Термин “модуляторы” означает молекулы, взаимодействующие с целевым рецептором, и при этом взаимодействие может быть, например, агонистическим, антагонистическим или обратным агонистическим.

Термин “ингибиторы” относится к молекулам, конкурирующим с, уменьшающим или предотвращающим связывание конкретного лиганда с конкретным рецептором или уменьшающим или предотвращающим ингибирование функции конкретного белка.

Термин “агонисты” относится к соединениям, имеющим сродство к сайту связывания рецептора и усиливающим активность опосредуемой рецептором ответной реакции. “Полные агонисты” вызывают полную ответную реакцию, “частичные агонисты” вызывают не совсем полную активацию, даже если они занимают всю популяцию рецепторов.

Термин “обратные агонисты” относится к соединениям, вызывающим эффект, противоположный эффекту агониста, при связывании с сайтом, с которым связывается агонист, или снижающим действие агониста посредством связывания с другим аллостерическим сайтом связывания.

Термин “антагонисты” относится к соединениям, снижающим или предотвращающим воздействие другого соединения или сайта рецептора или снижающим воздействие агониста. “Конкурирующие антагонисты” связываются тем же сайтом, что и агонисты, но не активируют его, блокируя, таким образом, действие агонистов. “Не конкурирующие антагонисты” связываются с аллостерическим сайтом рецептора и предотвращают активацию рецептора. “Обратимые антагонисты” связываются с рецептором нековалентной связью (могут быть удалены промывкой), в то время как “необратимые антагонисты” связываются с рецептором ковалентной связью (не могут быть удалены промывкой).

Термин “аллостерические модуляторы” относится к соединениям, связывающимся с рецептором на сайте, отличном от сайта связывания агониста, т.е. с аллостерическим сайтом, что приводит к конформационному изменению

рецептора и, как следствие, изменению сродства и/или активности рецептора в отношении эндогенного лиганда или агониста. “Позитивные (положительные) аллостерические модуляторы” или “PAM (от англ. positive allosteric modulator)” усиливают сродство и/или активность, в то время как “отрицательные аллостерические модуляторы” или “NAM (от англ. negative allosteric modulator)” ослабляют сродство и/или активность рецептора. Соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше, представляют собой позитивные аллостерические модуляторы.

Термин “константа ингибирования” ( $K_i$ ) означает абсолютное сродство к связыванию определенного ингибитора с рецептором. Ее определяют с помощью конкурентных анализов связывания и вычисляют из концентрации, при которой определенный ингибитор будет занимать половину рецепторов ( $IC_{50}$ ) в отсутствие конкурирующего лиганда, по уравнению Ченга-Пруссоффа:

$$K_i = IC_{50} / [1 + ([L] / K_D)],$$

где  $[L]$  – это концентрация радиолиганда, и

$K_D$  - сродство меченого лиганда к сайту связывания рецептора.

Логарифмированием величины  $K_i$  могут быть превращены в значения  $pK_i$  ( $-\log K_i$ ), причем более высокие величины указывают на экспоненциально большую эффективность.

Термин “субмаксимальная эффективная концентрация” означает концентрацию определенного соединения, требуемую для достижения 10% от максимума определенного эффекта.

Термины “состояние”, “дефект”, “дефицит”, “несостоятельность”, “нарушение”, “заболевание” или “болезненное состояние” используются взаимозаменяемо для обозначения любого заболевания, состояния, симптома, синдрома, нарушения или показания.

Термин “заболевания, имеющие отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора” относится к заболеваниям, состояниям или нарушениям центральной нервной системы, в которых один из симптомов и/или синдромов заболевания может иметь отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора. Такие заболевания включают, без ограничений, нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративные нарушения, нейрокогнитивные нарушения, шизофрению, аффективные расстройства, болевые

расстройств, нарушения, связанные с употреблением и привыканием к лекарственным веществам, или другие заболевания.

5 Заболевания, связанные с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, могут сопутствовать друг другу. Сопутствие указывает на медицинское состояние, существующее одновременно, но независимо с другим состоянием пациента, или на медицинское состояние пациента, которое вызывает, вызвано или иным образом связано с другим состоянием того же пациента. Однако, сопутствие при психиатрических и психологических заболеваниях или состояниях психического здоровья не обязательно подразумевает наличие множества заболеваний, а, напротив, может  
10 отражать временную невозможность поставить единственный диагноз, объясняющий все симптомы.

Термин “нарушение нервно-психического развития” включает, без ограничений расстройство аутистического спектра (РАС), синдром Эйнджелмена, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли, синдром Ретта или  
15 синдром Дауна.

Термин “нейродегенеративное нарушение” включает, без ограничений, болезнь Альцгеймера (англ. Alzheimer's disease, сокращенно AD), болезнь Хантингтона (англ. Huntington's disease, сокращенно HD), болезнь Паркинсона (англ. Parkinson's disease, сокращенно PD) или амиотрофический латеральный склероз  
20 (англ. amyotrophic lateral sclerosis, сокращенно ALS).

Термин “нейрокогнитивное нарушение” включает, без ограничений, недостаток когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию (или ее различные формы, такие как деменция при болезни Альцгеймера, болезни Ниманна-Пика, болезни Паркинсона или болезни Хантингтона, деменция с тельцами Леви (англ. dementia with Lewy bodies, сокращенно DLB), лобно-височная деменция, васкулярная деменция (англ. vascular dementia, сокращенно VaD), субкортикальная деменция, смешанная васкулярная и субкортикальная деменция, мультиинфарктная деменция, послеоперационная деменция или вызываемая  
25 воспалением деменция), нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, умеренное когнитивное расстройство (англ. mild cognitive impairment, сокращенно MCI), васкулярное когнитивное нарушение (англ. vascular cognitive impairment, сокращенно VCI), состояния ЦНС, возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга (включающие, без ограничений,  
30

медуллобластомы), снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (англ. Down Syndrome, сокращенно DS), когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (англ. major depressive disorder, сокращенно MDD) или связанное с ВИЧ нейрокогнитивное нарушение. Термин “шизофрения” включает, без  
 5 ограничений, различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения.

Термин “болевое расстройство” включает, без ограничений, ноцицептивные, нейропатические или воспалительные боли.

10 Термин “аффективное расстройство” включает, без ограничений, связанные с депрессией нарушения (такие как большое депрессивное расстройство (MDD), дистимию, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонную депрессию, депрессию после травматического повреждения  
 15 мозга (англ. traumatic brain injury, сокращенно TBI), послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные симптомы, связанные с менопаузой, депрессию после злоупотребления психоактивными веществами/синдром отмены психоактивного вещества, биполярные расстройства, биполярное расстройство в стадии ремиссии или депрессивные эпизоды биполярного расстройства), биполярные расстройства, вызванные веществом,  
 20 вызывающим привыкание (алкоголем или наркотиком), или неуточненные аффективные расстройства (англ. not otherwise specified mood disorders, сокращенно MD-NOS).

Термин “другие заболевания” включает, без ограничений, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых,  
 25 другие связанные со стрессом состояния, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, злоупотребление алкоголем, фетальный алкогольный спектр нарушений или бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия).

30 В одном из примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает расстройство аутистического спектра (РАС); синдром Эйнджелмена, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли, синдром Ретта, синдром Дауна, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Хантингтона (HD), болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз (ALS), дефициты

когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию или ее различные формы, такие как деменция при болезни Альцгеймера, болезни Ниманна-Пика, болезни Паркинсона или болезни Хантингтона, деменцию с тельцами Леви (DLB), лобно-височную деменцию, васкулярную деменцию (VaD), субкортикальную деменцию, смешанную васкулярную и субкортикальную деменцию, мультиинфарктную деменцию, послеоперационную деменцию или вызываемую воспалением деменцию, нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, умеренное когнитивное расстройство (MCI), васкулярное когнитивное нарушение (VCI), состояния ЦНС, возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга (включающие, без ограничений, медуллобластомы), снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (MDD); связанное с ВИЧ нейрокогнитивное нарушение; различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения; ноцицептивные, нейропатические или воспалительные боли; связанные с депрессией нарушения (такие как большое депрессивное расстройство (MDD), дистимию, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонную депрессию, депрессию после травматического повреждения мозга (TBI), послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные симптомы, связанные с менопаузой, депрессию после злоупотребления психоактивными веществами/синдром отмены психоактивного вещества, биполярные расстройства, биполярное расстройство в стадии ремиссии или депрессивные эпизоды биполярного расстройства), биполярные расстройства, вызванные веществом, вызывающим привыкание (алкоголем или наркотиком), неуточненные аффективные расстройства (MD-NOS), синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых, другие состояния, связанные со стрессом, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, злоупотребление алкоголем, фетальный алкогольный спектр нарушений или бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия).

В одном из предпочтительных примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает расстройство аутистического спектра (РАС), синдром Эйнджелмена, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-

Вилли, синдром Ретта, болезнь Альцгеймера (AD), дефициты когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию, умеренное когнитивное расстройство (MCI), биполярные расстройства, негативные и/или когнитивные симптомы, связанные с 5 шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, включающему введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, 10 нуждающемуся в таком лечении, профилактике или улучшении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, как такового или с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом в виде фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики 15 заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, включающему введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, профилактике или улучшении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики 20 нарушений нервно-психического развития, нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений или других заболеваний, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, или по меньшей мере 25 одного из их симптомов и/или синдромов, где один из симптомов и/или синдромов заболевания может иметь отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, у субъекта, предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего от указанного заболевания или состояния. Способ лечения включает введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, 30 нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше. Способ лечения может включать введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически

эффективного количества фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний, у субъекта, предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего от указанного заболевания или состояния, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, для применения в лечении или профилактике нарушений нервно-психического развития, нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивных расстройств или других заболеваний, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, для применения в лечении или профилактике расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD),



дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, 5 посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента, 10 предназначенного для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для получения (изготовления) медикамента, 15 предназначенного для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента, предназначенного для лечения или профилактики нарушений нервно-психического 20 развития, нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивных расстройств или друг заболеваний, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента, предназначенного для лечения или профилактики расстройства аутистического спектра (РАС), синдром Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов 25 когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом, или по 30

меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, которое  
5 применяют в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, а также один или более других активных ингредиентов, для применения в лечении или  
10 профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

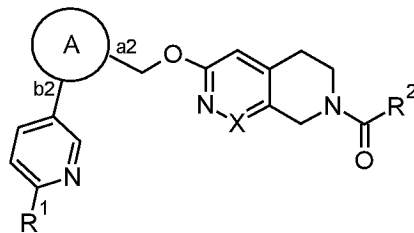
Термин “лечение” означает облегчение специфического патологического состояния, устранение или смягчение одного или более симптомов состояния, замедление или прекращение прогрессирования болезненного состояния и предотвращение или отсрочку возобновления патологического состояния пациента  
15 или субъекта, уже страдающего заболеванием или получившего диагноз. “Предотвращение” (или профилактику или отсрочку воздействия заболевания) обычно производят введением лекарственного средства тем же или аналогичным путем, каким его вводят пациенту с уже развившимся заболеванием или состоянием.

Термин “терапевтически эффективное количество” означает количество активного ингредиента – по сравнению с соответствующим субъектом, не получавшим этого количества – которое приводит к лечению, излечению, предотвращению или изменению в лучшую сторону заболевания или болезненного  
20 состояния или побочного явления и замедляет прогрессирование заболевания или патологического состояния. Этот термин также включает эффективные количества, подходящие для улучшения нормальной физиологической функции. Для применения в терапии соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, а также любые его фармацевтически приемлемые соли и/или его стереоизомеры и/или его энантиомеры и/или его рацематы и/или его диастереомеры и/или его  
25 биологически активные метаболиты и/или его пролекарства и/или его сольваты и/или его гидраты и/или его полиморфы, могут быть введены в терапевтически эффективном количестве в виде необработанного (неочищенного) химического вещества. Кроме того, активный ингредиент доступен в виде фармацевтической композиции. Точное терапевтически эффективное количество соединения,

имеющего формулу (I), приведенную выше, зависит от ряда факторов, примеры которых включают, без ограничений, возраст и массу тела субъекта (пациента), точный вид заболевания, требующего лечения, и его тяжесть, природу медицинского продукта и путь введения.

- 5 Термин “субъект” означает позвоночное. В некоторых примерах осуществления позвоночное представляет собой млекопитающее. Млекопитающие включают человека, приматов, не относящихся к человеку, таких как шимпанзе и другие человекообразные и нечеловекообразные обезьяны, сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи, домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки, лабораторных животных, включающих грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки. В некоторых примерах осуществления млекопитающее представляет собой человека. Термин субъект не включает уточнения возраста или пола.
- 10

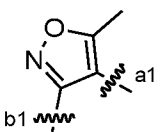
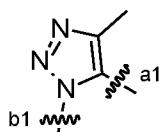
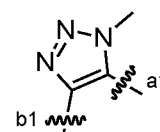
- Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I'):
- 15



(I')

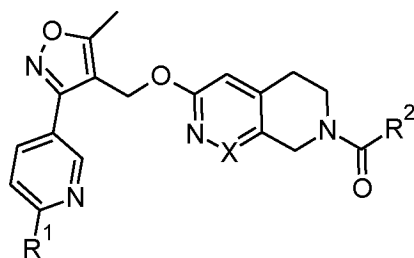
где

A представлен

- 20 группой , группой  или группой ,

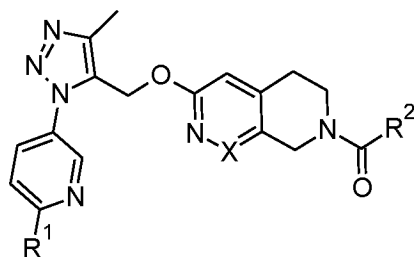
- где точка “a1” любого цикла A присоединена к точке “a2”, и где точка “b1” любого цикла A присоединена к точке “b2”; и где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и X определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I), и/или к солям и/или стереоизомерам и/или энантиомерам и/или рацематам и/или диастереомерам и/или биологически активным метаболитам и/или пролекарствам и/или сольватам и/или гидратам и/или полиморфным формам указанных соединений.
- 25

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I-a):



(I-a)

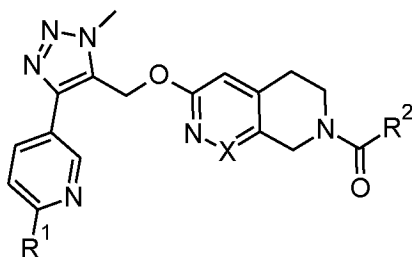
- 5 где  $R^1$ ,  $R^2$  и X определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I), и/или к солям и/или стереоизомерам и/или энантиомерам и/или рацематам и/или диастереомерам и/или биологически активным метаболитам и/или пролекарствам и/или сольватам и/или гидратам и/или полиморфным формам указанных соединений.
- 10 В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I-b):



(I-b)

- 15 где  $R^1$ ,  $R^2$  и X определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I), и/или к солям и/или стереоизомерам и/или энантиомерам и/или рацематам и/или диастереомерам и/или биологически активным метаболитам и/или пролекарствам и/или сольватам и/или гидратам и/или полиморфным формам указанных соединений.

- 20 В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I-c):



(I-c)

где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $X$  определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I), и/или к солям и/или стереоизомерам и/или энантиомерам и/или рацематам и/или диастереомерам и/или биологически активным метаболитам и/или пролекарствам и/или сольватам и/или гидратам и/или полиморфным формам указанных соединений.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $X$  представляет собой  $CH$ .

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $X$  представляет собой  $N$ .

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$  алкильную группу.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкоксигруппу.

5 В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{3-7}$ циклоалкильную группу.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{6-10}$ арильную группу.

10 В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой необязательно замещенную  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу.

15 В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{5-10}$ гетероарильную группу.

В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу.

20 В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкил или галогенометильную группу, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогенометильную группу,  $C_{1-2}$ алкил- $S(O)_2CH_3$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-5}$ циклоалкил, фенил, необязательно замещенный  $C_{4-6}$ гетероцикл,  $C_{5-6}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  
25  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-2}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил или  $C_{4-7}$ гетероциклическую группу.

30 В одном из примеров осуществления настоящего изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой метильную, дифторметильную или трифторметильную группу, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогенометильную группу,  $C_{1-2}$ алкил- $S(O)_2CH_3$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-5}$ циклоалкил, фенил, необязательно замещенный  $C_{4-6}$ гетероцикл,  $C_{5-6}$ гетероарил

или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-2}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил или  $C_{4-6}$ гетероциклическую группу.

В одном из примеров осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой метильную, 5 дифторметильную или трифторметильную группу, и  $R^2$  представляет собой метил, фторметил, трифторметил, метилсульфонилметан, *трет*-бутокси,  $C_{3-4}$ циклоалкил, фенил, необязательно замещенный  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S,  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, или 10 группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H, метил,  $C_{3-4}$ циклоалкил или  $C_{5-6}$ гетероциклическую группу.

