

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202292707 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.01.20(22) Дата подачи заявки  
2021.03.25(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/18 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ДИГИДРО-2Н-ПИРРОЛО[3,4-с]ПИРИДИНА КАК МОДУЛЯТОРЫ  $\alpha 5$  РЕЦЕПТОРОВ GABA<sub>A</sub>

(31) P2000112

(32) 2020.03.26

(33) HU

(86) PCT/IB2021/052485

(87) WO 2021/191837 2021.09.30

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

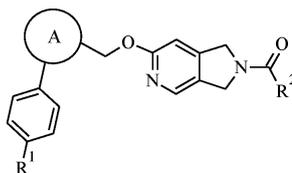
(72) Изобретатель:

Сабо Дьёрдь, Илькеи Виктор, Варро  
Габор, Потор Аттила, 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 сродство и селективность к субъединице альфа 5 рецептора A гамма-аминомасляной кислоты и действуют как отрицательные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> и, таким образом, подходят для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора; изобретение также относится к способу получения указанных соединений и промежуточным соединениям, применяемым в способе получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям, включающим их как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, а также к их применению в качестве медикаментов.



A1

202292707

202292707

A1

# ПРОИЗВОДНЫЕ 1,3-ДИГИДРО-2Н-ПИРРОЛО[3,4-С]ПИРИДИНА КАК МОДУЛЯТОРЫ $\alpha 5$ 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  
А гамма-аминомасляной кислоты (англ. gamma-aminobutyric acid A receptor subunit  
alpha 5, сокращенно  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>) и действуют как отрицательные аллостерические  
модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> ( $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> NAM (сокр. от англ. "negative allosteric modulator"))  
и, таким образом, подходят для лечения или профилактики заболеваний, связанных  
10 с  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>; изобретение также относится к способу получения таких  
соединений, к промежуточным соединениям, применяемым в способе получения  
соединений, имеющих формулу (I), 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 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 разнообразие приводит к  
25 значительным вариациям тормозящих нейронных механизмов и создает  
возможности для определенных терапевтических вмешательств (Fritschy, Möhler, *J.*  
*Comp. Neurol.* 1995, 359:154-194). Физиологическая роль и фармакологические  
профили GABA<sub>A</sub>-рецепторов сильно зависят от строения субъединиц.  
Эксперименты с генетически модифицированными мышами показали, что состав  
30 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). Как у грызунов, так и у приматов рецепторы, содержащие  $\alpha$ 5-субъединицы ( $\alpha$ 5 GABA<sub>A</sub> рецептора), преимущественно экспрессируются в гиппокампе, и, полагают, что они задействованы в когнитивных функциях (Wisden с соавт., *J. Neurosci.* 1992, 12:1040-1062; Quirck с соавт., *Neuropharmacology.* 1996, 35:1331-1335; Sur с соавт., *Brain Res.* 1999, 822:265-270).

Такие  $\alpha$ 5-содержащие рецепторы в основном являются внесинаптическими и опосредуют тоническое торможение (Caraiscos с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101:3662-3667). Их тормозящее воздействие на возбуждение главных нейронов гиппокампа и коры головного мозга может объяснять значительную роль  $\alpha$ 5 рецептора GABA<sub>A</sub> в когнитивной деятельности, способности к обучению и памяти и их потенциальную терапевтическую полезность при различных нарушениях, примеры которых включают инсульт, 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 (сокр. "РАС", англ. autism spectrum disorder, сокращенно ASD) (Jacob, *Front. Mol. Neurosci.* 2019, Vol 12, Art 179; Mohamad, Tarmizi Che Has, *J. Mol. Neurosci.* 2019, 67:343-351; Soh, Lynch, *Curr. Drug Targets* 2015, 16:735-746).

Ранними модуляторами, воздействующими на BDZ-сайт (бензодиазепиновый сайт), являются неселективные соединения, либо энхансеры GABA, обладающие анксиолитической, седативной, анестезирующей или противосудорожной активностью, либо частичные блокаторы, иначе называемые обратными агонистами или отрицательными аллостерическими модуляторами (англ. negative allosteric modulator, сокращенно NAM), способные усиливать когнитивные возможности. В клинической практике агонисты и потенцирующие факторы GABA<sub>A</sub>-рецепторов характеризуются как эффективные лекарственные средства (Foster, Kemp, *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006, 6:7-17), в то время как NAM до настоящего времени исследовали только в поведенческих экспериментах с животными, хотя также известны очень немногие исследования с участием человека (Soh, Lynch, *Curr. Drug Targets* 2015; 16:735-746). Результаты указывают на полезное действие, однако

неселективное действие лекарственных средств на многие субтипы GABA<sub>A</sub>-рецепторов приводит к нежелательным побочным явлениям в ЦНС (центральной нервной системе), таким как седативный эффект, амнезия, лекарственная зависимость, тревожность, возбуждение или судороги. Таким образом, исследования GABA нацелены на создание новых лекарственных средств, которые селективно нацелены на специфичные субтипы GABA<sub>A</sub>-рецепторов, которые включают α5GABA<sub>A</sub>Rs (Möhler, *Adv. Pharmacol.* 2015, 72:1-36).

Истощение популяции α5-субъединиц позволило раскрыть роль α5-содержащих рецепторов в нейрональной пластичности (Martin с соавт., *J. Neurosci.* 2010, 30:5269-5282) и высокочастотных осцилляциях нейронной сети (Glykys с соавт., *J. Neurosci.* 2008 28:1421-1426), т.е. в процессах, фундаментально определяющих внимание, обработку информации и память. Генетическое или фармакологическое снижение функции α5-субъединиц приводит к значительному улучшению когнитивных функций в экспериментах с грызунами (Möhler, Rudolph, *F1000Research*, 2017 6[F1000 Faculty Rev]:101). Эксперименты как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что отрицательная аллостерическая модуляция α5 GABA<sub>A</sub> – это перспективный путь для лечения или профилактики различных патологических состояний или их симптомов. Как и ожидалось, селективные обратные агонисты α5 рецептора GABA<sub>A</sub>, а именно: NGD 97-1 (Bednar с соавт., *Clin. Pharmacol. Ther.* 75, 2004 75:P30), α5IA (WO 02/06285 A1; Dawson с соавт., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 316:1335-1345; Braudeau с соавт., *J. Psychopharmacology* 2011, 25:1030-1042), L-655,708 (Quirck с соавт., *Neuropharmacology* 1996, 35:1331-1335; Atack с соавт., *Neuropharmacology* 2006, 51:1023-102), α5IA-II (WO 98/50385 A1; Collinson с соавт., *Psychopharmacology* 2006; 188:619-628), MRK-016 (WO 99/67245 A1; Atack с соавт., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 331:470-484), HT-2678 (Gupta с соавт., 241<sup>st</sup> ACS National Meeting, Anaheim, CA, 27-31 марта 2011 г., MEDI 17), PWZ-029 (WO 2007/018660 A2; Savic с соавт., *Brain Res.* 2008; 1208:150-159; Biawat, диссертация в University of Wisconsin-Milwaukee, август 2014 г.), TB-21007 (Chambers с соавт., *J. Med. Chem.* 2003, 46:2227–2240), ONO-8590580 (Higashino с соавт., XXIV International Symposium on Medicinal Chemistry, Manchester, UK - 29 августа 2016 г., Abstract P280; Kawaharada с соавт., *J. Pharm. Exp. Ther.* 2018, 366:58-65), RO4938581 (Ballard с соавт., *Psychopharmacology* 2009, 202(1-3):207-223), RO4882224 (Knust с соавт., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19:5940-5944), басмисанил (англ. basmisanil) (WO 2009/071476 A1; WO 2012/059482 A1; Hipp с соавт., *NPEP* 2016, 2(Suppl 1):A20) и селективный конкурентный блокатор S44819 α5 GABA<sub>A</sub>-рецептора (Gacsályi с соавт.,

*Neuropharmacology* 2017, 125:30-38) оказались эффективными средствами для снижения когнитивных нарушений в доклинических исследованиях и не имели анксиогенных побочных явлений, а также способствующих развитию судорог или двигательных побочных явлений. Влияние  $\alpha 5$ 1A, улучшающее когнитивные функции, было показано на здоровых добровольцах в предварительном пилотном исследовании (Nutt с соавт., *Neuropharmacology* 2007, 53:810-820). Кроме того, введение басмисанила (код RG1662 или RO5186582), который представляет собой  $\alpha 5$ -селективное соединение, находящееся в стадии клинических испытаний для лечения связанных с шизофренией когнитивных нарушений (NCT02953639), приводило к значительному повышению высокочастотных гамма-осцилляций на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с синдромом Дауна, что указывает на потенциальное облегчающее воздействие на когнитивные функции (Bolognani с соавт., *67th Annu. Meet. Am. Acad. Neurol.* Washington, DC, 23 апреля 2015 г., Abst. P6.273). До настоящего времени не было опубликовано данных о наличии у клинически испытанных  $\alpha 5$ -блокаторов  $\alpha 5$ 1A, S44819 или басмисанила вредных побочных воздействий на ЦНС (Atack с соавт., *Pharmacol. Therap.* 2010, 125:11-26; Darmani с соавт., *J. Neurosci.* 2016, 36:12312-12320; Wandel с соавт., *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015 25(Suppl2):S259). На основании данных доклинических и клинических исследований можно прогнозировать благоприятный клинический профиль селективных отрицательных модуляторов  $\alpha 5$ -субъединиц.

Таким образом, благодаря специфичной функции и структурированному профилю экспрессии  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора в ЦНС, селективное и осторожное вмешательство, отрицательно модулирующее их функцию, может оказывать полезное терапевтическое воздействие в отличие от неселективных агентов.

Таким образом, соединения, обладающие высоким сродством и селективностью к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептору, т.е. GABA<sub>A</sub>  $\alpha 5$  NAM, соответственно, могут быть применены как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для лечения или профилактики нарушений (расстройств) центральной нервной системы, в которых один из симптомов и/или синдромов заболевания может быть связан с  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>. Нарушения (расстройства) включают, без ограничений, нейрокогнитивные нарушения (Collinson с соавт., *J. Neurosci.* 2002, 22:5572-5580), такие как болезнь Альцгеймера (англ. Alzheimer's disease, сокращенно 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, 4159), продромальную AD и легкие когнитивные расстройства (Maubach, *Curr.*

*Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2003, 2:233-239), сосудистые когнитивные нарушения и сосудистую деменцию (Gacsályi с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2018, 834:118-125), лобно-височную лобарную 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 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), связанное с ВИЧ нейрокогнитивное расстройство (Green, Thayer, *Neuropharmacology* 2019, 149:161-168), когнитивные нарушения, связанные с 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), расстройства аутистического спектра (англ. autism spectrum disorder, сокр. ASD) (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), синдром Дауна (Braudeau с соавт., *J. Psychopharmacology* 2011, 25:1030-1042; Martinez-Cue с соавт., *J. Neurosci.* 2013, 33: 953-966), 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), алкоголизм (Stephens с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 526:240-250), алкогольный

синдром плода (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  
5 расстройства (Wearne 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  
10 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), поведенческие зависимости или  
наркотические зависимости (Mick с соавт., *Addict. Biol.* 2017, 22:1601-1609),  
нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера (Ху с соавт.,  
15 *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 (Hérmendez-Reyes с соавт., *Pain* 2019, 160:1448-1458) и  
воспалительные боли (Bravo-Hernández с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2014, 734:91-97;  
Munro с соавт., *Neuropharmacology* 2011, 61:121-132). Модулирование  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-  
20 рецептора также может быть полезным при лечении заболеваний и состояний,  
примеры которых включают, без ограничений, бронхосуживающие заболевания,  
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.*  
25 2008, 294:L1206-1216;). В частности, ожидается, что соединения, способные  
модулировать  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, будут перспективными кандидатами для  
лечения нейрокогнитивных нарушений, болезни Альцгеймера и шизофрении.

В данной области техники известно множество структурно различающихся  
соединений, воздействующих на  $\alpha 5$  субъединицу рецептора GABA<sub>A</sub> (Guerrini с  
30 соавт., *Expert Opin. Ther. Patents* 2013, 23(7):843-866), которые включают  
производные изоксазола (например, WO 2009/071464 A1, WO 2009/071477 A1, WO  
2010/097368 A1, WO 2010/112475 A1, WO 2010/127978 A1) и триазола (например,  
WO 2012/062687 A1, WO 2014/001281 A1).

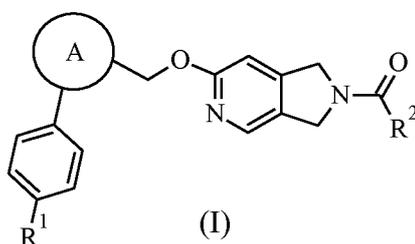
Некоторые производные изоксазола и триазола, рассматриваемые в  
35 качестве агонистов рецептора NR1 H4 (фарнезоидного X- или FXR-рецептора),

рассмотрены, например, в патентных документах WO 2017/133521 A1, WO 2013/007387 A1, WO 2008/157270 A1 или WO 2007/140174 A2.

Несмотря на многочисленность исследований и модуляторов  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, все еще имеется необходимость получения соединений, которые могут  
5 быть подходящими для лечения или профилактики заболеваний, опосредуемых  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>.

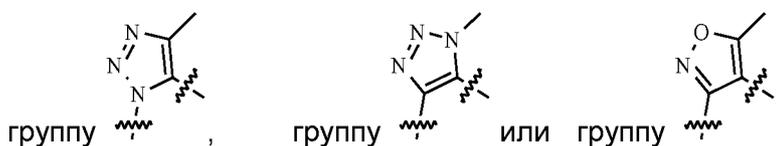
### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

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



10 где

A представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную группу,

15 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.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, подходящему для применения в лечении или профилактике  
20 заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептору (т.е. к субъединицам  $\alpha 5$  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  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, где способ включает  
5 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  
10 активными ингредиентами для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

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  
15 формулу (I), приведенную выше, и одного или более других активных ингредиентов.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента соединение, имеющее формулу (I),  
20 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.

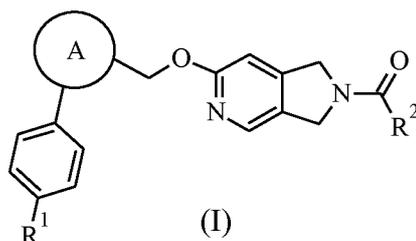
Настоящее изобретение относится к способу получения соединений, имеющих формулу (I), приведенную выше, а также к промежуточным соединениям,  
25 применяемым в способе получения.

Настоящее изобретение также относится к химическому или фармацевтическому 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

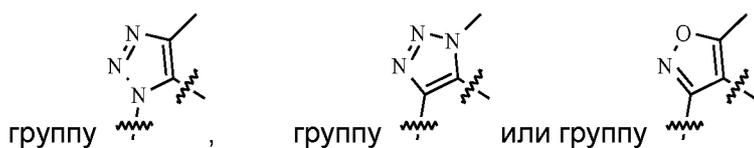
Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), имеющим сродство и селективность по отношению к содержащему субъединицы альфа 5 рецептору А гамма-аминомасляной кислоты (рецептору  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>) и действующим как отрицательные аллостерические модуляторы рецептора  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, которые, таким образом, подходят для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  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 ингредиентами, и к их применению в качестве медикаментов.