В одном из примеров осуществления настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), приведенную выше, выбранным из группы, состоящей из:

15 1-[6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]этанона;

*трет*-бутил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата;

20 *трет*-бутил-6-([5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата;

1-[6-([5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил]метокси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]этанона;

2-метансульфонил-1-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она;

25 2-циклопропанкарбонил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(пиридин-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

30 4-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)-1лямбдаб-тиан-1,1-диона;

6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(пиридин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

5 2-циклобутанкарбонил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(оксолан-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

10 6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(пирролидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

N,N-диметил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксамид;

1-метил-4-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она;

15 4-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-она;

2-(4-метил-1,2-оксазол-5-карбонил)-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

20 2-(3-метил-1,2-оксазол-5-карбонил)-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(оксан-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

1-метил-5-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пиперидин-2-она;

25 (5R)-1-метил-5-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она;

(5S)-1-метил-5-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она;



1-этил-4-(6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она;

1-(3-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)этан-1-она;

5 3-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-N-(оксан-4-ил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбоксамид;

4-(3-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбонил)морфолина;

10 2-метил-5-[5-метил-4-({7-(оксан-4-карбонил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-1,2-оксазол-3-ил]пиридина;

5-{4-({7-циклопропанкарбонил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-5-метил-1,2-оксазол-3-ил}-2-метилпиридина;

1-(3-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)пропан-1-она;

15 2-фтор-1-(3-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)этан-1-она;

2-метил-1-(3-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)пропан-1-она;

20 5-{4-({7-циклобутанкарбонил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-5-метил-1,2-оксазол-3-ил}-2-метилпиридина;

N-циклопропил-3-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбоксамид;

1-[3-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил]этан-1-она;

25 2-метансульфонил-1-[6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она;

2,2,2-трифтор-1-[6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она;

1-(6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она;

2-фтор-1-(6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она;

5 2-метил-1-(6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она;

2,2-диметил-1-(6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она;

10 3-метил-1-(6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)бутан-1-она;

2-бензоил-6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

1-(6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она;

15 2-циклопропанкарбонил-6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

2-циклобутанкарбонил-6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

20 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она;

1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-она;

25 2-фтор-1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она;

2-метил-1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-она;

2-циклопропанкарбонил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

1-[3-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанона;

5 1-[3-{{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанона;

1-[3-{{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанона;

10 1-[6-{{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-3,4 дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]этанона;

1-[6-{{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-3,4 дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]пропан-1-она;

2-фтор-1-[6-{{4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она;

15 2-циклопропанкарбонил-6-({4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

2-метил-1-[6-{{4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-она;

20 1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она;

2,2-диметил-1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она;

1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она;

25 2-метил-1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она;

3-метил-1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)бутан-1-она;

2-циклопропанкарбонил-6-[[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

2-циклобутанкарбонил-6-[[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

5 2-бензоил-6-[[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина;

2-фтор-1-(6-[[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она;

10 6-[[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина и

1-(6-[[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,8-дигидропиридо[3,4-*c*]пиридазин-7(6*H*)-ил]этанона.

15 При описании общего синтеза соединений, имеющих формулу (I), биологических анализов, промежуточных соединений и Примеров употребляются следующие обозначения:

AcCN = ацетонитрил

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат цезия

DCM (рус. ДХМ) = дихлорметан

DIBAL-H = диизобутилалюминийгидрид

20 DIPEA = *N*-этил-*N*-(пропан-2-ил)пропан-2-амин

DMF (рус. ДМФА) = *N,N*-диметилформаид

DMSO (рус. ДМСО) = диметилсульфоксид

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> = карбонат калия

LiAlH<sub>4</sub> = литийалюминийгидрид

25 LiHMDS = бис(триметилсилил)амид лития

POCl<sub>3</sub> = оксихлорид фосфора

TBAF = фторид тетрабутиламмония

TBHP = *tert*-бутил-гидропероксид

Tf<sub>2</sub>O = ангидрид трифторметансульфоновой кислоты

THF (рус. ТГФ) = тетрагидрофуран

ТСХ = тонкослойная хроматография

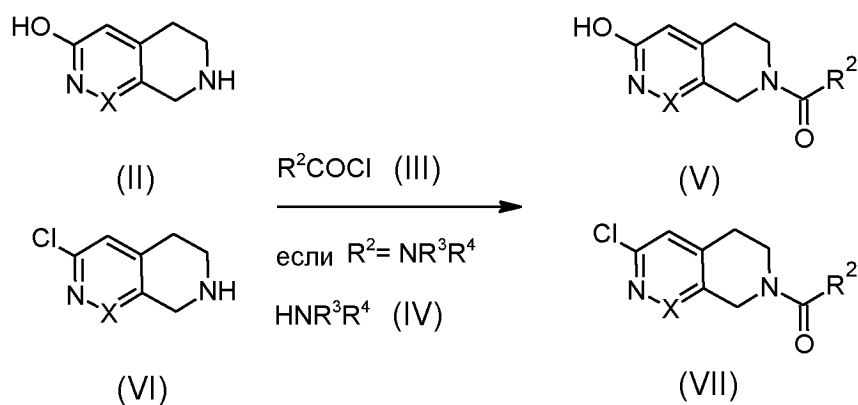
солевой раствор = высококонцентрированный раствор соли (обычно хлорид

5 натрия)

Способ получения соединений, имеющих формулу (I)

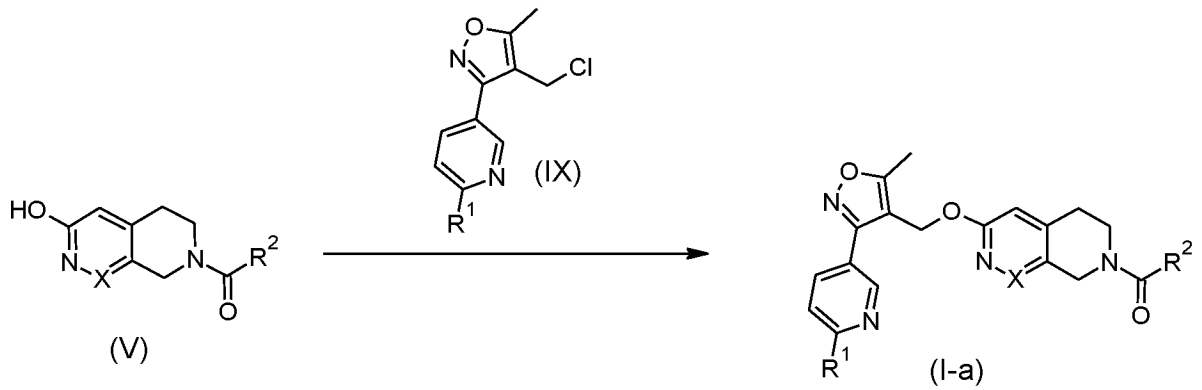
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений, имеющих формулу (I), приведенную выше, где способ включает:

- (i) реакцию аминопроизводных, имеющих формулу (II), или бициклических  
 10 аминопроизводных, имеющих формулу (VI), с R<sup>2</sup>COCl, имеющим формулу (III), где R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, галогено-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub>гетероцикл, C<sub>5-10</sub>гетероарил, или с HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, имеющим формулу (IV), где каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил или  
 15 C<sub>3-10</sub>гетероциклическую группу, с образованием промежуточных соединений, имеющих формулу (V) или (VII), где X и R<sup>2</sup> определены при описании формулы (I):

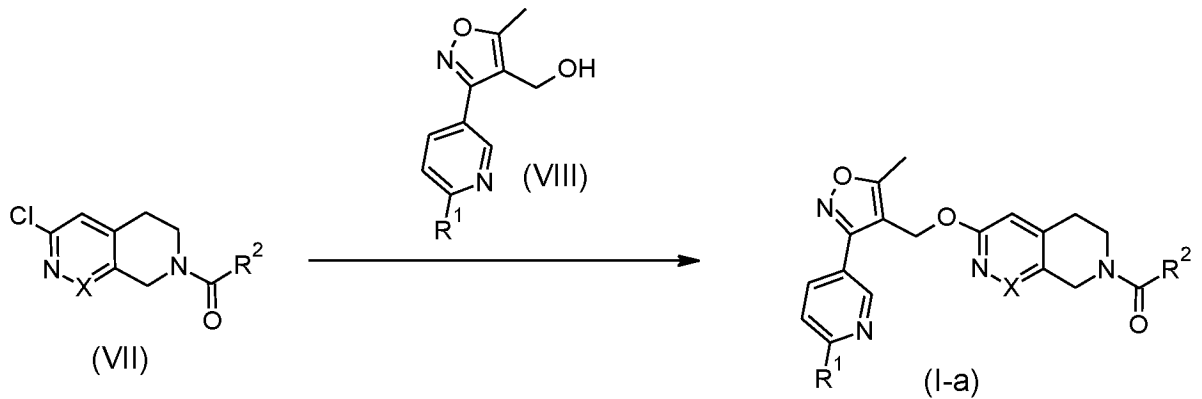


- (ii) реакцию промежуточных соединений, имеющих формулу (V) или (VII), с соединением, имеющим формулу (VIII), (IX), (X) или (XI), что приводит к  
 20 образованию соединения, имеющего формулу (I), в соответствии с этапами (a1), (a2), (b) или (c):

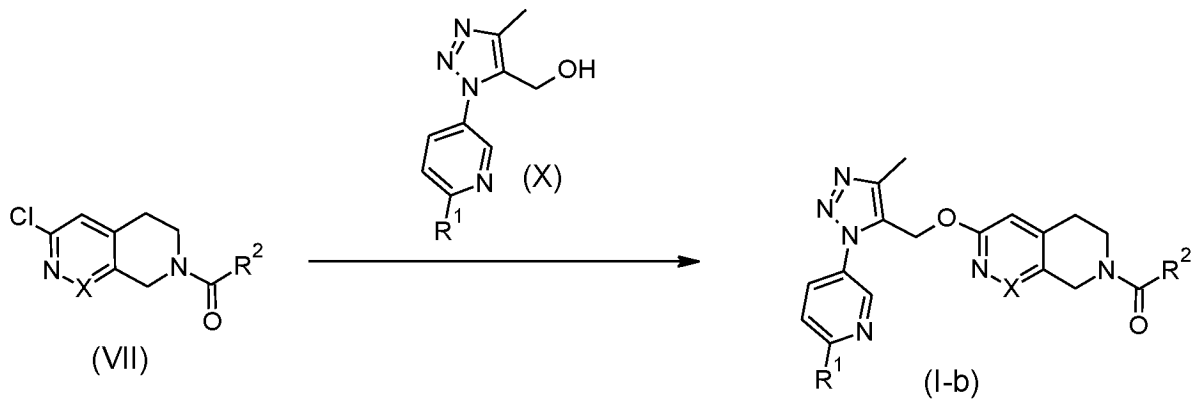
(a1) реакции соединения, имеющего формулу (V), с соединением, имеющим формулу (IX), с образованием соединения, имеющего формулу (I-a), где X=CH и R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой группы, описанные выше, или



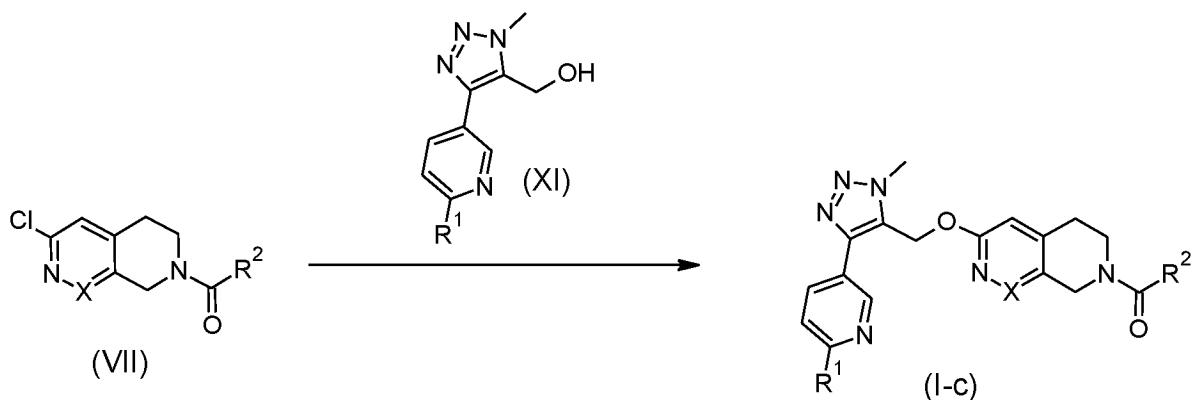
(a2) реакции соединения, имеющего формулу (VII), с соединением, имеющим формулу (VIII), с образованием соединения, имеющего формулу (I-a), где X=N, и R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой группы, описанные выше, или



(b) реакции соединения, имеющего формулу (VII), с соединением, имеющим формулу (X), с образованием соединения, имеющего формулу (I-b), где X, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой группы, описанные выше:



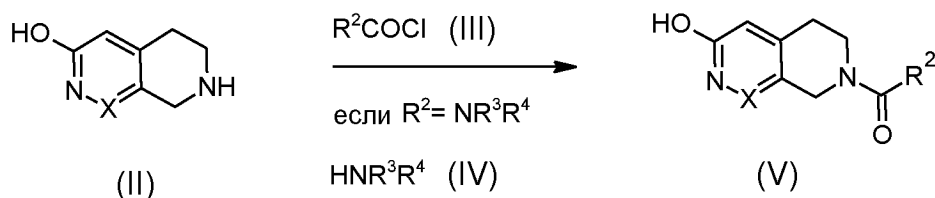
(с) реакции соединения, имеющего формулу (VII), с соединением, имеющим формулу (XI), с образованием соединения, имеющего формулу (I-с), где X, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> представляют собой группы, описанные выше:



5

Соединения, имеющие формулу (I-a), где X=CH, и R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> определены в любом из описанных выше примеров осуществления, могут быть получены в соответствии со **Схемами 1, 2 и 3**:

#### Схема 1



10

Согласно **Схеме 1**, ацилирование коммерчески доступных бициклических аминопроизводных, имеющих формулу (II), реагентом R<sup>2</sup>COCl, имеющим формулу (III), в подходящем основании, таком как Et<sub>3</sub>N (триэтиламин), приводит к образованию амидопроизводных, имеющих формулу (V); или, если R<sup>2</sup> = NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, то аминопроизводные, имеющие формулу (II), также могут быть введены в реакцию с HNR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, имеющим формулу (IV), где R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> представляют собой группы, описанные выше, с применением трифосгена в присутствии подходящего основания, такого как DIPEA, что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (V). Ацилхлориды, имеющие формулу (III), и амины, имеющие формулу (IV), коммерчески доступны или могут быть получены традиционными способами, и R<sup>2</sup> был определен выше при описании формулы (I).

20

Один из аспектов настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (V), синтезированным в способе получения соединения, имеющего общую формулу (I), где X представляет собой СН или N, и R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, галогено-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-7</sub>циклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенный C<sub>3-10</sub>гетероцикл, C<sub>5-10</sub>гетероарил или группу NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, в которой каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>3-7</sub>циклоалкил или C<sub>3-10</sub>гетероциклическую группу; предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, галогенометил, C<sub>1-2</sub>алкил-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>1-4</sub>алкокси, C<sub>3-5</sub>циклоалкил, фенил, необязательно замещенный C<sub>4-6</sub>гетероцикл, C<sub>5-6</sub>гетероарил или группу NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, в которой каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, C<sub>1-2</sub>алкил, C<sub>3-5</sub>циклоалкил или C<sub>4-7</sub>гетероциклическую группу; более предпочтительно R<sup>2</sup> представляет собой метил, фторметил, трифторметил, метилсульфонилметан, C<sub>3-4</sub>циклоалкил, фенил, необязательно замещенный C<sub>4-6</sub>гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, C<sub>5-6</sub>гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, или группу NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, в которой каждый из R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой H, метил, C<sub>3-4</sub>циклоалкил или C<sub>5-6</sub>гетероциклическую группу. Такие соединения, как сложный этиловый эфир 2,5,6,8-тетрагидро-3-оксо-пиридо[3,4-с]пиридазин-7(3H)-карбоновой кислоты, сложный метиловый эфир 2,5,6,8-тетрагидро-3-оксо-пиридо[3,4-с]пиридазин-7(3H)-карбоновой кислоты, сложный 1,1-диметилэтиловый эфир 2,5,6,8-тетрагидро-3-оксо-пиридо[3,4-с]пиридазин-7(3H)-карбоновой кислоты и сложный 1,1-диметилэтиловый эфир 3,4,6,7-тетрагидро-6-оксо-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоновой кислоты известны в данной области техники (CN 102924452 A, WO 2006/065215 A1).

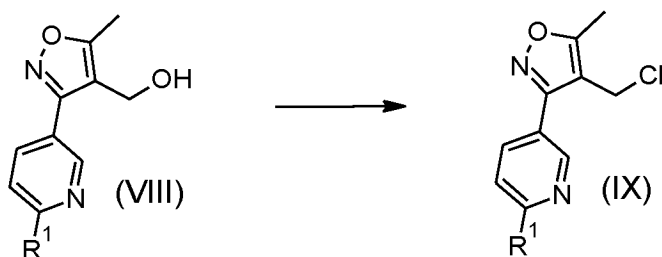
Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к промежуточным соединениям, имеющим формулу (V), которые выбраны из группы, состоящей из:

- 1-(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)этанона,
- 1-(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-(метилсульфонил)этанона,
- циклопропил(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)метанона,
- (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(пиридин-3-ил)метанона,



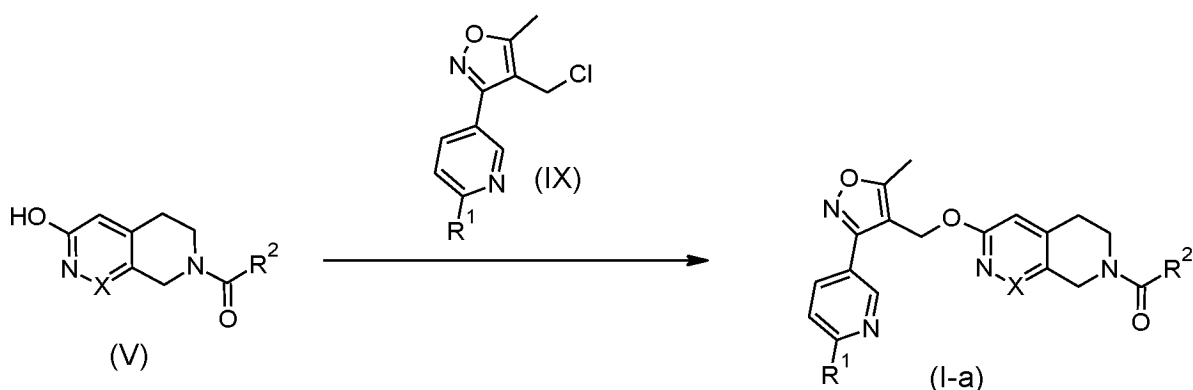
- (1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)метанона,
- (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(пиридин-4-ил)метанона,
- (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанона,
- 5 циклобутил(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)метанона,
- (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанона,
- 4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-она,
- 10 4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-она,
- (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(4-метил-1,2-оксазол-5-ил)метанона,
- (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метанона,
- 15 (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метанона,
- 5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-метилпиперидин-2-она,
- 20 (5*R*)-5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-она,
- (5*S*)-5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-она,
- 1-этил-4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]пирролидин-2-она,
- 25 (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(пирролидин-1-ил)метанон и 6-гидрокси-*N,N*-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-карбоксамид.