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



15 где

A представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную группу,

20 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.

Если не указано иное, все технические и научные термины, упоминаемые в настоящей работе, имеют значение, известное специалисту в области техники, к 25 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.

5 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.

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

15 “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 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.

20 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.

25 Термин “C<sub>1-4</sub>алкил” как таковой или в комбинации с другими группами означает неразветвленный или разветвленный, имеющий одно или множество 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-*  
30 *бутильную*) или *m*-бутильную (*трет-*бутильную) группу.

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

5 Термины “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 биологически активным метаболитам и/или их пролекарствам и/или их сольватам и/или их гидратам и/или их полиморфным формам.

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

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 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 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, 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 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.

5 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 метаболитического разложения *in vivo* (биопревращения) становятся “биологически активным метаболитом”, который оказывает терапевтическое действие. Такие отщепляемые группы, присоединяемые к соединениям согласно изобретению, 10 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 15 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 20 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. 25 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.

30 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.

5 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.

10 Настоящее изобретение также относится к химическим и фармацевтическим способам получения 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, 15 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, 20 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 25 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, подболобочечное, прямое интравентрикулярное 30 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, таблетки для рассасывания, таблетки или таблетки с покрытием, дезинтегрируемые в полости рта 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  
5 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  
10 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  
15 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,  
20 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  
25 вещества для лиофилизации, агенты для микрокапсуляции, материалы для мазей, усилители проникновения, солюбилизующие вещества, растворители, материалы для суппозиторий, суспендирующие агенты. Подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами могут быть, например: крахмал, микрокристаллическая целлюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, желатин, оксид кремния,  
30 тальк, стеарат магния, стеарат натрия, глицерин моностеарат, производные целлюлозы, хлорид натрия, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и подобные вещества.

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, 5 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 10 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, примеры которых включают, без ограничений, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такие как галантами, ривастигмин, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и АВТ- 15 089); агонисты или антагонисты рецептора NMDA (рецептора N-метил-D-аспартат) (такие как мемантин, нерамексан, EVT101 и AZD4282); анти-амилоидные антитела, включающие анти-амилоидные гуманизированные моноклональные антитела (такие как бапинеузумаб, ACCOOI, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); ингибиторы или модуляторы бета- (такие как верубецестат и AZD3293) или гамма-секретазы (такие как LY450139 и TAK 070); ингибиторы гиперфосфорилирования тау-белка; 20 модуляторы конформации A $\beta$  E4; ингибиторы p25/CDK5; антагонисты рецептора NK1/NK3; ингибиторы COX-2 (такие как целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, 406381 и 644784); ингибиторы LRRK2; ингибиторы редуктазы HMG-CoA; НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) (такие как ибупрофен); витамин 25 E; ингибиторы транспорта глицина; антагонисты глицинового рецептора (такие как лакосамид); агонисты LXR  $\beta$ ; модуляторы андрогенового рецептора; блокаторы образования A $\beta$  олигомера; антагонисты NR2B, соединения с противовоспалительным действием (такие как (R)-флурбипрофен, нитрофлурбипрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 и EHT-202); агонисты PPAR гамма 30 (гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) (такие как пиоглитазон и розиглитазон); антагонисты или обратные агонисты рецептора CB-1 (такие как AVE1625); агонисты CB-2 (такие как 842166 и SAB378); антагонисты VR-1 (такие как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 и A425619); антагонисты рецептора V1 брадикинина (такие как SSR240612 и NVPSAA164); блокаторы и 35 антагонисты натриевых каналов (такие как VX409 и SPI860); ингибиторы NOS (англ.

nitric oxide synthase, т.е. синтазы оксида азота) (такие как SD6010 и 274150); антибиотики; средства, усиливающие секрецию соматотропного гормона (такие как ибутаморен, ибутаморен мезилат и капроморелин); вещества, открывающие калиевые каналы; агонисты AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) или модуляторы AMPA (такие как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986); ингибиторы GSK3 (англ. glycogen synthase kinase 3, т.е. гликоген-синтазы-киназы-3) (такие как AZD1080, SAR502250 и CEP16805); нейрональные агонисты или PAM  $\alpha 7$  nAChR (англ. positive allosteric modulator, т.е. положительный аллостерический модулятор) (такие как ABT-126, AZD0328, EVP-6124, AVL-3288 или PNU-120596); лиганды MARK; агонисты или ПАМ (положительные аллостерические модуляторы) для M1 или M4 mAChR; антагонисты mGluR2 или NAM (отрицательные аллостерические модуляторы) или ПАМ; антагонисты mGluR5 (такие как AZD9272); альфа-агонисты; лиганды ADAM-10; седативные средства, снотворные средства, анксиолитические средства, антипсихотические средства, циклопирролоны, имидазопиридины, пиразолопиримидины, слабые транквилизаторы, агонисты и антагонисты мелатонина, мелатонергетические агенты; антагонисты и агонисты орексина; агонисты и антагонисты прокинетицина; антагонисты кальциевых каналов Т-типа; триазолопиридины, бензодиазепины, барбитураты; антагонисты 5-HT1A (такие как лекозотан); антагонисты 5-HT2; агонисты 5-HT4 (такие как PRX-03140); антагонисты 5-HT6 (такие как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA- 333 и ксалипроден); антагонисты и обратные агонисты рецептора гистамина H3 (такие как S38093, ABT-834, ABT 829, GSK 189254 и CEP16795); ингибиторы PDE4 (ФДЭ4, фосфодиестеразы 4) (такие как HT0712); ингибиторы PDE9 (такие как BI40936); ингибиторы PDE10; ингибиторы HDAC (гистондеацеталазы); антагонисты KCNQ; сигнальные энхансеры GABA<sub>A</sub> (такие как AZD-7325, PF-06372865, L-838,417, TPA-023, брексанолон, зуранолон, альфаксалон, ганаксолон, габоксадол, тиагабин, вигабатрин, буметанид) и блокаторы GABA<sub>A</sub> (такие как S44819), сигнальные энхансеры GABA<sub>B</sub> (такие как баклофен), антагонисты рецептора V1a (такие как баловаптан); ингибиторы MAO-B (моноаминоксидазы-B); ингибиторы транспорта дофамина; ингибиторы транспорта норадреналина; агонисты и частичные агонисты D2; антихолинергические средства (такие как бипериден); ингибиторы COMT (катехол-О-метилтрансферазы) (такие как энтакапон); антагонисты рецептора аденозина A2a; холинергические агонисты; классы нейролептических агентов, представляющих собой производные фенотиазина, тиоксанта (такие как хлорпротиксен и тиотиксен), гетероциклического дибензазепина (такие как

клозапин), бутирофенона (такие как галоперидол), дифенилбутилпиперидина (такие как пимозид) и индолона (такие как молиндолон); локсапин, сульпирид; атипичные антипсихотические средства (такие как арипипразол, азенапин, брекспипразол, карипразин, илоперидон, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, 5 рисперидон и ципразидон); леводопа; блокаторы кальциевых каналов (такие как циклотид и NMED160); ингибиторы MMP (матриксной металлопротеиназы); тромболитические агенты; опиоидные анальгезирующие средства (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен); прамипексол; ропинирол; ингибитор 10 миграции нейтрофилов; 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); трициклические антидепрессивные средства; модуляторы норадреналина (норэпинефрина); литий; валпроат; габапентин; 15 прегабалин; ризатриптан; золмитриптан; наратриптан и суматриптан или другие лекарственные средства, которые воздействуют на рецепторы или ферменты, которые либо повышают эффективность, безопасность и удобство, либо снижают нежелательные побочные явления или токсичность соединений согласно настоящему изобретению.

20 В одном из примеров осуществления другим активным ингредиентом является ингибитор ацетилхолинэстеразы (такой как галантамин, ривастигмин, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и ABT-089); агонист или антагонист рецептора NMDA (такой как мемантин, нерамексан, EVT101 и AZD4282); анти-амилоидное антитело, включающее анти-амилоидное гуманизованное 25 моноклональное антитело (такое как бапинеузумаб, ACCOOI, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); ингибитор или модулятор бета-секретазы (такой как верубецестат и AZD3293) или гамма-секретазы (такой как LY450139 и TAK 070); ингибитор гиперфосфорилирования тау-белка; модулятор конформации A $\beta$ 4; ингибитор транспорта глицина; агонист AMPA или модулятор AMPA (такой как CX-717, LY 30 451395, LY404187 и S-18986); нейрональный агонист или PAM  $\alpha$ 7 nAChR (такой как ABT-126, AZD0328, EVP-6124, AVL-3288 или PNU-120596); антагонист 5-HT $_6$  (такой как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA- 333 и ксалипроден); антагонист и обратный агонист рецептора гистамина H $_3$  (такой как S38093, ABT-834, ABT 829, GSK 189254 и CEP16795); сигнальный энхансер GABA $_A$  (такой как AZD-7325, PF- 35 06372865, L-838,417, TPA-023, брексанолон, зуранолон, альфаксалон, ганаксолон,

габоксадол, тиагабин, вигабатрин, буметанид) и блокатор GABA<sub>A</sub> (такой как S44819), сигнальный энхансер GABA<sub>B</sub> (такой как баклофен), антагонист рецептора V1a (такой как баловаптан); частичный агонист D2; холинергический агонист; классы нейролептических агентов, представляющих собой производные фенотиазина, тиоксантина (такие как хлорпротиксен и тиотиксен), гетероциклического дибензазепина (такие как клозапин), бутирофенона (такие как галоперидол), дифенилбутилпиперидина (такие как пимозид) и индолона (такие как молиндолон); локсапин, сульпирид; или атипичное антипсихотическое средство (такое как арипипразол, азенапин, брекспипразол, карипразин, илоперидон, 10 луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон и ципразидон).

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, 15 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 20 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 25 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 30 же сайтом, что и агонисты, но не активируют его, блокируя, таким образом, действие агонистов. “Неконкурирующие 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).

5 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 изменению сродства и/или активности рецептора в отношении эндогенного лиганда или агониста. “Положительные аллостерические модуляторы” или “PAM (от англ. positive allosteric modulator)” усиливают сродство, в то время как “отрицательные аллостерические модуляторы” или “NAM (от англ. negative allosteric modulator)” ослабляют сродство, понижая, непрямым образом, активность рецептора. Соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше, представляют собой отрицательные аллостерические модуляторы, связывающиеся с сайтом связывания бензодиазепина как обратные агонисты, селективно в отношении  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

15 Термин “константа ингибирования” ( $K_i$ ) означает абсолютное сродство к связыванию определенного ингибитора с рецептором. Ее определяют с помощью конкурентных анализов связывания, и она равна концентрации, при которой определенный ингибитор будет занимать половину рецепторов в отсутствие конкурирующего лиганда. Логарифмированием величины  $K_i$  могут быть превращены в значения  $pK_i$  ( $-\log K_i$ ), в которых более высокие величины указывают на экспоненциально большую эффективность.

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

25 Термин “функциональная селективность” означает различные степени модуляции, оказываемой определенным соединением на различные субтипы рецептора. Согласно настоящему изобретению, соединение особенно функционально селективно, если оно действует как обратный агонист на  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, снижая эффект GABA более чем на 30%, но при этом воздействует на другие субтипы рецептора GABA<sub>A</sub> менее чем на 15%.

Термины “состояние”, “дефект”, “дефицит”, “несостоятельность”, “нарушение”, “заболевание” или “болезненное состояние” используются

взаимозаменяемо для обозначения любого заболевания, состояния, симптома, синдрома, нарушения или показания.

5 Термин "заболевания, связанные с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора" означает заболевания, состояния или нарушения 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, нейродегенеративные нарушения, нейрокогнитивные нарушения, нарушения нервно-психического развития, шизофрению, аффективные расстройства, болевые расстройства, нарушения, связанные с употреблением и привыканием к  
10 лекарственным веществам, или другие заболевания.

Термин "когнитивная деятельность" относится к способам, которые субъект, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно человек, применяет для организации информации, где способы включают сбор информации (восприятие), отбор (внимание), представление (понимание) и удержание (память) информации, и  
15 для применения информации для определения поведения (рассуждений и координации двигательной деятельности). Вмешательства с целью улучшения когнитивных функций могут быть направлены на любую из указанных основных способностей.

В одном из примеров осуществления соединения, имеющие формулу (I),  
20 приведенную выше, применяют в качестве усилителей когнитивной деятельности. Термин "усиление когнитивной деятельности" означает улучшение когнитивных функций, в частности, социальной когнитивной деятельности, комплекса внимания, исполнительных функций, перцептивно-моторной функции, языковой функции или обучения и памяти. Усиление когнитивной деятельности представляет собой  
25 вмешательство, которое некоторым образом улучшает подсистему, но не устраняет поломку или не вылечивает конкретную дисфункцию.

Заболевания, имеющие отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, могут сопутствовать друг другу. Сопутствие указывает на медицинское состояние, существующее одновременно, но независимо с другим состоянием пациента, или на  
30 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 отражать временную невозможность поставить единственный диагноз, объясняющий все симптомы.

5 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 (англ. amyotrophic lateral sclerosis, сокращенно ALS).

10 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  
15 деменция, смешанная васкулярная и субкортикальная деменция, мультиинфарктная деменция, послеоперационная деменция или вызываемая воспалением деменция), нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, легкое когнитивное расстройство (англ. mild cognitive impairment, сокращенно MCI), васкулярное когнитивное нарушение (англ. vascular cognitive  
20 impairment, сокращенно VCI), состояния ЦНС, возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга (включающие, без ограничений, 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  
25 связанное с ВИЧ нейрокогнитивное нарушение.

Термин “нарушение нервно-психического развития” включает, без ограничений, синдром Дауна или расстройства аутистического спектра (РАС).

Термин “шизофрения” включает, без ограничений, различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы,  
30 связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения.

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

Термин “аффективное расстройство” включает, без ограничений, связанные с депрессией нарушения (такие как большое депрессивное расстройство (англ. major depressive disorder, сокращенно MDD), дистимию, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонную депрессию, депрессию после травматического повреждения 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, 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, другие связанные со стрессом состояния, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, алкоголизм, алкогольный синдром плода или бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопальмональная дисплазия).

В одном из примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает 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, легкое 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; синдром Дауна (DS), расстройства аутистического спектра (РАС); 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 (ТВИ), 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, алкоголизм, алкогольный синдром плода или бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия).

В одном из примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает болезнь Альцгеймера (AD), дефициты когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию, легкое когнитивное расстройство (MCI), васкулярное когнитивное нарушение (VCI), состояния ЦНС возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга, снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрению.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или к способу улучшения когнитивных функций, включающему введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, 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 заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или к способу улучшения когнитивных функций, включающему введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком  
5 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  
нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, нарушений  
10 нервно-психического развития, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений или других заболеваний, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, или по меньшей мере 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,  
15 предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего от указанного заболевания или состояния, или для улучшения когнитивных функций. Способ лечения включает введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества соединения,  
20 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  
25 болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных  
30 нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрении или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний, у субъекта,  
предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего  
35 от указанного заболевания или состояния, или к способу улучшения когнитивных

функций, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, предназначенному для лечения или профилактики  
5 заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или для применения в качестве усилителя когнитивной деятельности.