Схема 2



Согласно **Схеме 2**, реакция соединения, имеющего формулу (VIII), с хлорирующим агентом, таким как  $\text{POCl}_3$ , приводит к образованию промежуточных соединений, имеющих формулу (IX). Как гидроксипроизводные, имеющие формулу (VIII), так и промежуточные соединения, имеющие формулу (IX), известны в данной области техники (WO 2018/104419 A1; WO 2019/238633 A1), или они могут быть синтезированы традиционными способами.

Схема 3



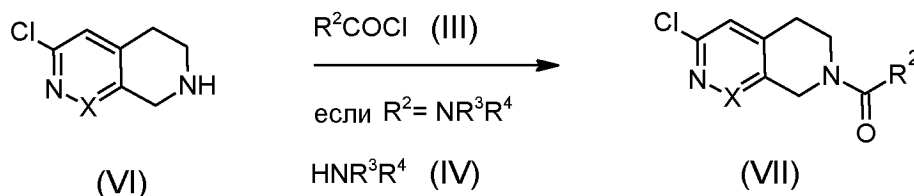
10

Согласно **Схеме 3**, этерификация с образованием простого эфира, протекающая между спиртами, имеющими формулу (V), и промежуточными соединениями, имеющими формулу (IX), может быть осуществлена в присутствии подходящего основания, такого как  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, и приводит к образованию соединения, имеющего формулу (I-a).

15

Соединения, имеющие формулу (I-a), где  $\text{X}=\text{N}$ , и  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  имеют значения, приведенные в любом из описанных выше примеров осуществления, могут быть получены в соответствии со **Схемами 4 и 5**:

## Схема 4



Согласно **Схеме 4**, ацилирование коммерчески доступных бициклических  
 5 аминопроизводных, имеющих формулу (VI), реагентом  $R^2COCl$ , имеющим формулу  
 (III), в подходящем основании, таком как  $Et_3N$ , приводит к образованию  
 амидопроизводных, имеющих формулу (VII); или, если  $R^2 = NR^3R^4$ , то  
 аминопроизводные, имеющие формулу (VI), также могут быть введены в реакцию с  
 $HNR^3R^4$ , имеющим формулу (IV), где  $R^3$  и  $R^4$  представляют собой группы, описанные  
 выше, с применением трифосгена в присутствии подходящего основания, такого как  
 10 DIPEA, что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (VII).  
 Ацилхлориды, имеющие формулу (III), и амины, имеющие формулу (IV), в которых  
 $R^2$  имеет определение, указанное выше при описании формулы (I), коммерчески  
 доступны или могут быть получены традиционными способами.

Один из аспектов настоящего изобретения относится к новым  
 15 промежуточным соединениям, имеющим формулу (VII), синтезированным в способе  
 получения соединения, имеющего общую формулу (I), где X представляет собой CH  
 или N, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогено- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ -  
 $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный  
 $C_{3-10}$ гетероцикл,  $C_{5-10}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$   
 20 независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  
 $C_{3-10}$ гетероциклическую группу; предпочтительно  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,  
 галогенометил,  $C_{1-2}$ алкил- $S(O)_2CH_3$ ,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-5}$ циклоалкил, фенил,  
 необязательно замещенный  $C_{4-6}$ гетероцикл,  $C_{5-6}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в  
 которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-2}$ алкил,  
 25  $C_{3-5}$ циклоалкил или  $C_{4-7}$ гетероциклическую группу; более предпочтительно  $R^2$   
 представляет собой метил, фторметил, трифторметил, метилсульфонилметан,  
 $C_{3-4}$ циклоалкил, фенил, необязательно замещенный  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1  
 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S,  $C_{5-6}$ гетероарил,  
 включающий 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, или  
 30 группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,

метил, C<sub>3-4</sub>циклоалкил или C<sub>5-6</sub>гетероциклическую группу, при условии, что X представляет собой СН, и R<sup>2</sup> представляет собой 3-пиридинильную или [6-метил-4-[(1-метилциклопропил)амино]фуоро[2,3-*d*]пиримидин-5-ильную] группу; и при условии, что R<sup>2</sup> представляет собой *трет*-бутоксигруппу. Соединения (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)[6-метил-4-[(1-метилциклопропил)амино]фуоро[2,3-*d*]пиримидин-5-ил]-метанон, (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)-3-пиридинилметанон, сложный 1,1-диметилэтиловый эфир 3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*c*]пиридазин-7(6*H*)-карбоновой кислоты и сложный 1,1-диметилэтиловый эфир 6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-карбоновой кислоты известны в данной области техники (WO 2019/104285 A1, US 2016/102088 A1, US 2017/057966 A1, WO 2012/129344 A1).

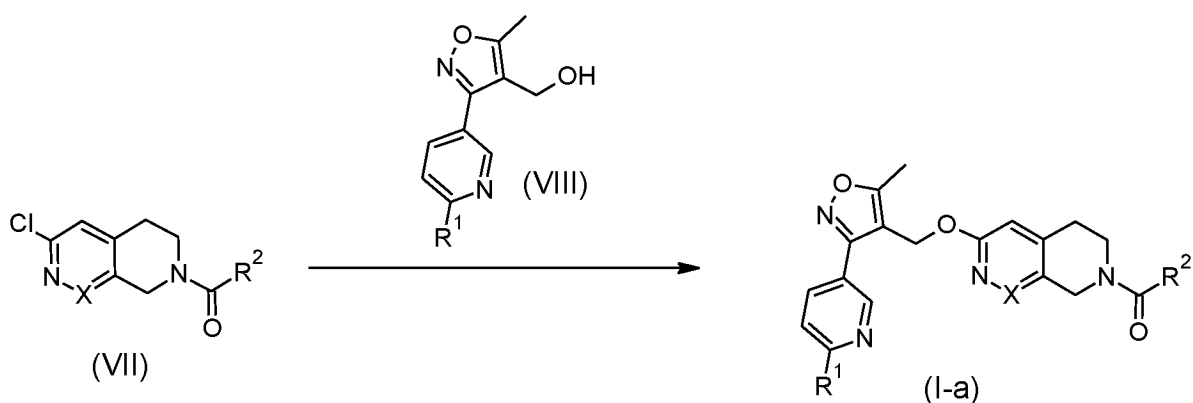
Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к промежуточным соединениям, имеющим формулу (VII), которые выбраны из группы, состоящей из:

- 15 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)этанона,  
 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)-2-фторэтанона,  
 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)-2-метилпропан-1-она,  
 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)-2,2-диметилпропан-1-она,  
 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)-3-метилбутан-1-она,  
 20 (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(фенил)метанона,  
 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)пропан-1-она,  
 (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(циклопропил)метанона,  
 (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(циклобутил)метанона,  
 (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанона,  
 25 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*c*]пиридазин-7(6*H*)-ил)этанона,  
 (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*c*]пиридазин-7(6*H*)-ил)(морфолин-4-ил)метанона,  
 (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*c*]пиридазин-7(6*H*)-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанона,  
 (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-*c*]пиридазин-7(6*H*)-ил)(циклопропил)метанона,

- 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)пропан-1-она,  
 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-фторэтанона,  
 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-метилпропан-1-она,  
 (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)(циклобутил)метанона,  
 5 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-(метилсульфонил)этанона,  
 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2,2,2-трифторэтанона,  
 3-хлор-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-  
 карбоксиамида и  
 3-хлор-N-циклопропил-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-карбоксиамида.

10

Схема 5

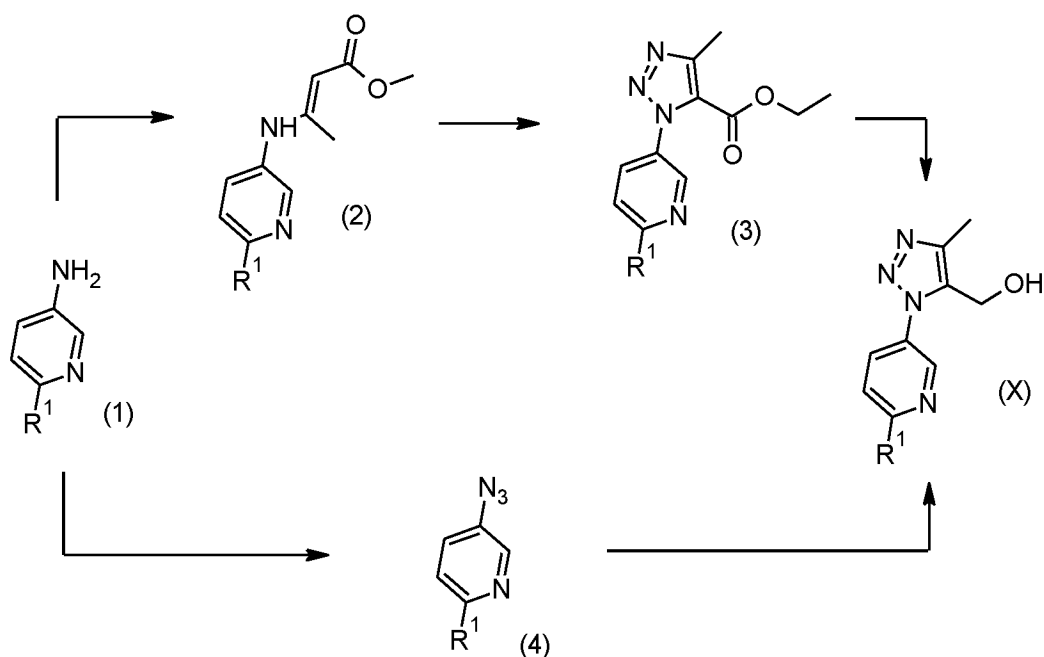


Согласно **Схеме 5**, этерификация с образованием простого эфира, протекающая между амидопроизводными, имеющими формулу (VII), и гидроксипроизводными, имеющими формулу (VIII), может быть проведена с применением палладия в присутствии подходящего основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (I-a).

Соединения, имеющие формулу (I-b), в которых X, и  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  имеют значения, приведенные в любом из описанных выше примеров осуществления, могут быть получены в соответствии со **Схемами 6 и 7**:

20

Схема 6



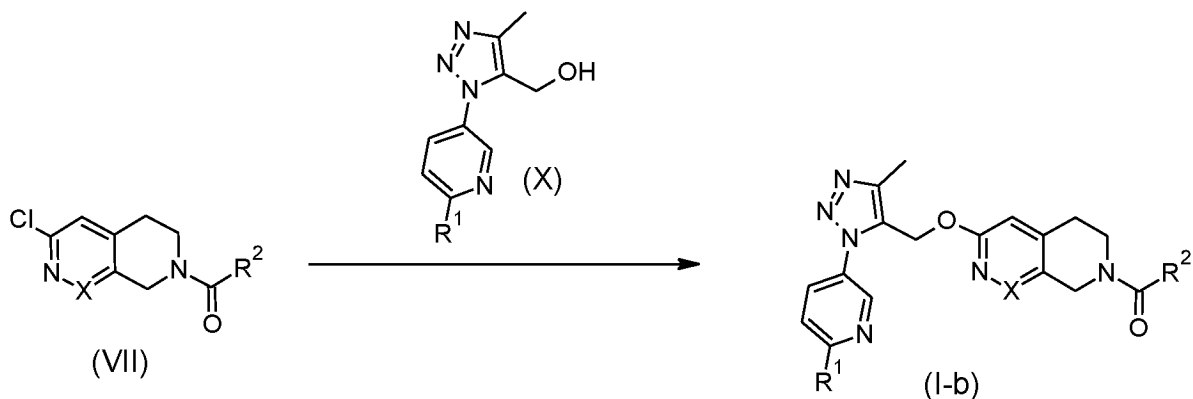
На первом этапе соединение, имеющее формулу (1), вводят в реакцию с этилацетоацетатом в подходящем растворителе, таком как DMSO, что приводит к  
 5 образованию соединения, имеющего формулу (2), которое вводят в реакцию с N-тозилгидразидом в присутствии KI и TBHP, получая соединение, имеющее формулу (3) (Huang с соавт. *Adv. Synth. Catal.* 2018, 360:3117-3123). Обработка соединения, имеющего формулу (4), восстановителем, таким как DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как толуол, приводит к образованию соединения, имеющего  
 10 формулу (X). В альтернативном варианте соединение, имеющее формулу (1), превращают в соль диазония, которую затем вводят в реакцию с триметилсилилазидом, получая соединение, имеющее формулу (4). Соединения, имеющие формулу (4), реагируют с 2-бутин-1-олом, образуя соединение, имеющее формулу (X).

15 Один из аспектов настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (X), синтезированным в способе получения соединения, имеющего общую формулу (I), где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил или галогено-C<sub>1-4</sub>алкильную группу, предпочтительно C<sub>1-2</sub>алкил или галогенометильную группу, более предпочтительно промежуточное соединение,  
 20 имеющее формулу (X), представляет собой

[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол,

{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метанол или  
 {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метанол.

Схема 7



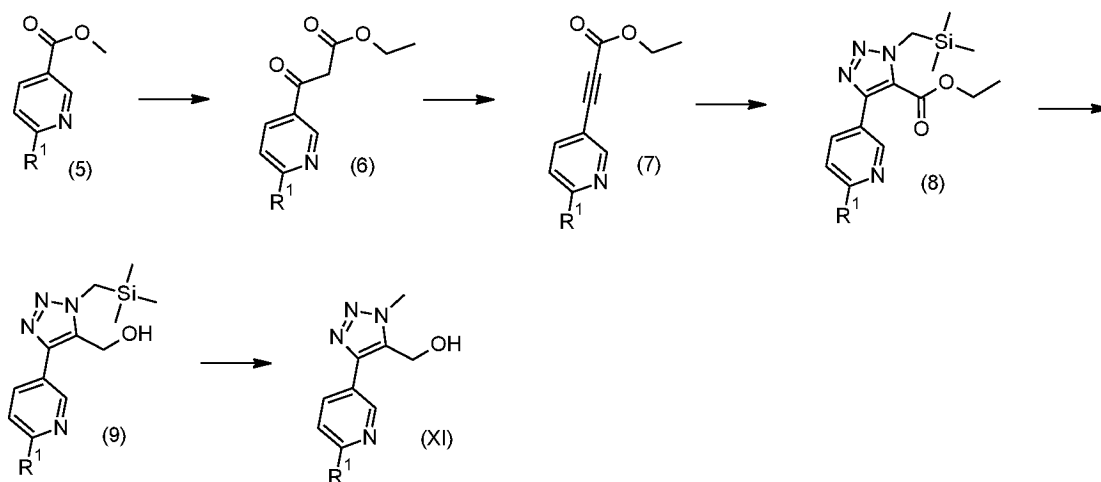
5

Согласно **Схеме 7**, этерификация с образованием простого эфира, протекающая между амидопроизводными, имеющими формулу (VII), и гидроксипроизводными, имеющими формулу (X), может быть проведена с применением палладия в присутствии подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (I-b).

10

Соединения, имеющие формулу (I-c), в которых X, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значения, приведенные в любом из описанных выше примеров осуществления, могут быть получены в соответствии со **Схемами 8 и 9**.

Схема 8

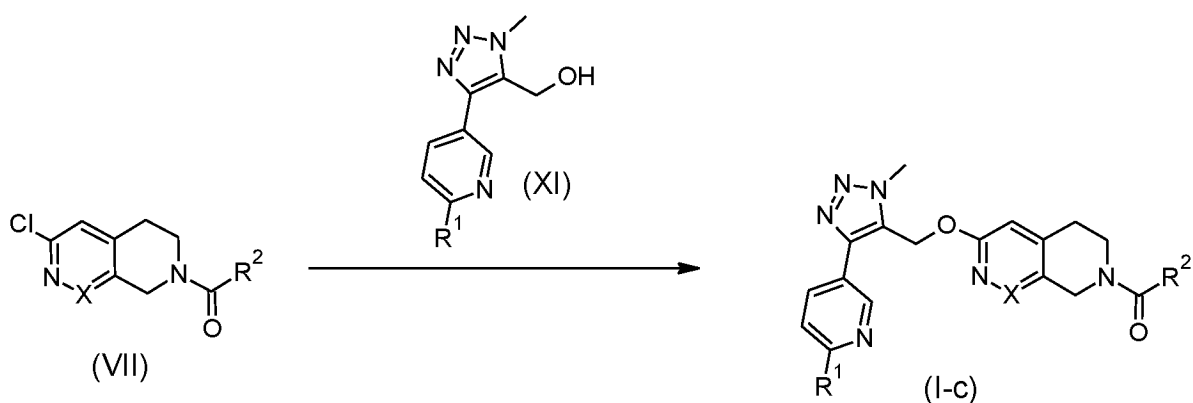


15

На первом этапе соединение, имеющее формулу (5), вводят в реакцию с этилацетатом в присутствии подходящего основания, такого как LiHMDS, получая соединение, имеющее формулу (6), которое затем вводят в реакцию с трифенилфосфиноксидом и  $Tf_2O$  в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как 1,2-дихлорэтан, получая соединение, имеющее формулу (7). Соединение, имеющее формулу (7), вводят в реакцию с триметилсилилметилазидом в присутствии основания, такого как DIPEA, в подходящем растворителе, таком как ДМФА, что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (8). Обработка соединения, имеющего формулу (8), восстановителем, таким как  $LiAlH_4$ , в подходящем растворителе, таком как ТГФ, приводит к образованию соединения, имеющего формулу (9), которое обрабатывают TBAF в подходящем растворителе, таком как ТГФ, что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (XI).

Один из аспектов настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (XI), синтезированным в способе получения соединения, имеющего общую формулу (I), где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу, предпочтительно  $C_{1-2}$ алкил или галогенометильную группу, наиболее предпочтительно метильную, дифторметильную или трифторметильную группу. В одном из примеров осуществления промежуточное соединение, имеющее формулу (XI), представляет собой [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол.

Схема 9



Согласно Схеме 9, этерификация с образованием простого эфира, протекающая между амидопроизводными, имеющими формулу (VII), и гидроксипроизводными, имеющими формулу (XI), может быть проведена с



применением палладия в присутствии подходящего основания, такого как  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , что приводит к образованию соединения, имеющего формулу (I-c).

Реагенты и более подробно рассмотренные этапы способа, необходимые для протекания приведенных выше реакций, приведены в разделе Примеры.

- 5            Данные по активности каждого из соединений согласно изобретению, имеющих формулу (I), определяли *in vitro* способами, рассмотренными ниже.

### Биологический пример 1

#### Анализ связывания

- Белок  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>, используемый для анализа связывания с рецептором, был получен из мембран клеток HEK (англ. human embryonic kidney, т.е. почка эмбриона человека) (Millipore CYL3073), экспрессирующих человеческий рекомбинантный рецептор  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>. Клетки хранили и культивировали в той же организации, где их исследовали, в соответствии с инструкциями поставщика (Millipore). Клеточные гранулы гомогенизировали в 10-кратном количестве модифицированного буфера Кребса-Хенселейта (буфер для получения мембран): 20 mM Tris (трис(гидроксиметил)аминометана), 120 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM CaCl<sub>2</sub> и 25 mM MgCl<sub>2</sub>, pH=7,4 при 4°C с помощью устройства Ultra Turrax (Janke&Kunkel) на максимальной скорости в течение 15 секунд. Гомогенат центрифугировали при 40000 g в течение 30 минут при 4°C. Жидкость над осадком отбрасывали, и полученные гранулы промывали в буфере для получения мембран. Гранулы повторно суспендировали в буфере для получения мембран, и до использования хранили в ампулах аликвотами по 1,4 мл при -70°C.

- Анализы связывания с рецептором проводили в 96-луночных планшетах с глубокими лунками. Для заполнения каждого из 96-луночных планшетов размораживали одну ампулу мембранного гомогената, который разбавляли в буфере связывания (50 mM Tris pH=7,4, 100 mM KCl), и в каждую лунку помещали 200 мкл. В буфере связывания готовили радиолиганд [<sup>3</sup>H]Ro151788 (Perkin Elmer: NET757250UC), который добавляли в каждую лунку в объеме 50 мкл, получая конечную концентрацию 0,5 нМ. Испытуемые соединения в подходящей концентрации (концентрациях) добавляли в дополнительном объеме, равном 50 мкл. Конечный анализируемый объем составил 300 мкл. Инкубацию проводили в течение 60 минут при 4°C. Для неспецифического связывания использовали 10 мкМ немеченого диазепама. После инкубации образцы фильтровали через UniFilter®

GF/B™, используя Filtermate Harvester (Perkin Elmer), и промывали 5x1 мл буфера связывания. Планшет сушили при 40°C в течение часа, и в каждую лунку добавляли 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint (Perkin Elmer). Планшет считывали в устройстве Microbeta (Perkin Elmer).

5 Специфическое связывание (англ. specific binding, сокращенно SB) радиолиганда определяли как разность между общим связыванием (Tot) и неспецифическим связыванием (англ. non-specific binding, сокращенно NSB). Результаты выражали в виде процентного ингибирования специфического связывания в присутствии интересующего соединения.

10 Для определения  $IC_{50}$  и  $K_i$  применяли минимум шесть концентраций лекарственного средства, причем каждую концентрацию анализировали три раза. Величины  $IC_{50}$  (т.е. концентрацию соединения, создающую 50% ингибирование специфического связывания) вычисляли по кривым концентрация-вытеснение с применением сигмоидальной аппроксимации с помощью программного обеспечения  
15 Origin 7.5. Величины  $K_i$  (т.е. констант ингибирования) вычисляли по уравнению Ченга-Пруссоффа  $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ , где [L] – это концентрация радиолиганда, и  $K_D$  – сродство меченого лиганда к рецептору.  $K_D$  определяли в анализах насыщения.

Соединения согласно настоящему изобретению исследовали в рассмотренном выше анализе, и было обнаружено, что все они имеют высокое  
20 сродство к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора ( $K_i < 100$  нМ).

В Таблице 1 представлены репрезентативные величины  $K_i$  для  $\alpha 5$  hGABA<sub>A</sub> (человеческого GABA<sub>A</sub>, от англ. human GABA<sub>A</sub>), полученные в рассмотренном выше анализе связывания.

Таблица 1

Пример	K <sub>i</sub> для α5 hGABA <sub>A</sub> (нМ)	Пример	K <sub>i</sub> для α5 hGABA <sub>A</sub> (нМ)
1	1,7	34	8,1
2	38,0	37	7,9
4	9,7	38	6,6
5	3,5	39	30,0
7	6,0	41	48,0
8	16,0	43	20,0
9	10,0	44	22,0
10	17,0	47	25,0
12	7,2	48	33,0
15	8,3	49	15,0
16	11,0	50	44,0
20	9,0	51	31,0
21	5,7	53	99,1
22	9,4	55	1,1
23	6,9	56	1,6
24	2,3	57	0,9
26	13,0	60	22,0
27	10,0	62	33,0
28	4,4	63	43,0
29	6,0	65	52,0
30	1,9	68	9,1
31	4,3	70	37,2
33	2,2		

Биологический пример 2Функциональный анализ

5 В функциональных анализах, проводимых с помощью автоматизированной пэтч-клемп системы QPatch, применяли клеточные линии HEK293 человека, экспрессирующие рецепторы α5β3γ2 GABA<sub>A</sub>.

Клеточные линии HEK293, стабильно экспрессирующие рекомбинантные субъединицы α5β3γ2 рецептора GABA<sub>A</sub> человека (Millipore, CYL3053),

культивировали в DMEM (Dulbecco modified Eagle's medium, т.е. в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла), дополненной 10% ФБС (фетальной бычьей сывороткой) (Gibco), пассивировали два раза в неделю и помещали на чашки Петри, на которые предварительно наносили покрытие из поли-  
5 d-лизина.

Автоматизированный цельноклеточный пэтч-клемп анализ проводили на клетках спустя 2-4 суток после посева. Клетки отделяли обработкой трипсином/ЭДТА (Sigma) (2 минуты в 0,25% трипсине при 37°C), затем после центрифугирования (125 г, 3 минуты, 2x) повторно суспендировали в  
10 бессывороточной среде (Gibco, CHO-S-SFM-II), содержащей 12,5 мМ HEPES (N-2-hydroxyethyl-piperazine-N-2-ethanesulfonic acid, т.е. N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты), 1× пенициллина-стрептомицина-амфотерицина (SigmaMix) и соевый ингибитор трипсина (Sigma, 0,04 мг/мл).

Клеточную суспензию, а также внеклеточный раствор (130 мМ NaCl, 5 мМ  
15 KCl, 5,1 мМ HEPES, 4,9 мМ HEPES-Na, 10 мМ CaCl<sub>2</sub>, 2 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мМ глюкозы и 0,1% DMSO (диметилсульфоксида), pH=7,35-7,4) и внутриклеточный раствор (80 мМ KCl, 50 мМ KF, 36 мМ KOH, 10 мМ EGTA, 10 мМ HEPES, 1,75 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,5 мМ CaCl<sub>2</sub>, 4 мМ Na<sub>2</sub>АТФ, 14 мМ фосфокреатина, 50 ед./мл креатин-фосфокиназы, 0,3 мМ GTP, pH=7,25-7,3) добавляли в автоматизированную пэтч-клемп систему  
20 QPatch-HTX (Sophion) в режиме одной клетки при комнатной температуре. Входящий ток возникал при потенциале удержания, составляющем -80 мВ, при проведении пяти трехсекундных обработок контрольным агонистом GABA концентрацией 1 мкМ с интервалами 2-4 минуты сначала контрольным раствором ДМСО в соответствующей концентрации (0,1 или 0,3%), затем 4 раза в присутствии  
25 испытуемого соединения и, наконец, три раза вновь контрольным раствором (промывка). По окончании эксперимента вносили 100 мкМ GABA для насыщения ответной реакции GABA и для оценки эффективности контроля нанесения GABA. Сигналы тока пропускали через фильтр низких частот при 100 Гц и записывали с частотой записи 1 кГц.

30 Процент модуляции вычисляли, сравнивая амплитуды пикового тока, вызываемые GABA, в присутствии и в отсутствие испытуемого соединения.

В рассмотренном выше анализе концентрации соединений согласно изобретению составляли 1 мкМ, и было обнаружено, что все испытуемые

соединения обладают позитивной аллостерической модуляторной активностью по отношению к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>.

В Таблице 2 показаны результаты исследований репрезентативной функциональной эффективности к hGABA<sub>A</sub>  $\alpha 5$ , полученные в рассмотренном выше анализе.

Таблица 2

Пример	Эффективность для $\alpha 5$ hGABA <sub>A</sub> (%)	Пример	Эффективность для $\alpha 5$ hGABA <sub>A</sub> (%)
1	127	34	92
2	61	37	80
4	96	38	100
5	120	39	142
7	131	41	157
8	151	43	103
9	152	44	103
10	179	47	95
12	113	48	94
15	114	49	82
16	133	50	112
20	172	51	100
21	225	53	61
22	174	55	41
23	153	56	56
24	114	57	45
26	164	60	60
27	143	62	124
28	172	63	89
29	160	65	114
30	102	68	103
31	152	70	82
33	135		

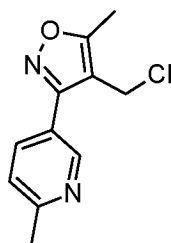
### Примеры

Ниже настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано описанием синтеза промежуточных соединений и Примерами, не ограничивающими объем настоящего изобретения. После ознакомления с приведенным выше описанием и  
 5 описанием промежуточных соединений и Примеров, специалист в данной области техники может понять основные признаки изобретения и, не выходя за пределы сущности и объема изобретения, может внести определенные изменения и модификации с целью адаптации изобретения к различным применениям и условиям. Таким образом, изобретение не ограничено нижеследующими  
 10 иллюстративными примерами; напротив, его объем определяется прилагаемыми пунктами формулы изобретения.

В общем, соединения, имеющие формулу (I), могут быть синтезированы в соответствии с общими методиками, известными специалистам в данной области техники, и/или способами, рассмотренными в рабочих примерах и/или синтезах  
 15 промежуточных соединений. Растворители, температуры, давление и другие условия реакции могут быть легко подобраны специалистом в данной области техники. Исходные материалы, такие как соединения, имеющие формулы (II), (III), (IV), (VI), (1) и (5), коммерчески доступны и/или могут быть легко синтезированы специалистом в данной области техники в соответствии с процедурами,  
 20 описанными в литературе. При получении соединений могут быть применены комбинированные методики, например, если промежуточные соединения подходят для применения в соответствующих способах.

#### Промежуточное соединение 1

##### 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридин



25

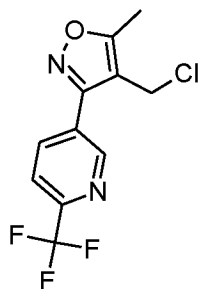
1,00 г (4,89 ммоль) [5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метанола (WO 2018/104419 A1) растворяли в 30 мл оксихлорида фосфора. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 115°C и затем испаряли досуха. Добавляли этилацетат и промывали насыщенным раствором

гидрокарбоната натрия и водой, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли, получая 0,95 г (87%) указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР) (что означает “масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением”)  $m/z$ : 223,1  $[M+H]^+$ .

5

Промежуточное соединение 2

5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин

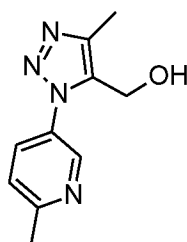


По аналогии с получением Промежуточного соединения 1, в указанное в заголовке соединение был превращен {5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метанол (WO 2018/104419 A1, Hoffmann-La Roche). МС (ИЭР)  $m/z$ : 277,1  $[M+H]^+$ .

10

Промежуточное соединение 3

[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол



15

Способ А

а: метил (2E)-3-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]бут-2-еноат

К смеси 1,00 г (9,20 ммоль) коммерчески доступного 6-метилпиридин-3-амина и 1,40 мл (1,11 ммоль) этилацетоацетата в 30 мл этанола добавляли 1,67 г (13,9 ммоль) безводного сульфата магния и 0,10 мл (1,85 ммоль) уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. После охлаждения, отфильтровывания неорганических веществ и концентрации

20

фильтрата при пониженном давлении получали остаток, который использовали в следующем этапе без дальнейшей очистки. МС (ИЭР)  $m/z$ : 207,1  $[M+H]^+$ .

b: этил-4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

К смеси 8,31 г (37,7 ммоль) метил-(2E)-3-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]бут-2-еноата медленно добавляли 8,43 г (45,3 ммоль) метилбензолсульфонгидразида, 6,26 г (37,7 ммоль) иодида калия в 70 мл ДМСО, 7,31 мл (75,5 ммоль) ТВНР (70% раствор в воде). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов. По завершении реакции (мониторинг ТСХ), к реакционной смеси добавляли 140 г дитионита натрия, растворенного в 300 мл воды, и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Затем объединенные органические слои сушили  $MgSO_4$ , фильтровали, после чего концентрировали в вакууме. Очистка остатка промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH, градиент 0-10%) привела к получению целевого продукта. Выход: 6,35 г (68 %), МС (ИЭР)  $m/z$ : 247,1  $[M+H]^+$ .

15 c: [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

6,35 г (25,8 ммоль) этил-4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата растворяли в 80 мл безводного ТГФ и охлаждали до 0°C. К этой смеси по каплям в атмосфере аргона добавляли 103 мл DIBAL-H (1M раствор в толуоле), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После охлаждения смесь гасили в 71 мл воды и подкисляли 135 мл 1M HCl. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и испаряли в вакууме. Неочищенный продукт кристаллизовали из изопропанола, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 3,42 г, (65%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 205,1  $[M+H]^+$ .

25 Способ В

a: 5-азидо-2-метилпиридин

5,0 г (46 ммоль) коммерчески доступного 6-метилпиридин-3-амина растворяли в смеси 14 мл конц. HCl и 14 мл воды и охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям 3,19 г (46,2 ммоль)  $NaNO_2$ , растворенного в 12 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем медленно добавляли по каплям 10,6 мл (80 ммоль) триметилсилилазида, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. По



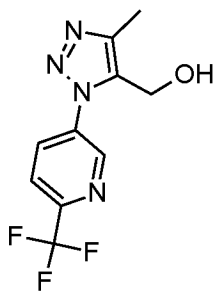
завершении добавляли 70 мл этилацетата и промывали три раза 30 мл насыщенного раствора карбоната натрия и водой, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе без дальнейшей очистки.

5 b: [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

5,81 г (43,3 ммоль) 5-азидо-2-метилпиридина растворяли в 3,24 мл (43,3 ммоль) 2-бутин-1-ола, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Остаток очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc, градиент 40-80 %). Выход: 2,30 г (26 %), белое твердое вещество. МС (ИЭР)  $m/z$ : 205,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 4

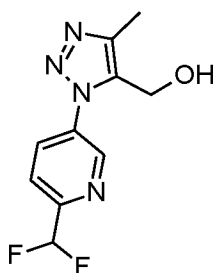
{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метанол



15 Это соединение было синтезировано в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 3, с использованием в этапе а коммерчески доступного 6-(трифторметил)пиридин-3-амин. МС (ИЭР)  $m/z$ : 259,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 5

{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метанол

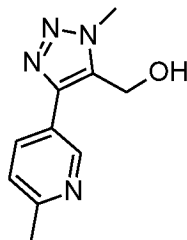


Это соединение было синтезировано в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 3, с использованием в этапе а коммерчески доступного 6-(дифторметил)пиридин-3-амина. МС (ИЭР)  $m/z$ : 241,1  $[M+H]^+$ .

5

Промежуточное соединение 6

[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол



а: этил 3-(6-метилпиридин-3-ил)-3-оксопропаноат

25 г (170 ммоль) коммерчески доступного метил-6-метилникотината  
 10 растворяли в 97 мл (992 ммоль) этилацетата и охлаждали до  $-50^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  
 аргона. К полученному раствору добавляли по каплям 165 мл  
 бис(триметилсилил)амида лития (1М раствор в ТГФ). Охлаждающую баню убирали,  
 и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Степень превращения  
 отслеживали способом ТСХ (в качестве элюента использовали циклогексан : EtOAc  
 15 =1:1, пластинка с силикагелем). Реакционную смесь промывали насыщенным  
 раствором карбоната натрия и водой, сушили безводным сульфатом натрия и  
 испаряли. Полученный остаток очищали промывной колоночной хроматографией  
 (силикагель, элюент: циклогексан : EtOAc, градиент 50%). Выход: 22,71 г (66 %). МС  
 (ИЭР)  $m/z$ : 208,1  $[M+H]^+$ .