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

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, предназначенному для применения в лечении или  
15 профилактике нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, нарушений нервно-психического развития, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений или других заболеваний, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний, или в качестве усилителя когнитивной деятельности.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, предназначенному для применения в лечении или  
20 профилактике болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных  
25 способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрении, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний или в  
30 качестве усилителя когнитивной деятельности.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения медикамента для лечения или

профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или для улучшения когнитивных функций.

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

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения медикамента для лечения или профилактики нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, нарушений нервно-психического развития, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений или других заболеваний, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний или для улучшения когнитивных функций.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента для лечения или профилактики болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастных нарушений памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрении, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний или для улучшения когнитивных функций.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, для применения в лечении или профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или для улучшения когнитивных функций.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, с одним или более другими активными ингредиентами для применения в лечении или

профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или для улучшения когнитивных функций.

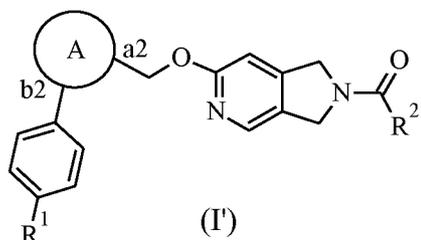
5 Термин “лечение” означает облегчение специфического патологического состояния, устранение или смягчение одного или более симптомов состояния, замедление или прекращение прогрессирования болезненного состояния и предотвращение или отсрочку возобновления патологического состояния пациента или субъекта, уже страдающего заболеванием или получившего диагноз. “Предотвращение” (или профилактику или отсрочку воздействия заболевания) обычно производят введением лекарственного средства тем же или аналогичным 10 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, 15 предотвращению или изменению в лучшую сторону заболевания или болезненного 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 любая его фармацевтически приемлемая соль может быть введена в 20 терапевтически эффективном количестве в виде «сырого» (необработанного) 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 25 (пациента), точный вид заболевания, требующего лечения, и его тяжесть, природу медицинского продукта и путь введения.

Термин “субъект” означает позвоночное. В некоторых примерах осуществления позвоночное представляет собой млекопитающее. Млекопитающие 30 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.

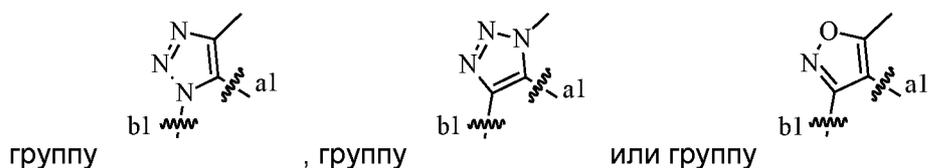
Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I'):



5

где

A представляет собой

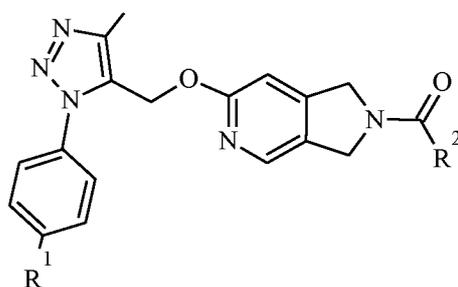


где точка "a1" любого цикла A присоединена к точке "a2", и где точка "b1" любого цикла A присоединена к точке "b2",

10

$R^1$  и  $R^2$  определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I).

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



15

где

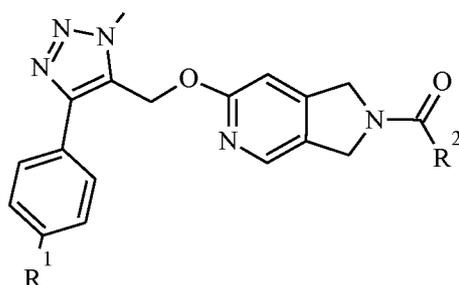
$R^1$  представляет собой водород или галоген,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу,

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.

20

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



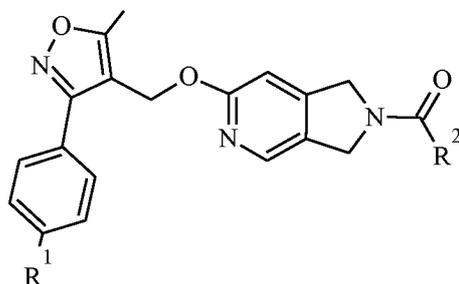
где

5  $R^1$  представляет собой водород или галоген,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу,

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.

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



где

$R^1$  представляет собой водород или галоген,

15  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу,

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.

20 Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой водород.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой галоген.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой фтор, хлор или бром.

5 Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкил.

10 Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой фтор, бром или хлор, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкильную группу.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой фтор, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкильную группу.

15 Любая комбинация примеров осуществления A,  $R^1$  и  $R^2$ , определение которых приведено выше, образует предпочтительные группы соединений, имеющих формулу (I).

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), приведенную выше, выбранным из группы, состоящей из:

20 1-(6-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона,

1-(6-{[4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона и

25 1-(6-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона.

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

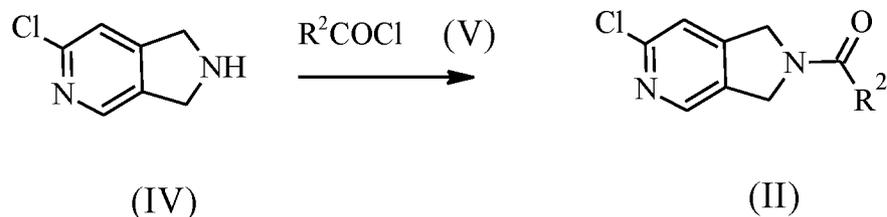
ДХМ = дихлорметан

ДМСО = диметилсульфоксид

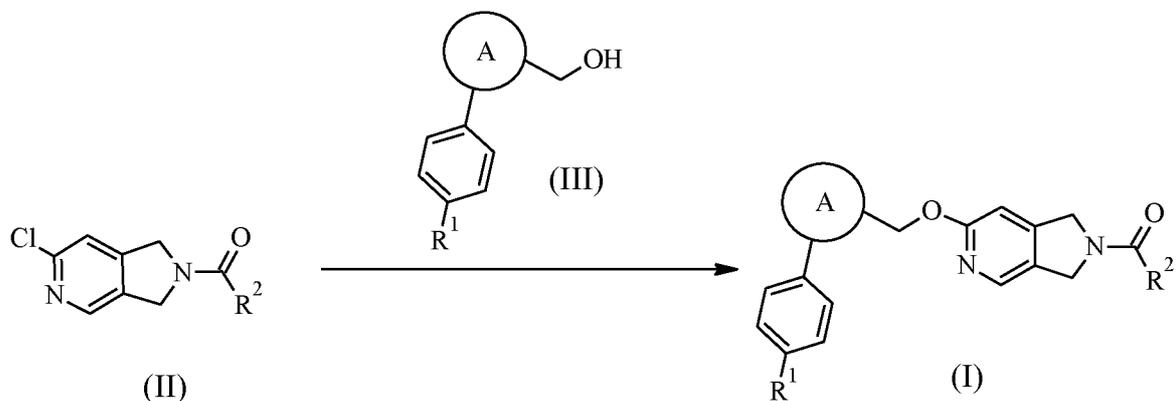
30 ТСХ = тонкослойная хроматография

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

а) реакцию соединения, имеющего формулу (IV) с соединением, имеющим формулу (V), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (II), где определение  $R^2$  приведено выше:

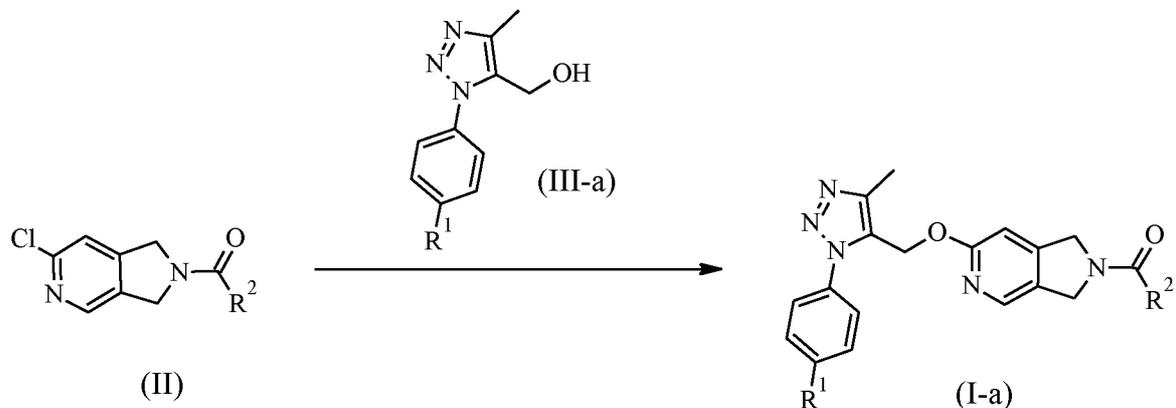


5 б) реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I), где определения  $R^1$  и  $R^2$  приведены выше:

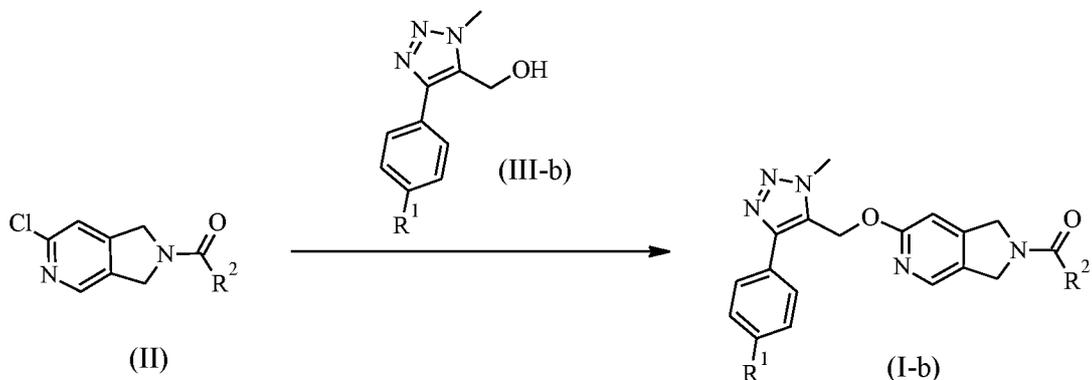


в частности:

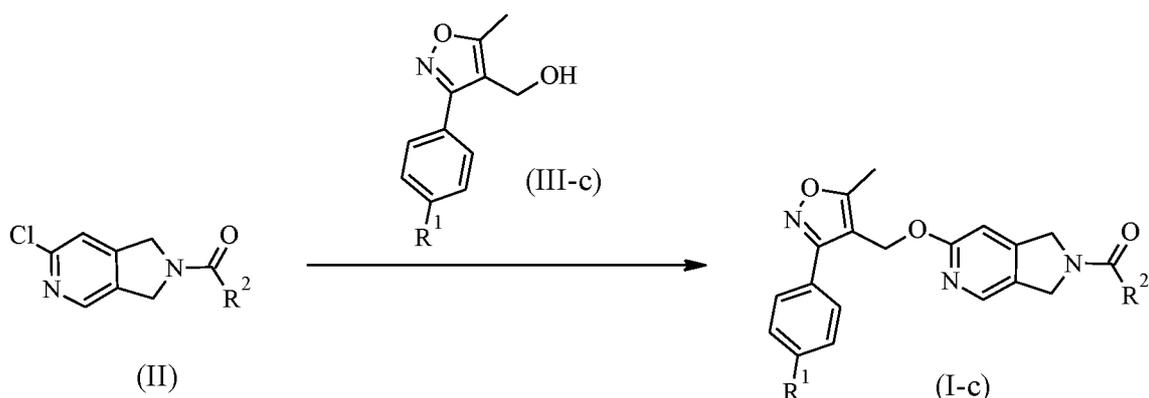
10 б1) реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III-a), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I-a), где определения  $R^1$  и  $R^2$  приведены выше, или



b2) реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III-b), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I-b), где определения  $R^1$  и  $R^2$  приведены выше, или



5 b3) реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III-c), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I-c), где определения  $R^1$  и  $R^2$  приведены выше

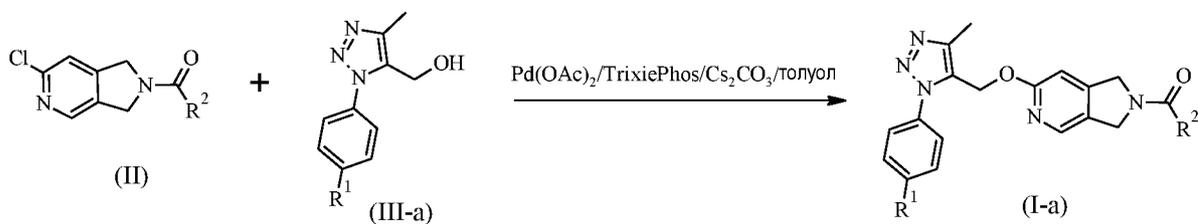


В соответствии с этапом а), ацилирование коммерчески доступных бициклических аминапроизводных, имеющих формулу (IV), реагентом  $R^2COCl$ , имеющим формулу (V), в присутствии основания ( $Et_3N$ ) приводит к амидопроизводным, имеющим формулу (II).

Один из аспектов настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (II), синтезированным в способе получения соединения с общей формулой (I), где определение  $R^2$  приведено выше при рассмотрении формулы (I), предпочтительно  $R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкильную группу, более предпочтительно  $C_{1-2}$ алкильную группу, наиболее предпочтительно соединение представляет собой 1-(6-хлор-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанон.

Соединения, имеющие формулу (I-a), где определения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> приведены в любом из примеров осуществления, описанных выше, могут быть получены в соответствии со Схемой 1.

Схема 1

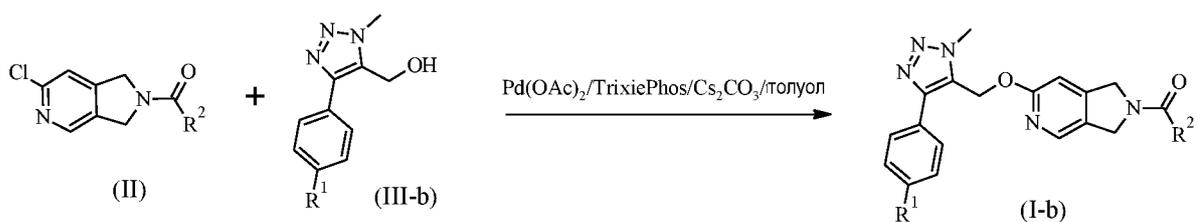


5

В соответствии со Схемой 1, образование простого эфира по реакции амидопроизводных, имеющих формулу (II), и гидроксипроизводных, имеющих формулу (III-a), может быть осуществлено с применением палладия в присутствии основания (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I-a). Гидроксипроизводные, имеющие формулу (III-a), известны в данной области техники (например, EP 0433842 A2, WO 2012/062623 A1), или они могут быть синтезированы традиционными способами.

Соединения, имеющие формулу (I-b), где определения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> приведены в любом из примеров осуществления, описанных выше, могут быть получены в соответствии со Схемой 2.