20

б: этил-3-(6-метилпиридин-3-ил)проп-2-иноат

В атмосфере аргона 25 г (90 ммоль) трифенилфосфиноксида растворяли в  
 100 мл 1,2-дихлорэтана, охлаждали на бане со льдом и водой и добавляли по  
 каплям 15,5 мл (92 ммоль) ангидрида трифторметансульфоновой кислоты. После  
 перемешивания в течение 15 минут добавляли раствор 7,94 г (38,3 ммоль) этил-3-  
 25 (6-метилпиридин-3-ил)-3-оксопропаноата в 70 мл 1,2-дихлорэтана, и затем по  
 каплям добавляли 25 мл (180 ммоль) триэтиламина. По завершении добавления,  
 реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Степень  
 превращения отслеживали способом ТСХ (в качестве элюента использовали

циклогексан : EtOAc =1:1, пластинка с силикагелем). Реакционную смесь промывали водой, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Полученный остаток очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан : EtOAc, градиент 50%). Выход: 2,90 г (40 %). МС (ИЭР) m/z: 190,1 [M+H]<sup>+</sup>.

с: этил-1-триметилсиланилметил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

К суспензии 584 мг (3,07 ммоль) иодида меди (I) в 35 мл ДМФА добавляли 2,61 мл (15,3 ммоль) DIPEA и 2,90 г (15 ммоль) этил-3-(6-метилпиридин-3-ил)проп-2-иноата, и затем при комнатной температуре добавляли 11,6 г (90 ммоль) триметилсилилметилазид. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Смесь выливали в воду, экстрагировали этилацетатом. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Полученный остаток очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, обращенная фаза, элюент: AcCN : H<sub>2</sub>O, градиент 50%). Выход: 1,53 г (31 %). МС (ИЭР) m/z: 319,2 [M+H]<sup>+</sup>.

d: [1-триметилсиланилметил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

В атмосфере аргона 1,53 г (4,80 ммоль) этил-1-триметилсиланилметил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата растворяли в 30 мл безводного ТГФ и охлаждали до 0°C. Порциями добавляли 179 мг (5,28 ммоль) LiAlH<sub>4</sub>. По завершении добавления, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в охлажденный льдом раствор насыщенного раствора карбоната натрия, добавляли этилацетат и фильтровали через целит. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе без дальнейшей очистки. Выход: 1,25 г, (94 %), МС (ИЭР) m/z: 277,2 [M+H]<sup>+</sup>.

e: [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

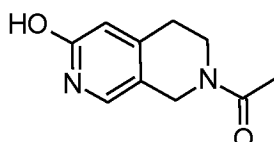
К раствору 1,25 г (4,52 ммоль) [1-триметилсиланилметил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола в 20 мл ТГФ по каплям при комнатной температуре добавляли 1,42 г (5,06 ммоль) гидрата фторида тетрабутиламмония и перемешивали в течение 1 часа. ТГФ испаряли, остаток растворяли в этилацетате и

промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:МеОН, градиент 0-10%) привела к получению целевого продукта. Выход: 0,48 г (52 %), МС (ИЭР) m/z: 205,1 [M+H]<sup>+</sup>.

5

Промежуточное соединение 7

1-(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)этанон

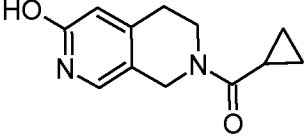
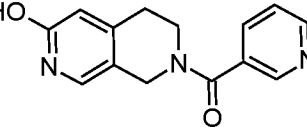
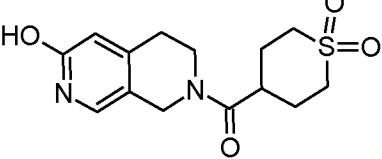
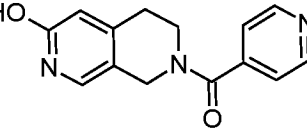
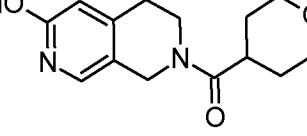
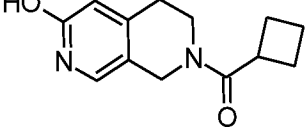
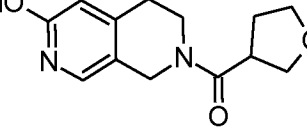
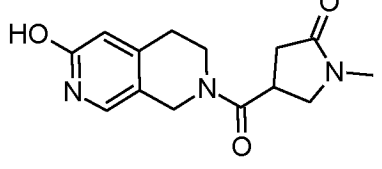
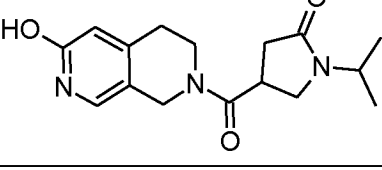
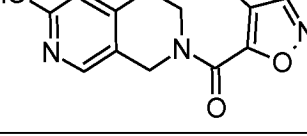


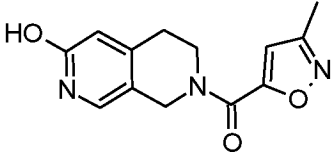
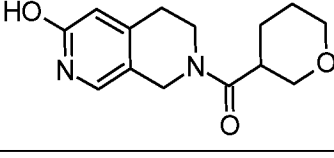
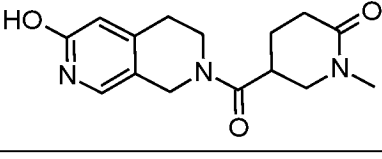
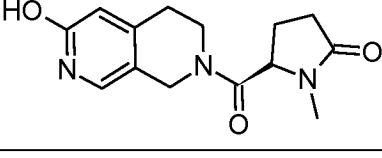
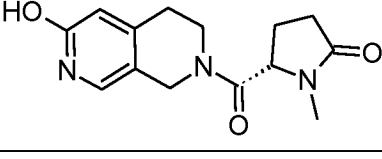
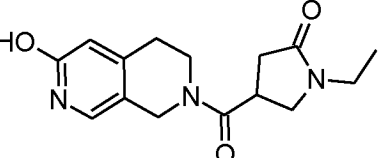
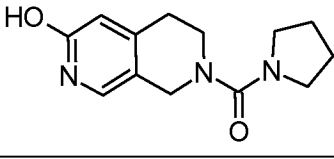
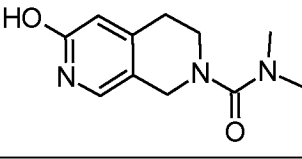
370 мг (2,46 ммоль) коммерчески доступного 5,6,7,8-тетрагидро-2,7-нафтиридин-3-ола растворяли в 30 мл безводного дихлорметана. К раствору одной порцией добавляли 1,37 мл (9,85 ммоль) безводного триэтиламина, и реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и водой. К перемешиваемой реакционной смеси по каплям добавляли раствор 0,19 мл (2,46 ммоль) ацетилхлорида в 5 мл безводного дихлорметана. Охлаждающую баню убирали, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Степень превращения отслеживали способом ТСХ (5 в качестве элюента использовали ДХМ : МеОН=95:, пластинка с силикагелем). Реакционную смесь испаряли и очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ : МеОН, градиент 0-5%), что привело к получению целевого продукта. Выход: 0,20 г (42 %), МС (ИЭР) m/z: 193,1 [M+H]<sup>+</sup>.

В Таблице 3 представлены промежуточные соединения, синтезированные в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 7.

Таблица 3

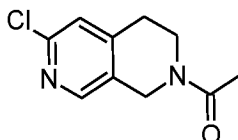
Промежуточное соединение	Структура	МС m/z [M+H] <sup>+</sup>	Наименование
8		251,2	<i>tert</i> -бутил-6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилат
9		271,1	1-(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-(метилсульфонил)этанон

10		219,1	циклопропил(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)метанон
11		256,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(пиридин-3-ил)метанон
12		311,1	(1,1-диоксидотетрагидро-2 <i>H</i> -тиопиран-4-ил)(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)метанон
13		256,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(пиридин-4-ил)метанон
14		263,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)метанон
15		233,1	циклобутил(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)метанон
16		249,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанон
17		276,1	4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-он
18		304,2	4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)карбонил]-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-он
19		260,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(4-метил-1,2-оксазол-5-ил)метанон

20		260,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метанон
21		263,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-ил)метанон
22		290,2	5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)карбонил]-1-метилпиперидин-2-он
23		276,1	(5 <i>R</i> )-5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-он
24		276,1	(5 <i>S</i> )-5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-он
25		290,2	1-этил-4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)карбонил]пирролидин-2-он
26		248,1	(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(пирролидин-1-ил)метанон
27		222,1	6-гидрокси- <i>N,N</i> -диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-карбоксамид

Промежуточное соединение 28

1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)этанон

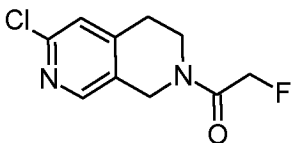
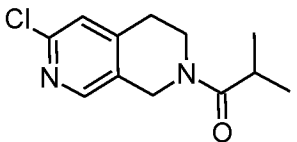
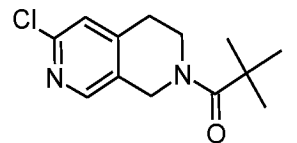
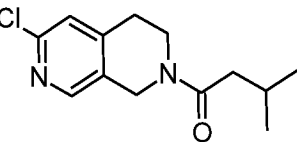
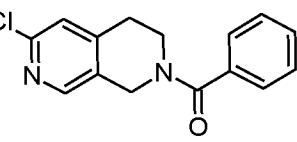


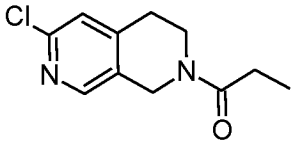
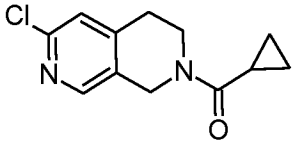
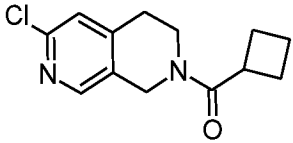
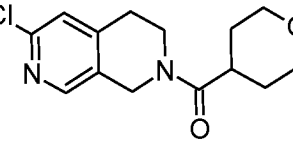
500 мг (2,44 ммоль) гидрохлорида 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина растворяли в 30 мл безводного дихлорметана. К раствору одной порцией добавляли 542 мг (0,75 мл, 5,36 ммоль) безводного триэтиламина, и реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и водой. К перемешиваемой реакционной смеси в течение 10 минут добавляли по каплям раствор 191 мг (0,174 мл, 2,44 ммоль) ацетилхлорида в 5 мл безводного дихлорметана. Охлаждающую баню убирали, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Степень превращения отслеживали способом ТСХ (в качестве элюента использовали ДХМ : MeOH=95:5, пластинка с силикагелем). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Выход: 420 мг (82 %), белое твердое вещество, идентичное названному в заголовке соединению. МС (ИЭР)  $m/z$ : 211,1  $[M+H]^+$ .

В Таблице 4 представлены промежуточные соединения, синтезированные в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 28.

15

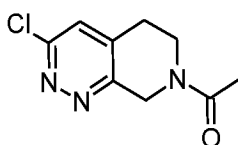
Таблица 4

Промежуточное соединение	Структура	МС $m/z$ $[M+H]^+$	Наименование
29		229,1	1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)-2-фторэтанон
30		239,1	1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)-2-метилпропан-1-он
31		253,1	1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)-2,2-диметилпропан-1-он
32		253,1	1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)-3-метилбутан-1-он
33		273,1	(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(фенил)метанон

34		225,1	1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)пропан-1-он
35		237,1	(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(циклопропил)метанон
36		251,1	(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(циклобутил)метанон
37		281,1	(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1 <i>H</i> )-ил)(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)метанон

Промежуточное соединение 38

1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)этанон

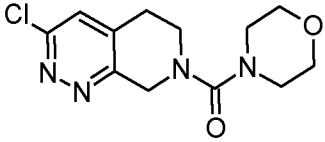
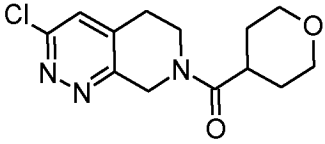
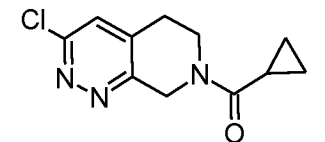
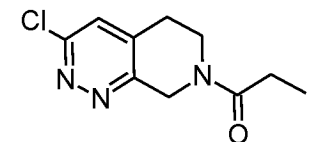
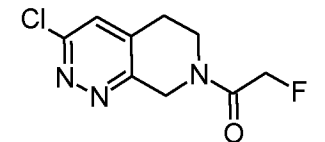
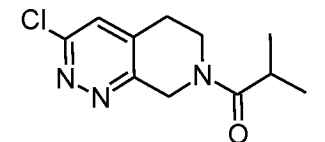
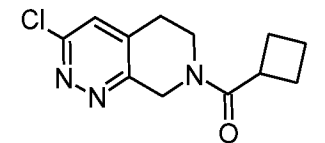
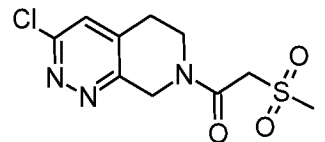
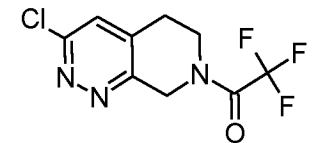


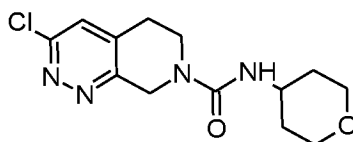
5            530 мг (2,57 ммоль) гидрохлорида 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-  
с]пиридазина растворяли в 20 мл безводного дихлорметана. К раствору одной  
порцией добавляли 520 мг (0,716 мл, 5,14 ммоль) безводного триэтиламина, и  
реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и водой. К перемешиваемой  
10            реакционной смеси в течение 10 минут добавляли по каплям раствор 264 мг (2,59  
ммоль) ацетилхлорида в 5 мл безводного дихлорметана. Охлаждающую баню  
убирали, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Степень  
превращения отслеживали способом ТСХ (в качестве элюента использовали  
ДХМ : МеОН=9:1, пластинка с силикагелем). Реакционную смесь промывали  
насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили безводным  
15            сульфатом натрия и испаряли. Неочищенный продукт очищали промывной  
колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ : МеОН, градиент 0-10%),  
что привело к получению целевого продукта. Выход: 340 мг (62,5 %), МС (ИЭР)  $m/z$ :  
212,1  $[M+H]^+$ .



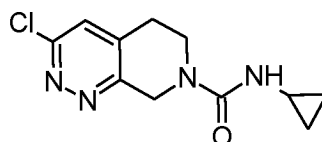
В Таблице 5 представлены промежуточные соединения, синтезированные в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 38.

Таблица 5

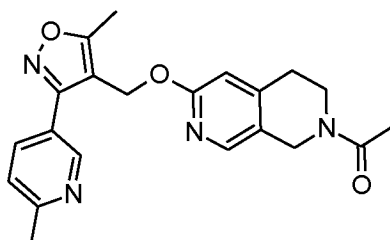
Промежуточное соединение	Структура	МС m/z [M+H] <sup>+</sup>	Наименование
39		283,1	(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)(морфолин-4-ил)метанон
40		282,1	(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанон
41		238,1	(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)(циклопропил)метанон
42		226,1	1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)пропан-1-он
43		230,1	1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-фторэтанон
44		240,1	1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-метилпропан-1-он
45		252,1	(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)(циклобутил)метанон
46		290,1	1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-(метилсульфонил)этанон
47		266,1	1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2,2,2-трифторэтанон

Промежуточное соединение 483-хлор-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-карбоксамид

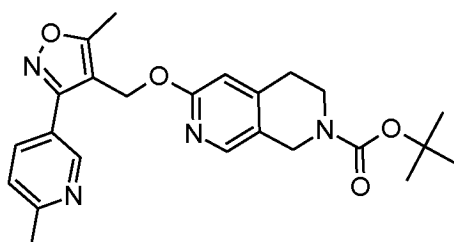
- 5 К раствору 125 мг (1,24 ммоль) 4-аминотетрагидропирана в 15 мл безводного дихлорметана добавляли одной порцией 528 мг (0,712 мл, 3,02 ммоль) DIPEA, и реакцию смесь охлаждали на бане со льдом и водой; затем одной порцией добавляли 148 мг (0,50 ммоль) бис(трихлорметил)карбоната. Полученный таким образом раствор перемешивали в течение 30 минут, затем порциями в течение 5
- 10 минут добавляли 230 мг (1,07 ммоль) гидрохлорида 3-хлор-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-с]пиридазина. Охлаждающую баню убирали, смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Полученный остаток
- 15 очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ : MeOH, градиент 0-10%). Выход: 154 мг (38 %), белое, аморфное твердое вещество, идентичное названному в заголовке соединению. МС (ИЭР) m/z: 297,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 4920 3-хлор-N-циклопропил-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-карбоксамид

Соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 48, с использованием коммерчески доступного циклопропиламина. Выход: 143 мг (51 %), МС (ИЭР) m/z: 253,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 11-[6-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]этанон

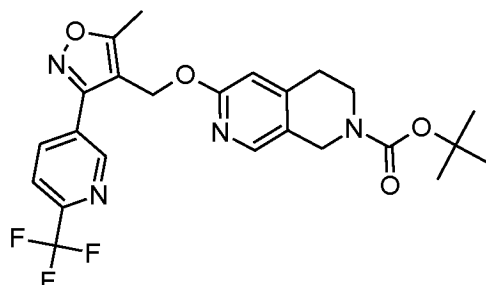
- 5            232    мг    (1,04    ммоль)    5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 200 мг (1,04 ммоль) 1-(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)этанона (Промежуточное соединение 7) растворяли в 20 мл безводного ацетонитрила. Затем к раствору добавляли 431 мг (3,12 ммоль) безводного карбоната калия, и суспензию перемешивали при
- 10 кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. Степень превращения отслеживали способом ТСХ (в качестве элюента использовали ДХМ : MeOH=10:1, пластинка с силикагелем). По завершении реакции, смесь фильтровали и испаряли, получая 410 мг маслянистого неочищенного продукта, который очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ : MeOH, градиент 0-10%).
- 15 Выход: 100 мг (25,4 %) белое твердое вещество. МС (ИЭР) m/z: 379,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 2трет-Бутил-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат

- 20            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и трет-бутил-6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение 8). МС (ИЭР) m/z: 437,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 3

*трет*-Бутил-6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат

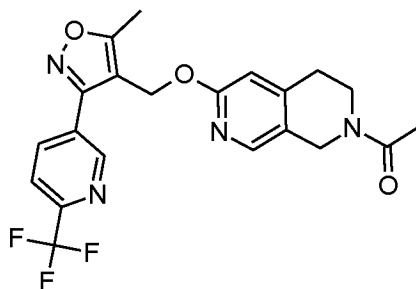


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Промежуточное соединение 2) и *трет*-бутил-6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-карбоксилата (Промежуточное соединение 8). МС (ИЭР)  $m/z$ : 491,2  $[M+H]^+$ .

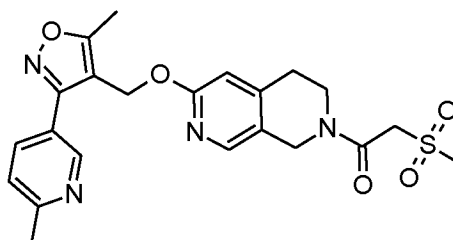
10

Пример 4

1-[6-({5-Метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил]этанон

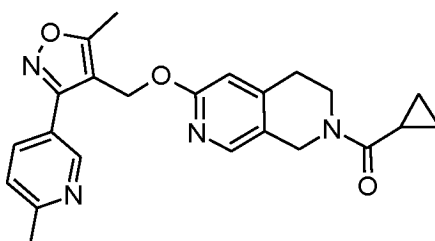


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Промежуточное соединение 2) и 1-(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)этанона (Промежуточное соединение 7). МС (ИЭР)  $m/z$ : 433,1  $[M+H]^+$ .

Пример 52-Метансульфонил-1-(6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 1-(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)-2-(метилсульфонил)этанона (Промежуточное соединение 9). МС (ИЭР)  $m/z$ : 457,1  $[M+H]^+$ .

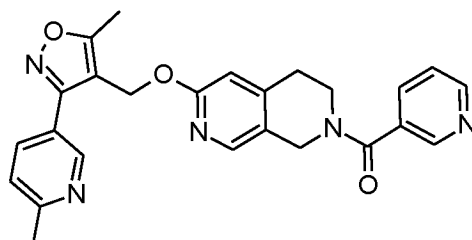
10

Пример 62-Циклопропанкарбонил-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и циклопропил(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)метанона (Промежуточное соединение 10). МС (ИЭР)  $m/z$ : 405,2  $[M+H]^+$ .

Пример 7

6-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(пиридин-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

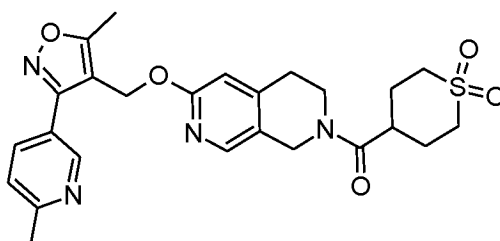


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(пиридин-3-ил)метанона (Промежуточное соединение 11). МС (ИЭР)  $m/z$ : 442,2  $[M+H]^+$ .

10

Пример 8

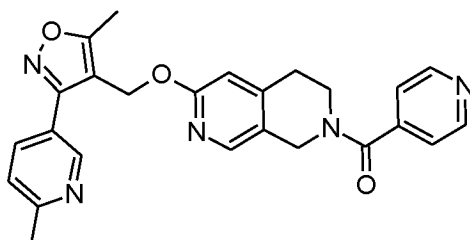
4-(6-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)-1лямбда6-тиан-1,1-дион



- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)метанона (Промежуточное соединение 12). МС (ИЭР)  $m/z$ : 497,2  $[M+H]^+$ .

Пример 9

6-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(пиридин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

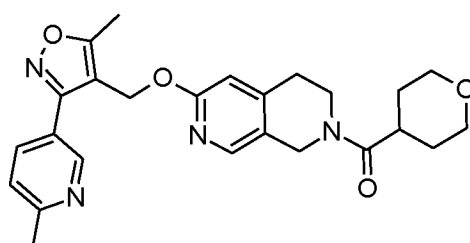


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(пиридин-4-ил)метанона (Промежуточное соединение 13). МС (ИЭР)  $m/z$ : 442,2  $[M+H]^+$ .

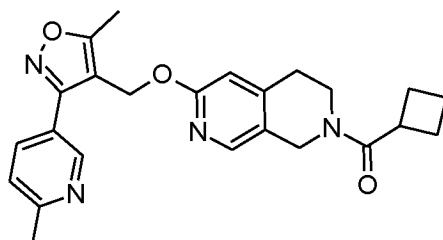
10

Пример 10

6-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

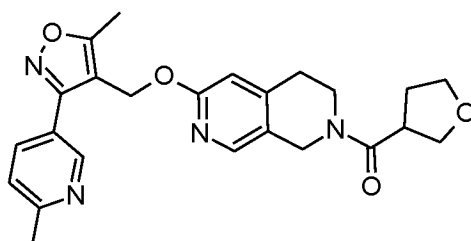


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанона (Промежуточное соединение 14). МС (ИЭР)  $m/z$ : 449,3  $[M+H]^+$ .

Пример 112-Циклобутанкарбонил-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

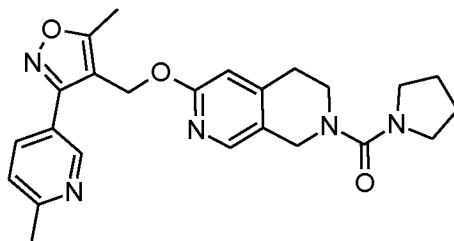
- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и циклобутил(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)метанона (Промежуточное соединение 15). МС (ИЭР)  $m/z$ : 419,2  $[M+H]^+$ .

10

Пример 126-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(оксолан-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

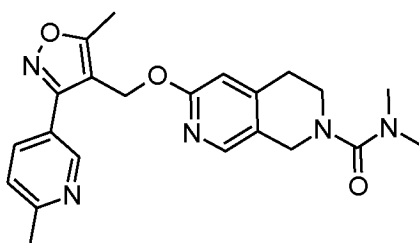
- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанона (Промежуточное соединение 16). МС (ИЭР)  $m/z$ : 435,2  $[M+H]^+$ .



Пример 136-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(пирролидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (Промежуточное соединение 26). МС (ИЭР)  $m/z$ : 434,3  $[M+H]^+$ .

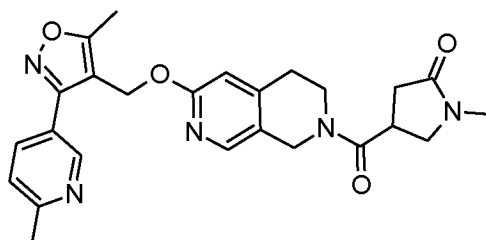
10

Пример 14*N,N*-Диметил-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксамид

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 6-гидрокси-*N,N*-диметил-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-карбоксамид (Промежуточное соединение 27). МС (ИЭР)  $m/z$ : 408,1  $[M+H]^+$ .

Пример 15

1-Метил-4-(6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-он

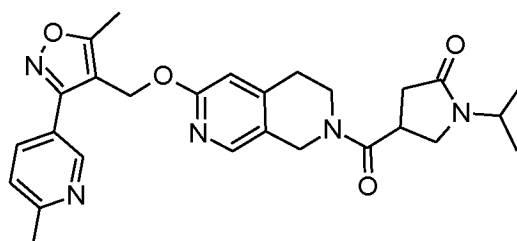


- 5 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 17). МС (ИЭР)  $m/z$ : 462,3  $[M+H]^+$ .

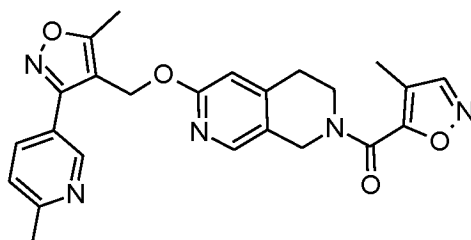
10

Пример 16

4-(6-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-он

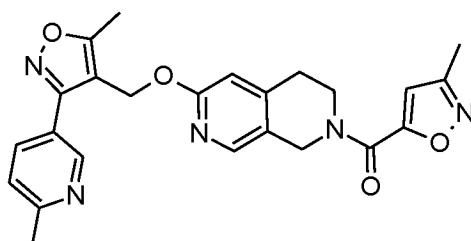


- 15 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение 18). МС (ИЭР)  $m/z$ : 490,2  $[M+H]^+$ .

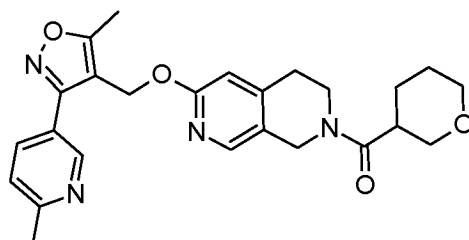
Пример 172-(4-Метил-1,2-оксазол-5-карбонил)-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(4-метил-1,2-оксазол-5-ил)метанона (Промежуточное соединение 19). МС (ИЭР)  $m/z$ : 446,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

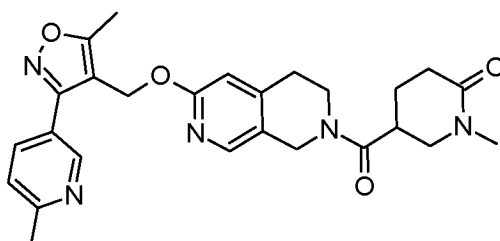
Пример 182-(3-Метил-1,2-оксазол-5-карбонил)-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(3-метил-1,2-оксазол-5-ил)метанона (Промежуточное соединение 20). МС (ИЭР)  $m/z$ : 446,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 196-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(оксан-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метанона (Промежуточное соединение 21). МС (ИЭР)  $m/z$ : 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

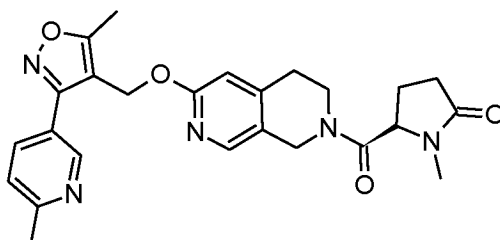
10

Пример 201-Метил-5-(6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пиперидин-2-он

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]-1-метилпиперидин-2-она (Промежуточное соединение 22). МС (ИЭР)  $m/z$ : 476,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 21

(5R)-1-метил-5-(6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-он

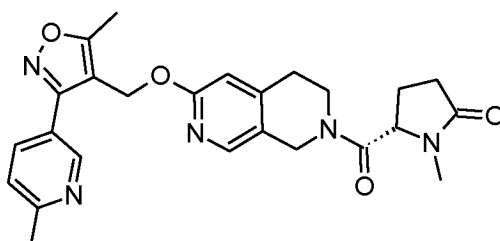


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (5R)-5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 23). МС (ИЭР) m/z: 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

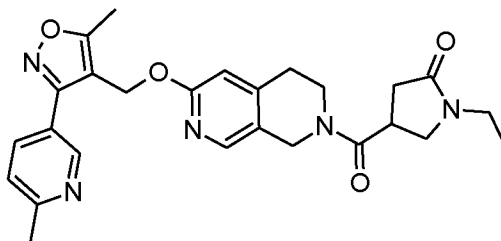
10

Пример 22

(5S)-1-метил-5-(6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-он

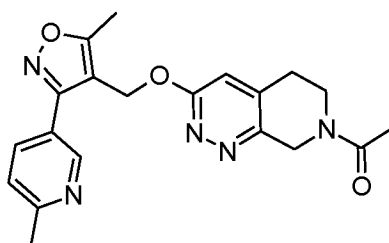


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (5S)-5-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)карбонил]-1-метилпирролидин-2-она (Промежуточное соединение 24). МС (ИЭР) m/z: 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 231-Этил-4-(6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 1-этил-4-[(6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)карбонил]пирролидин-2-она (Промежуточное соединение 25). МС (ИЭР)  $m/z$ : 476,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Пример 241-(3-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5*H*,6*H*,7*H*,8*H*-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)этан-1-он

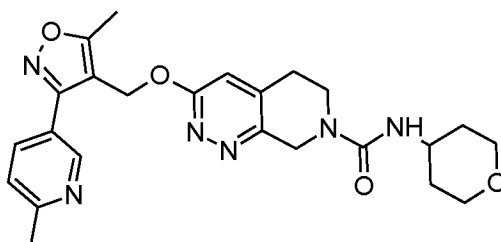
- 15            В атмосфере аргона в колбу помещали 196 мг (0,926 ммоль) 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)этанона (Промежуточное соединение 38), 189 мг (0,926 ммоль) 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1), 603 мг (1,85 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 37 мг (0,093 ммоль) рацемического 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 21 мг (0,094 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 10 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Степень превращения отслеживали способом ТСХ (в качестве элюента использовали циклогексан : EtOAc=1:1, пластинка с силикагелем). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали промывной колоночной
- 20

хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан : EtOAc=1:1). Выход: 71 мг (20 %), белое аморфное твердое вещество. МС (ИЭР)  $m/z$ : 380,3  $[M+H]^+$ .

Пример 25

3-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-N-(оксан-4-ил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбоксамид

5



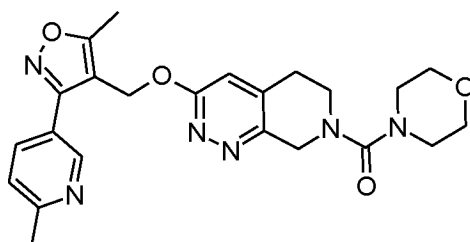
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 3-хлор-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-карбоксамид (Промежуточное соединение 48). МС (ИЭР)  $m/z$ : 465,3  $[M+H]^+$ .

10

Пример 26

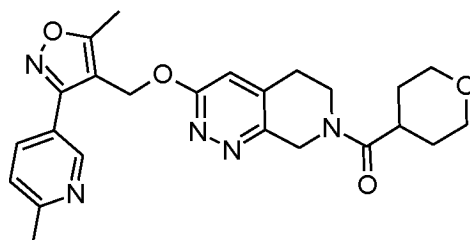
4-(3-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбонил)морфолин

15



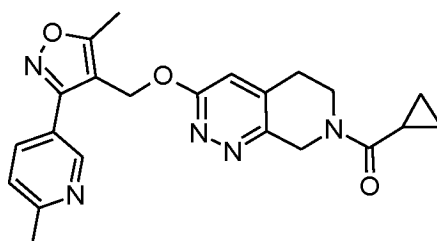
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)(морфолин-4-ил)метанона (Промежуточное соединение 39). МС (ИЭР)  $m/z$ : 451,2  $[M+H]^+$ .

20

Пример 272-Метил-5-[5-метил-4-({7-(оксан-4-карбонил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-1,2-оксазол-3-ил]пиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)метанона (Промежуточное соединение 40). МС (ИЭР)  $m/z$ : 450,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

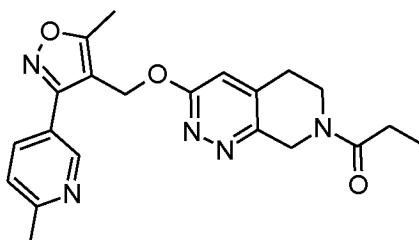
Пример 285-{4-[(7-Циклопропанкарбонил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-5-метил-1,2-оксазол-3-ил}-2-метилпиридин

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)(циклопропил)метанона (Промежуточное соединение 41). МС (ИЭР)  $m/z$ : 406,2 [M+H]<sup>+</sup>.



Пример 29

1-(3-{[5-Метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)пропан-1-он

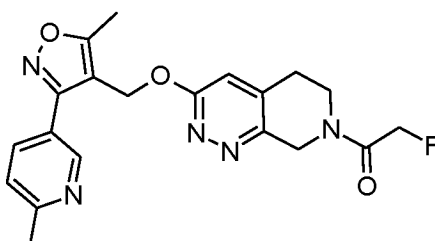


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 42). МС (ИЭР)  $m/z$ : 394,2  $[M+H]^+$ .