Схема 2

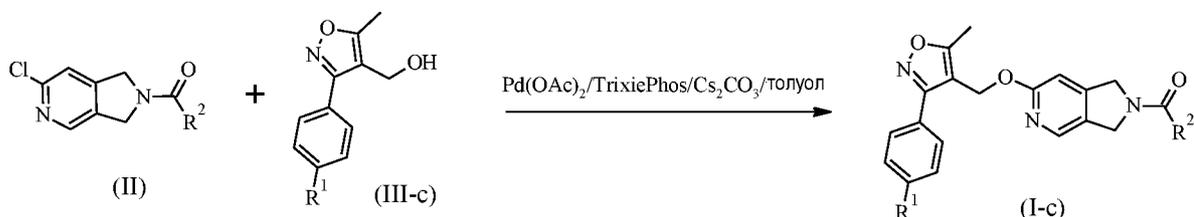


В соответствии со Схемой 2, образование простого эфира по реакции амидопроизводных, имеющих формулу (II), и гидроксипроизводных, имеющих формулу (III-b), может быть осуществлено с применением палладия в присутствии основания (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I-b). Гидроксипроизводные, имеющие формулу (III-b), известны в данной области техники (например, WO 2012/062687 A1), или они могут быть синтезированы традиционными способами.

25

Соединения, имеющие формулу (I-с), где определения R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> приведены в любом из примеров осуществления, описанных выше, могут быть получены в соответствии со Схемой 3.

Схема 3



5

В соответствии со Схемой 3, образование простого эфира по реакции амидопроизводных, имеющих формулу (II), и гидроксипроизводных, имеющих формулу (III-с), может быть осуществлено с применением палладия в присутствии основания (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I-с). Гидроксипроизводные, имеющие формулу (III-с), известны в данной области техники (например, WO 2009/071476 A1 или WO 2013/057123 A1), или они могут быть синтезированы традиционными способами.

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

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

### Биологический пример 1

#### Анализ связывания

Белок GABA<sub>A</sub> α5β3γ2, используемый для анализа связывания с рецептором, был получен из мембран клеток НЕК (англ. human embryonic kidney, т.е. почка эмбриона человека) (Millipore CYL3073), экспрессирующих человеческий рекомбинантный рецептор GABA<sub>A</sub> α5β3γ2. 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, 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.

5           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 мМ Tris pH=7,4, 100 мМ 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  
10           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  
15           немеченого диазепама. После инкубации образцы фильтровали через UniFilter<sup>®</sup> GF/B<sup>™</sup>, 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).

20           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.

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

Соединения согласно настоящему изобретению исследовали в рассмотренном выше анализе, и было обнаружено, что все они имеют высокое сродство к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора ( $K_i < 50$  нМ).

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

Таблица 1

Пример	hGABA <sub>A</sub> $\alpha 5$ $K_i$ (нМ)
1	10
2	32
3	0,9

Биологический пример 2

10

Функциональный анализ

В функциональных анализах, проводимых с помощью автоматизированной пэтч-клемп системы QPatch, применяли клеточные линии HEK293 человека, экспрессирующие рецепторы  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub> и  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>.

Клеточные линии HEK293, стабильно экспрессирующие рекомбинантные субъединицы  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  рецептора GABA<sub>A</sub> человека (Millipore, CYL3073) или рекомбинантные субъединицы  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  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- $d$ -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, 2х) повторно суспендировали в 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-

25

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 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 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 с субмаксимальной эффективной концентрацией (1 мкМ) с интервалами 2-4 минуты сначала контрольным раствором DMSO в соответствующей концентрации (0,1 или 0,3%), затем 4 раза в присутствии 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.

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 10 мкМ, и было обнаружено, что все испытуемые соединения обладают отрицательной аллостерической модуляторной активностью по отношению к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> и селективностью к  $\alpha 5$  субтипу по сравнению с субтипом  $\alpha 1$ . Предпочтительные соединения имели функциональную эффективность по отношению к  $\alpha 5$  субтипу, составляющую менее -30%.

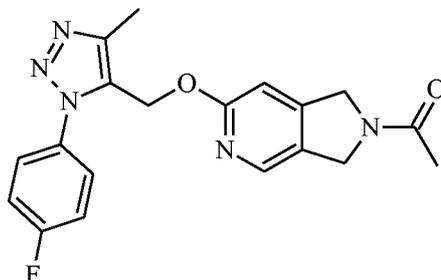
В Таблице 2 показаны результаты исследований репрезентативной функциональной эффективности к hGABA<sub>A</sub>  $\alpha 5$  и hGABA<sub>A</sub>  $\alpha 1$ , полученные в рассмотренном выше анализе.

Таблица 2

Пример	Эффективность для $\alpha 5$ hGABA <sub>A</sub> (%)	Эффективность для $\alpha 1$ hGABA <sub>A</sub> (%)
1	-43	-2
2	-47	-6
3	-44	13

Ниже настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано Примерами, не ограничивающими объем настоящего изобретения. После 5 ознакомления с приведенным выше описанием и описанием 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 10 нижеследующими 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. Растворители, 15 температуры, давление и другие условия реакции могут быть легко подобраны специалистом в данной области техники. Исходные материалы, такие как соединения, имеющие формулы (IV) и (V), коммерчески доступны и/или могут быть легко синтезированы специалистом в данной области техники в соответствии с процедурами, описанными в литературе. При получении соединений могут быть 20 применены комбинированные методики, например, если промежуточные соединения подходят для применения в соответствующих способах.

Пример 11-(6-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанон5      а: 1-(6-хлор-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанон

600 мг (3,14 ммоль) гидрохлорида 6-хлор-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-с]пиридина растворяли в 10 мл безводного дихлорметана. К полученному раствору одной порцией добавляли 1905 мг (2,62 мл, 18,84 ммоль) безводного триэтиламина, и реакционную смесь охлаждали на водно-ледяной бане. К перемешиваемой  
10 реакционной смеси в течение 10 минут по каплям добавляли раствор 259 мг (0,234 мл, 3,30 ммоль) ацетилхлорида в 10 мл безводного дихлорметана. Охлаждающую баню убирали, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Степень превращения отслеживали с помощью ТСХ (в качестве элюента ДХМ:МеОН=95:5, пластина с оксидом кремния). Реакционную смесь промывали насыщенным  
15 раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Выход: 513 мг (83 %), белое твердое вещество, идентичное названному в заголовке соединению. Масс-спектрометрия с ионизацией электроспреем (сокращено: МС (ИЭР))  $m/z$ : 197,0  $[M+H]^+$ .

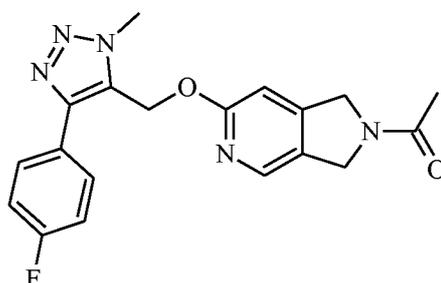
20      б: 1-(6-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанон

В атмосфере аргона в колбу помещали 99,5 мг (0,506 ммоль) 1-(6-хлор-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанола (этап а), 104 мг (0,502 ммоль) [4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (WO 2012/062623 A1), 327 мг (1,000 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 мг (0,0502 ммоль) рацемата 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-  
25 1,11-бинафтила, 10,1 мг (0,0452 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 4 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Степень превращения отслеживали с помощью ТСХ (в качестве элюента циклогексан:ацетон=1:2, пластина с оксидом кремния). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали

ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Получали 215 мг остатка, который очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:ацетон=1:2). Выход: 148 мг (80 %), белое, аморфное твердое вещество, идентичное названному в заголовке соединению. МС (ИЭР)  $m/z$ : 368,1 [M+H]<sup>+</sup>.