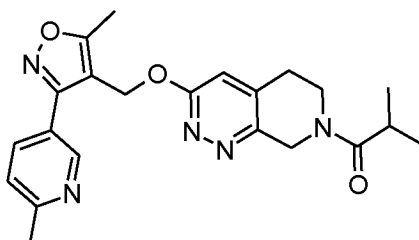
10

Пример 30

2-Фтор-1-(3-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)этан-1-он

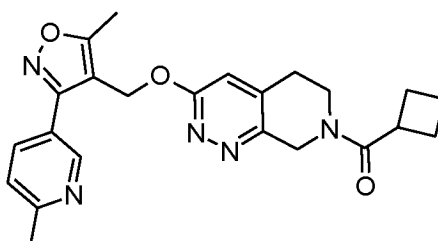


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-фторэтанона (Промежуточное соединение 43). МС (ИЭР)  $m/z$ : 398,2  $[M+H]^+$ .

Пример 312-Метил-1-(3-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)пропан-1-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)-2-метилпропан-1-она (Промежуточное соединение 44). МС (ИЭР) m/z: 408,2 [M+H]<sup>+</sup>.

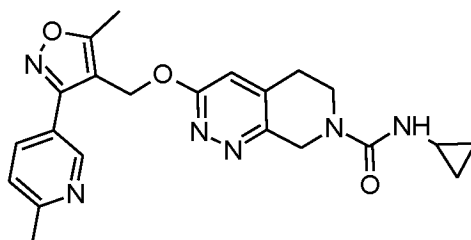
10

Пример 325-{4-[(7-Циклобутанкарбонил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил)окси]метил}-5-метил-1,2-оксазол-3-ил}-2-метилпиридин

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и (3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)(циклобутил)метанона (Промежуточное соединение 45). МС (ИЭР) m/z: 420,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 33

N-Циклопропил-3-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-  
5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбоксамид

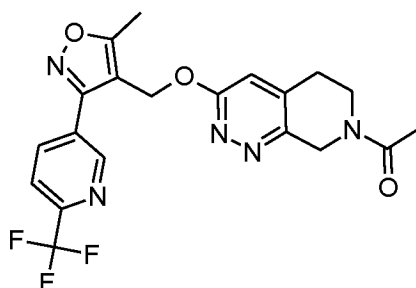


- 5 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточное соединение 1) и 3-хлор-N-циклопропил-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-карбоксамид (Промежуточное соединение 49). МС (ИЭР)  $m/z$ : 421,2  $[M+H]^+$ .

10

Пример 34

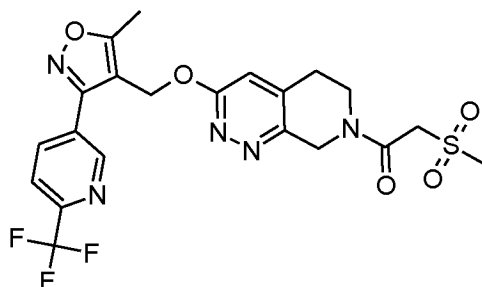
1-[3-{[5-Метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-  
5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил]этан-1-он



- 15 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Промежуточное соединение 2) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)этанона (Промежуточное соединение 38). МС (ИЭР)  $m/z$ : 434,2  $[M+H]^+$ .

Пример 35

2-Метансульфонил-1-[6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-он

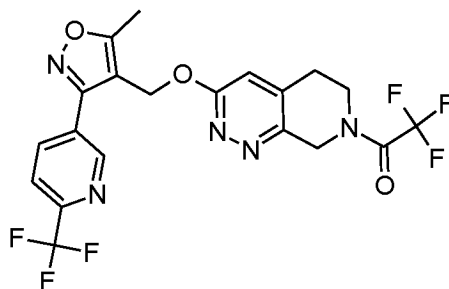


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Промежуточное соединение 2) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)-2-(метилсульфонил)этанона (Промежуточное соединение 46). МС (ИЭР)  $m/z$ : 511,1  $[M+H]^+$ .

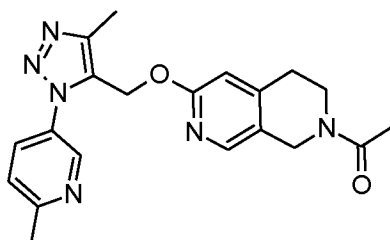
10

Пример 36

2,2,2-Трифтор-1-[6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-он

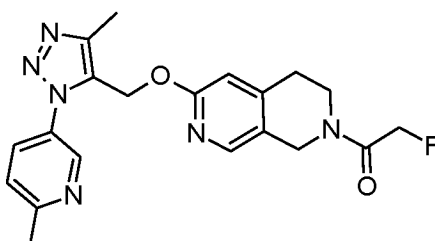


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Промежуточное соединение 2) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)-2,2,2-трифторэтанона (Промежуточное соединение 47). МС (ИЭР)  $m/z$ : 487,2  $[M+H]^+$ .

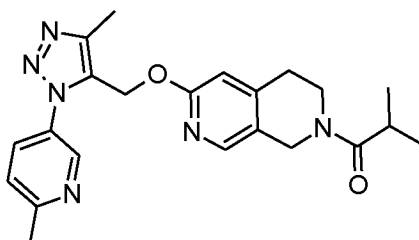
Пример 371-(6-{[4-Метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)этанона (Промежуточное соединение 28). МС (ИЭР) m/z: 379,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

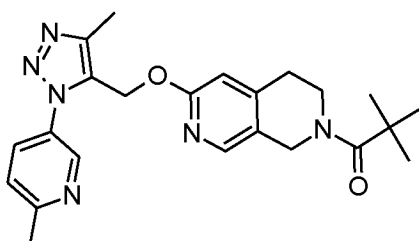
Пример 382-Фтор-1-(6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-он

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-фторэтанона (Промежуточное соединение 29). МС (ИЭР) m/z: 397,1 [M+H]<sup>+</sup>.

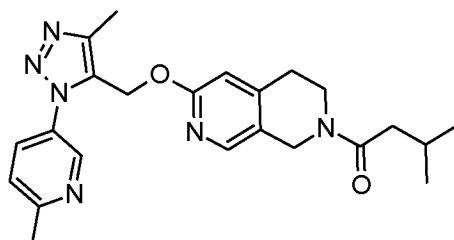
Пример 392-Метил-1-(6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-метилпропан-1-она (Промежуточное соединение 30). МС (ИЭР) m/z: 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

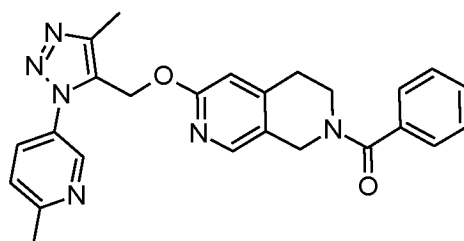
Пример 402,2-Диметил-1-(6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-он

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (Промежуточное соединение 31). МС (ИЭР) m/z: 421,2 [M+H]<sup>+</sup>.

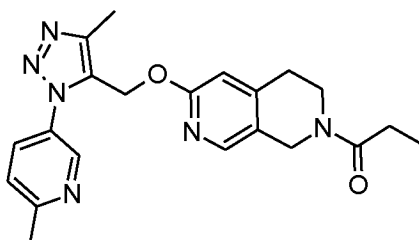
Пример 413-Метил-1-(6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)бутан-1-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-3-метилбутан-1-она (Промежуточное соединение 32). МС (ИЭР)  $m/z$ : 421,2  $[M+H]^+$ .

10

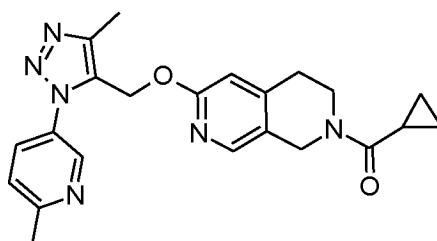
Пример 422-Бензоил-6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(фенил)метанола (Промежуточное соединение 33). МС (ИЭР)  $m/z$ : 441,2  $[M+H]^+$ .

Пример 431-(6-{[4-Метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-он

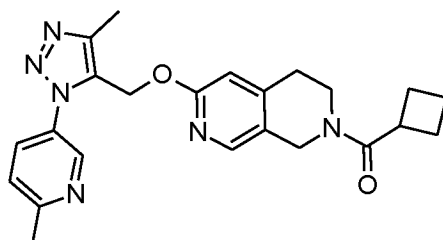
- 5 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 34). МС (ИЭР) m/z: 393,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Пример 442-Циклопропанкарбонил-6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

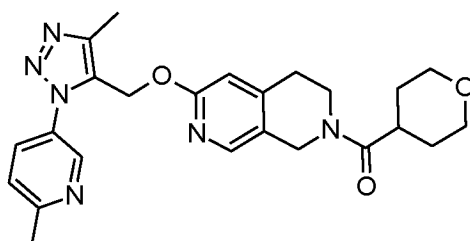
- 15 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(циклопропил)метанола (Промежуточное соединение 35). МС (ИЭР) m/z: 405,2 [M+H]<sup>+</sup>.



Пример 452-Циклобутанкарбонил-6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(циклобутил)метанона (Промежуточное соединение 36). МС (ИЭР) m/z: 419,2 [M+H]<sup>+</sup>.

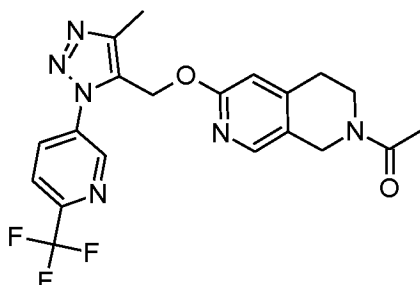
10

Пример 466-{[4-Метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанона (Промежуточное соединение 37). МС (ИЭР) m/z: 449,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 47

1-[6-({4-Метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-он

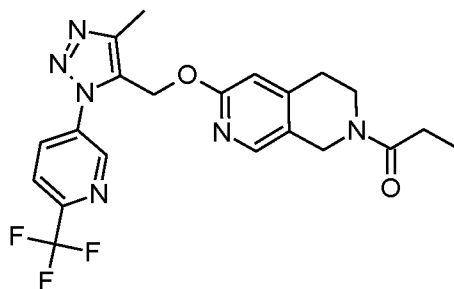


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 4) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)этанона (Промежуточное соединение 28). МС (ИЭР) m/z: 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

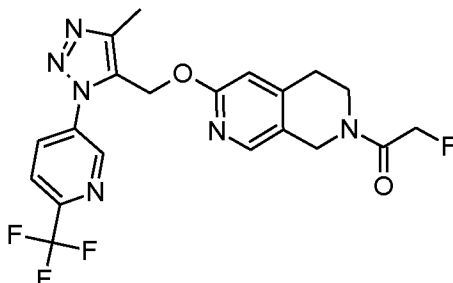
10

Пример 48

1-[6-({4-Метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-он

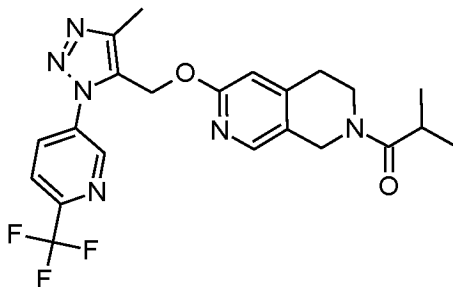


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 4) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 34). МС (ИЭР) m/z: 447,2 [M+H]<sup>+</sup>.

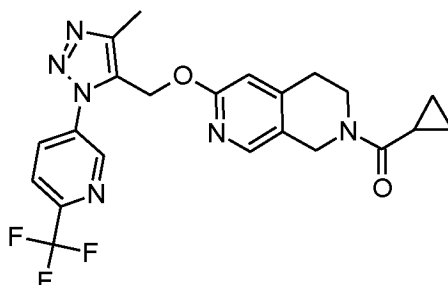
Пример 492-Фтор-1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-он

5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 4) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-фторэтанона (Промежуточное соединение 29). МС (ИЭР) m/z: 451,1 [M+H]<sup>+</sup>.

10

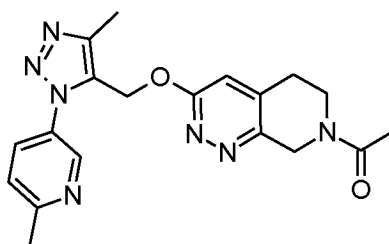
Пример 502-Метил-1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-он

15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 4) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-метилпропан-1-она (Промежуточное соединение 30). МС (ИЭР) m/z: 461,2 [M+H]<sup>+</sup>.

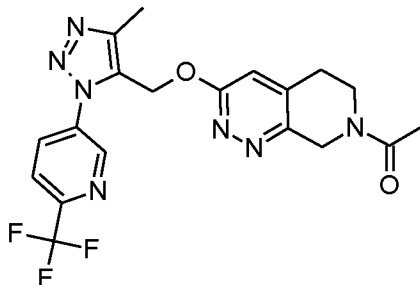
Пример 512-Циклопропанкарбонил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 4) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(циклопропил)метанола (Промежуточное соединение 35). МС (ИЭР) m/z: 459,2

10 [M+H]<sup>+</sup>.

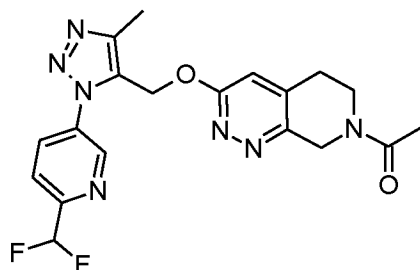
Пример 521-[3-{[4-Метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанон

15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)этанона (Промежуточное соединение 38). МС (ИЭР) m/z: 380,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 531-[3-({4-Метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил]этанон

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 4) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)этанона (Промежуточное соединение 38). МС (ИЭР)  $m/z$ : 434,2 [M+H]<sup>+</sup>.

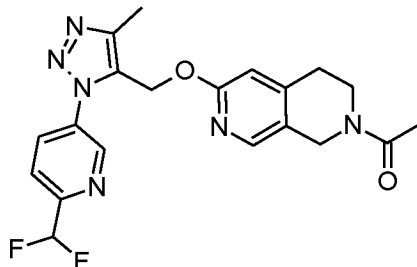
10

Пример 541-[3-({1-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил]этанон

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 5) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6*H*)-ил)этанона (Промежуточное соединение 38). МС (ИЭР)  $m/z$ : 416,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 55

1-[6-({1-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил]этанон

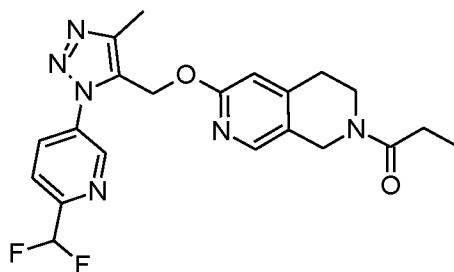


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 5) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)этанона (Промежуточное соединение 28). МС (ИЭР)  $m/z$ : 415,2  $[M+H]^+$ .

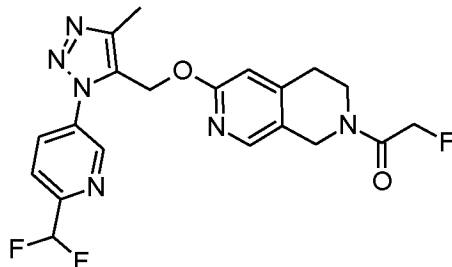
10

Пример 56

1-[6-({1-[6-(Дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил]пропан-1-он

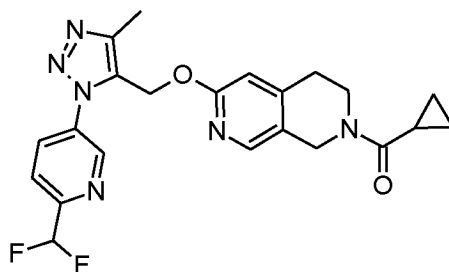


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 5) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1*H*)-ил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 34). МС (ИЭР)  $m/z$ : 429,2  $[M+H]^+$ .

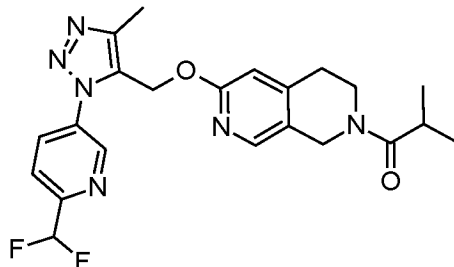
Пример 572-Фтор-1-[6-({4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 5) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-фторэтанона (Промежуточное соединение 29). МС (ИЭР) m/z: 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

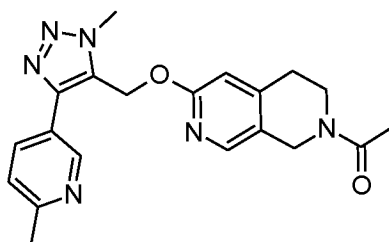
Пример 582-Циклопропанкарбонил-6-({4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 5) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(циклопропил)метанола (Промежуточное соединение 35). МС (ИЭР) m/z: 441,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 592-Метил-1-[6-({4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-он

5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточное соединение 5) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-метилпропан-1-она (Промежуточное соединение 30). МС (ИЭР)  $m/z$ : 443,2  $[M+H]^+$ .

10

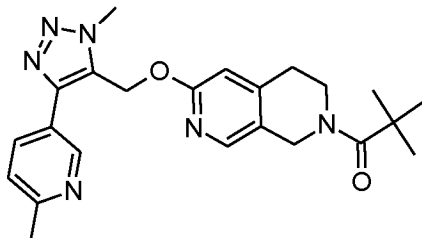
Пример 601-(6-[1-Метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-он

15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)этанона (Промежуточное соединение 28). МС (ИЭР)  $m/z$ : 379,2  $[M+H]^+$ .



Пример 61

2,2-Диметил-1-(6-{[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-он

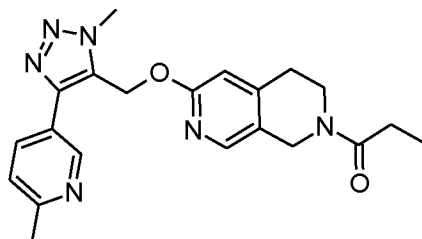


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2,2-диметилпропан-1-она (Промежуточное соединение 31). МС (ИЭР) m/z: 421,2 [M+H]<sup>+</sup>.

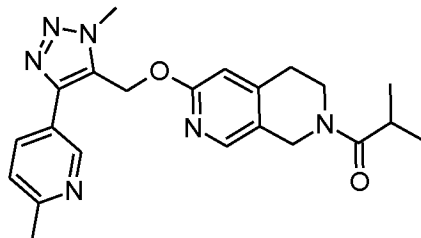
10

Пример 62

1-(6-{[1-Метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-он

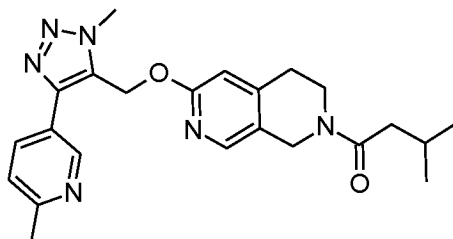


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)пропан-1-она (Промежуточное соединение 34). МС (ИЭР) m/z: 393,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 632-Метил-1-(6-{[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-он

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-метилпропан-1-она (Промежуточное соединение 30). МС (ИЭР) m/z: 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

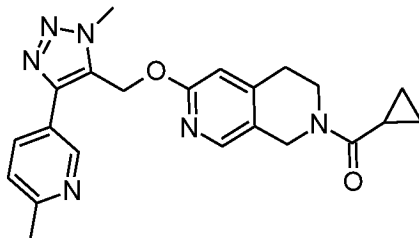
10

Пример 643-Метил-1-(6-{[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)бутан-1-он

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-3-метилбутан-1-она (Промежуточное соединение 32). МС (ИЭР) m/z: 421,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 65

2-Циклопропанкарбонил-6-{[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

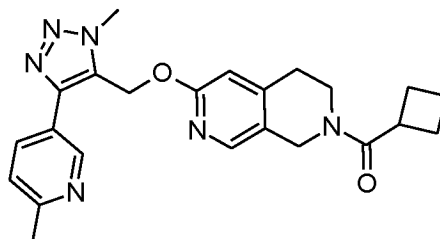


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(циклопропил)метанола (Промежуточное соединение 35). МС (ИЭР)  $m/z$ : 405,2  $[M+H]^+$ .

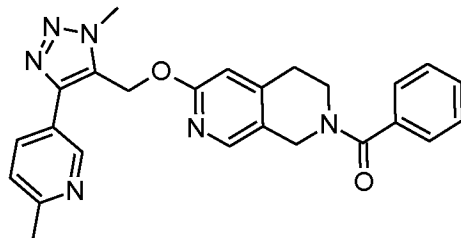
10

## Пример 66

2-Циклобутанкарбонил-6-{[1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

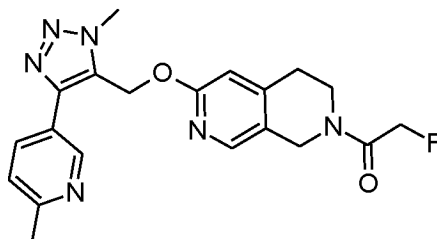


- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(циклобутил)метанола (Промежуточное соединение 36). МС (ИЭР)  $m/z$ : 419,2  $[M+H]^+$ .

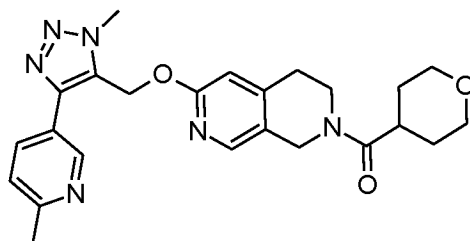
Пример 672-Бензоил-6-([1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(фенил)метанона (Промежуточное соединение 33). МС (ИЭР) m/z: 441,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

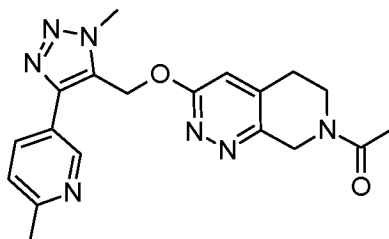
Пример 682-Фтор-1-(6-([1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-он

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и 1-(6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)-2-фторэтанона (Промежуточное соединение 29). МС (ИЭР) m/z: 397,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 696-{[1-Метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и (6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил)(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (Промежуточное соединение 37). МС (ИЭР)  $m/z$ : 397,2  $[M+H]^+$ .

10

Пример 701-(6-{[1-Метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанон

- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 24, исходя из [1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 6) и 1-(3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил)этанона (Промежуточное соединение 38). МС (ИЭР)  $m/z$ : 408,2  $[M+H]^+$ .

Примеры фармацевтических препаратов

- 20            Ниже приведены примеры препаратов, которые иллюстрируют репрезентативные фармацевтические композиции согласно изобретению. Однако настоящее изобретение не ограничено приведенными ниже примерами фармацевтических композиций.

А) Твердые лекарственные формы для перорального введения

## I. Таблетки

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 90%
Наполнитель	1 – 99,9%
Связующее вещество	0 – 20%
Дезинтегрирующий агент	0 – 20%
Скользящее вещество	0 – 10%
Другое специальное вспомогательное вещество (вещества)	0 – 50%

## II. Пленки, диспергируемые в полости рта (рассасываемые)

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

В) Жидкие лекарственные формы для перорального введения

## 5 III. Суспензии для перорального введения

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Жидкий носитель	10 – 99,9%
Смачивающий агент	0 – 50%
Загуститель	0 – 50%
Буферный агент	q.s.*
Регулятор осмотического давления	0 – 50%
Консерванты	q.s.

\*q.s. (quantum satis) – достаточное количество

## IV. Сиропы

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Подсластитель	1 – 20%
Вкусоароматические вещества	0 – 10%

С) Лекарственные формы для парентерального введения

## V. Внутривенные инъекции

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Сорастворитель	0 – 99,9%
Регулятор осмотического давления	0 – 50%
Буферный агент	q.s.

D) Другие лекарственные формы

## VI. Суппозитории

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Основа суппозитория	1 – 99,9%
Поверхностно-активные агенты	0 – 20%
Скользящие вещества	0 – 20%
Консерванты	q.s.

## 5 VII. Глазные капли

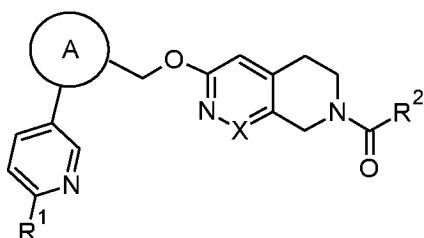
Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Вода	0 – 99,9%
Растворитель	0 – 99,9%
Регулятор осмотического давления	0 – 20%
Усилитель вязкости	0 – 20%
Буферный агент	q.s.
Консерванты	q.s.

## VIII. Капли или спрей для введения в носовую полость

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Вода	0 – 99,9%
Растворитель	0 – 99,9%
Регулятор осмотического давления	0 – 20%
Усилитель вязкости	0 – 20%
Сорастворитель	q.s.
Буферный агент	q.s.
Консерванты	q.s.

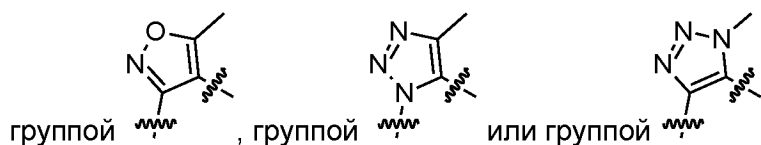
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I)



где

5 А представлен



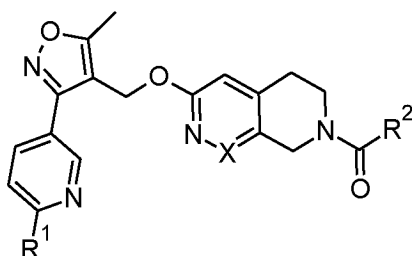
$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу;

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогено- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$ гетероцикл,  $C_{5-10}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу;

X представляет собой CH или N,

и/или его соли и/или его стереоизомеры и/или его энантиомеры и/или его рацематы и/или его диастереомеры и/или его биологически активные метаболиты и/или его пролекарства и/или его сольваты и/или его гидраты и/или его полиморфные формы.

2. Соединение по пункту 1



(I-a),

где



$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу;

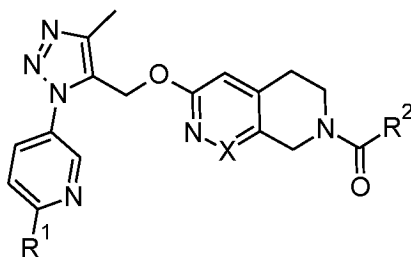
$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогено- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$ гетероцикл,  $C_{5-10}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо

5 представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу;

X представляет собой CH или N,

и/или его соли и/или его стереоизомеры и/или его энантиомеры и/или его рацематы и/или его диастереомеры и/или его биологически активные метаболиты и/или его пролекарства и/или его сольваты и/или его гидраты и/или его полиморфные формы.

10 3. Соединение по пункту 1



(I-b),

где

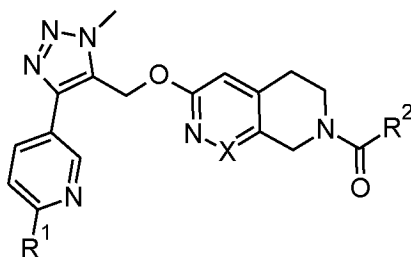
$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу;

15  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогено- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$ гетероцикл,  $C_{5-10}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу;

X представляет собой CH или N,

20 и/или его соли и/или его стереоизомеры и/или его энантиомеры и/или его рацематы и/или его диастереомеры и/или его биологически активные метаболиты и/или его пролекарства и/или его сольваты и/или его гидраты и/или его полиморфные формы.

4. Соединение по пункту 1



(I-c),

где

$R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу;

- 5  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогено- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$ гетероцикл,  $C_{5-10}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу;

X представляет собой CH или N,

- 10 и/или его соли и/или его стереоизомеры и/или его энантиомеры и/или его рацематы и/или его диастереомеры и/или его биологически активные метаболиты и/или его пролекарства и/или его сольваты и/или его гидраты и/или его полиморфные формы.

5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкил или галогенометильную группу.

- 15 6. Соединение по любому из пунктов 1-5, где  $R^1$  представляет собой метильную, дифторметильную или трифторметильную группу.

7. Соединение по любому из пунктов 1-6, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогенометил,  $C_{1-2}$ алкил- $S(O)_2$ CH<sub>3</sub>,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-5}$ циклоалкил, фенил, необязательно замещенный  $C_{4-6}$ гетероцикл,  $C_{5-6}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-2}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил или  $C_{4-7}$ гетероциклическую группу.

8. Соединение по любому из пунктов 1-7, где  $R^2$  представляет собой метил, фторметил, трифторметил, метилсульфонилметан, *трет*-бутокси,  $C_{3-4}$ циклоалкил, фенил, необязательно замещенный  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S,  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, или

группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H, метил,  $C_{3-4}$ циклоалкил или  $C_{4-6}$ гетероциклическую группу.

9. Соединение по любому из пунктов 1-8, где X представляет собой СН.

10. Соединение по любому из пунктов 1-8, где X представляет собой N.

5 11. Соединение по любому из пунктов 1-10, выбранное из группы, состоящей из:

1-[6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]этанона,

10 *трет*-бутил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата,

*трет*-бутил-6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата,

1-[6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]этанона,

15 2-метансульфонил-1-(6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она,

2-циклопропанкарбонил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

20 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(пиридин-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

4-(6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)-1-лямбдаб-тиан-1,1-диона,

6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(пиридин-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

25 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-циклобутанкарбонил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

30 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксолан-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(пирролидин-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

N,N-диметил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксамид,

5 1-метил-4-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она,

4-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-она,

10 2-(4-метил-1,2-оксазол-5-карбонил)-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-(3-метил-1,2-оксазол-5-карбонил)-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-2-(оксан-3-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

15 1-метил-5-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пиперидин-2-она,

(5R)-1-метил-5-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она,

20 (5S)-1-метил-5-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она,

1-этил-4-(6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбонил)пирролидин-2-она,

1-(3-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)этан-1-она,

25 3-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-N-(оксан-4-ил)-5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбоксамид,

4-(3-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбонил)морфолина,

30 2-метил-5-[5-метил-4-({[7-(оксан-4-карбонил)-5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил]окси]метил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридина,

5-{4-[[{7-циклопропанкарбонил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-5-метил-1,2-оксазол-3-ил}-2-метилпиридина,

1-(3-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)пропан-1-она,

5 2-фтор-1-(3-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)этан-1-она,

2-метил-1-(3-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил)пропан-1-она,

10 5-{4-[[{7-циклобутанкарбонил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-5-метил-1,2-оксазол-3-ил}-2-метилпиридина,

N-циклопропил-3-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-карбоксамида,

1-[3-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил]этан-1-она,

15 2-метансульфонил-1-[6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она,

2,2,2-трифтор-1-[6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она,

20 1-(6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она,

2-фтор-1-(6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она,

2-метил-1-(6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она,

25 2,2-диметил-1-(6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она,

3-метил-1-(6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)бутан-1-она,

30 2-бензоил-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

1-(6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она,

2-циклопропанкарбонил-6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

5 2-циклобутанкарбонил-6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

10 1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она,

1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-она,

2-фтор-1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она,

15 2-метил-1-[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-она,

2-циклопропанкарбонил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

20 1-[3-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанона,

1-[3-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанона,

1-[3-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанона,

25 1-[6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]этанона,

1-[6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-ил]пропан-1-она,

30 2-фтор-1-[6-({4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]этан-1-она,

2-циклопропанкарбонил-6-({4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-метил-1-[6-({4-метил-1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]пропан-1-она,

5 1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она,

2,2-диметил-1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она,

10 1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она,

2-метил-1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)пропан-1-она,

3-метил-1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)бутан-1-она,

15 2-циклопропанкарбонил-6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-циклобутанкарбонил-6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

20 2-бензоил-6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-фтор-1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил)этан-1-она,

6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-2-(оксан-4-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина и

25 1-(6-{{1-метил-4-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-ил]этанона.

12. Соединение по любому из пунктов 1-11 для применения в качестве медикамента.

30 13. Соединение по любому из пунктов 1-11, для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

14. Соединение по пункту 13 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушений нервно-психического развития, нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, аддиктивных расстройств и других заболеваний.

15. Соединение по пункту 14 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

16. Соединение по любому из пунктов 1-11 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

17. Применение соединения по любому из пунктов 1-11 для получения медикамента, предназначенного для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

18. Применение по пункту 17, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушений нервно-психического развития, нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, аддиктивных расстройств и других заболеваний.

19. Применение по пункту 18, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройств аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения



когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

5           20.     Применение соединения по любому из пунктов 1-11 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами для получения медикамента, предназначенного для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

10           21.     Способ лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении или профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-11.

15           22.     Способ по пункту 21, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушений нервно-психического развития, нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, аддиктивных расстройств и других заболеваний.

20           23.     Способ по пункту 22, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI),  
25           биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

30           24.     Способ лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в лечении или профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-11 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.

25. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов 1-11 и по меньшей мере одно физиологически или фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

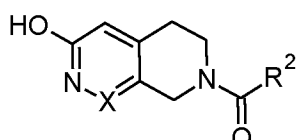
5 26. Фармацевтическая композиция по пункту 25, отличающаяся тем, что композиция дополнительно включает один или более других активных ингредиентов.

27. Фармацевтическая композиция по пункту 25 или 26, для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

10 28. Фармацевтическая композиция по пункту 27 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушений нервно-психического развития, нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, расстройств, связанных с употреблением психоактивных  
15 веществ, аддиктивных расстройств и других заболеваний.

29. Фармацевтическая композиция по пункту 28 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта,  
20 болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным  
25 склерозом.

30. Соединение, имеющее формулу (V)



(V)

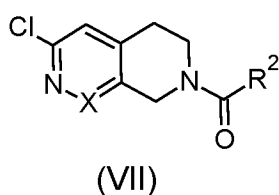
где

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогено- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$ гетероцикл,  $C_{5-10}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу;

5 X представляет собой CH или N,

при условии, что X представляет собой N, и  $R^2$  представляет собой метокси группу, этоксигруппу; и что  $R^2$  представляет собой *трет*-бутоксигруппу.

31. Соединение, имеющее формулу (VII)



10 где

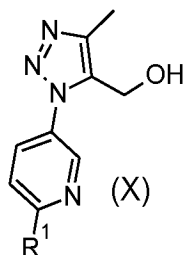
$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, галогено- $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный  $C_{3-10}$ гетероцикл,  $C_{5-10}$ гетероарил или группу  $NR^3R^4$ , в которой каждый из  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой H,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-7}$ циклоалкил или  $C_{3-10}$ гетероциклическую группу;

15 X представляет собой CH или N,

при условии, что X представляет собой CH, и  $R^2$  представляет собой 3-пиридилильную или [6-метил-4-[(1-метилциклопропил)амино]фуоро[2,3-*d*]пиримидин-5-ильную] группу; и что  $R^2$  представляет собой *трет*-бутоксигруппу.

32. Соединение, имеющее формулу (X), в котором  $R^1$  представляет собой

20  $C_{1-4}$ алкил или галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу



33. Соединение, имеющее формулу (XI), в котором  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или галогено- $C_{1-4}$ алкильную группу