### Пример 2

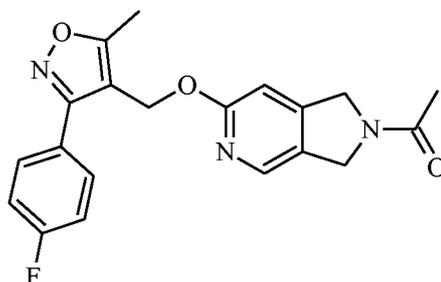
#### 1-(6-{[4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанон



10 В атмосфере аргона в колбу помещали 99,5 мг (0,506 ммоль) 1-(6-хлор-1,3-дигидро-2*H*-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона (этап а. Примера 1), 104 мг (0,502 ммоль) [4-(4-фторфенил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (WO 2012/062687 A1), 327 мг (1,000 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 мг (0,0502 ммоль) рацемата 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 10,1 мг (0,0452 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 4 мл безводного

15 толуола. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Степень превращения отслеживали с помощью ТСХ (в качестве элюента циклогексан:ацетон=1:2, пластина с оксидом кремния). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Получали

20 215 мг остатка, который очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:ацетон=1:2). Выход: 43,8 мг (35,5 %), белое аморфное твердое вещество, идентичное названному в заголовке соединению. МС (ИЭР)  $m/z$ : 368,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 31-(6-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанон

5 В атмосфере аргона в колбу помещали 99,5 мг (0,506 ммоль) 1-(6-хлор-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона (этап а. Примера 1), 104 мг (0,502 ммоль) [3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метанола (WO 2009/071476 A1), 327 мг (1,000 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 мг (0,0502 ммоль) рацемата 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 10,1 мг (0,0452 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 4 мл безводного

10 толуола. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Степень превращения отслеживали с помощью ТСХ (в качестве элюента циклогексан:ацетон=1:2, пластина с оксидом кремния). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Получали 215 мг остатка, который очищали промывной колоночной хроматографией

15 (силикагель, элюент: циклогексан:ацетон=1:2). Выход: 24 мг (13 %), белое аморфное твердое вещество, идентичное названному в заголовке соединению. МС (ИЭР) m/z: 368,1 [M+H]<sup>+</sup>.

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

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

##### 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) – в достаточном количестве

5

##### 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

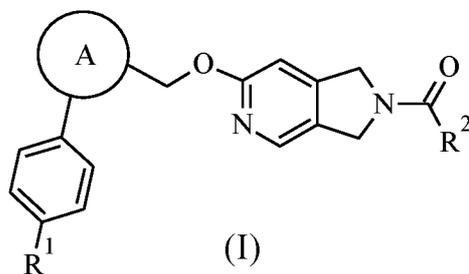
Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Вода	0 – 99,9%
Растворитель	0 – 99,9%
Регулятор осмотического давления	0 – 20%
Усилитель вязкости	0 – 20%
Буферный агент	q.s.
Консерванты	q.s.

## 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.

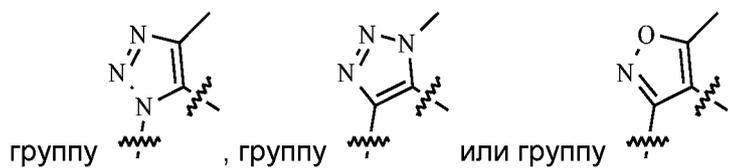
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I)



где

5 А представляет собой



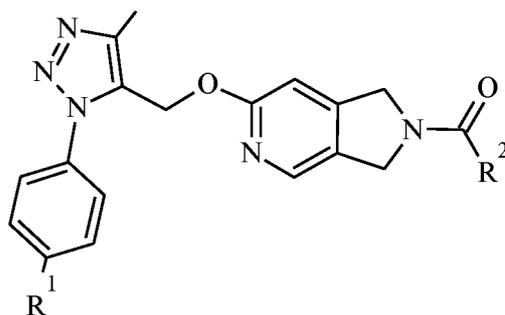
$R^1$  представляет собой водород или галоген,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу,

и/или его соли и/или его биологически активные метаболиты и/или его пролекарства

10 и/или его сольваты и/или его гидраты и/или его полиморфные формы.

2. Соединение по пункту 1

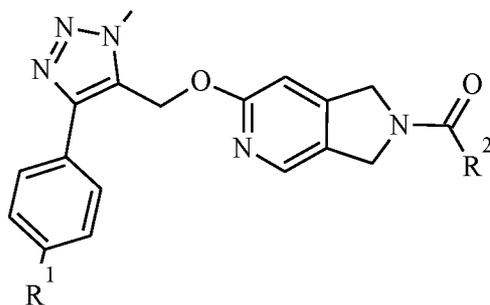


где

15  $R^1$  представляет собой водород или галоген,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу.

## 3. Соединение по пункту 1

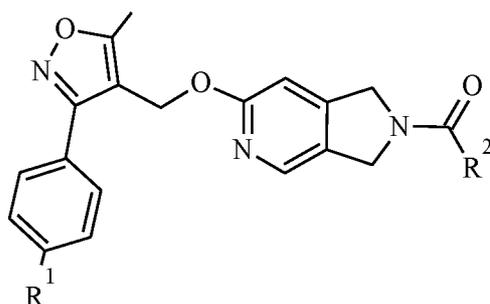


(I-b)

где

- 5 R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,  
R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную группу.

## 4. Соединение по пункту 1



(I-c)

10 где

- R<sup>1</sup> представляет собой водород или галоген,  
R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную группу.

5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где R<sup>1</sup> представляет собой галоген, и R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкильную группу.

15 6. Соединение по любому из пунктов 1-5, где R<sup>1</sup> представляет собой фтор, бром или хлор, и R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкильную группу.

7. Соединение по любому из пунктов 1-6, где R<sup>1</sup> представляет собой фтор, и R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-2</sub>алкильную группу.

8. Соединение по любому из пунктов 1-7, выбранное из группы, состоящей из:

1-(6-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона,

5 1-(6-{[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона и

1-(6-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-2-ил)этанона.

9. Соединение по любому из пунктов 1-8 для применения в лечении или  
10 профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или в качестве усилителя когнитивной деятельности.

10. Соединение по пункту 9 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из  
15 нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, нарушений нервно-психического развития, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений, связанных с употреблением и привыканием к лекарственным веществам, и других заболеваний.

11. Соединение по пункту 10 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из болезни  
20 Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний центральной нервной системы (ЦНС), возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных  
25 способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) и шизофрении.

12. Соединение по любому из пунктов 1-8 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для применения в лечении или  
30 профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или в качестве усилителя когнитивной деятельности.

13. Применение соединения по любому из пунктов 1-8, для получения медикамента для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или медикамента для улучшения когнитивных функций.

5 14. Применение по пункту 13, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, нарушений нервно-психического развития, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, и других заболеваний.

10 15. Применение по пункту 14, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) и шизофрении.

20 16. Применение соединения по любому из пунктов 1-8 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для получения медикамента для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или для улучшения когнитивных функций.

25 17. Способ лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-8.

30 18. Способ по пункту 17, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, нарушений нервно-психического развития, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, и других заболеваний.

19. Способ по пункту 18, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера (AD), дефицитов

когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) и шизофрении.

20. Способ лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или улучшения когнитивных функций, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-8 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.

21. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов 1-8 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

22. Фармацевтическая композиция по пункту 21, где композиция дополнительно включает один или более других активных ингредиентов.

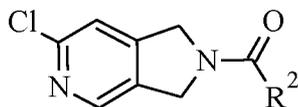
23. Фармацевтическая композиция по любому из пунктов 21 и 22 для применения в лечении или профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или в качестве усилителя когнитивной деятельности.

24. Фармацевтическая композиция по пункту 23, предназначенная для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, нарушений нервно-психического развития, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, и других заболеваний.

25. Фармацевтическая композиция по пункту 24, предназначенная для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных

способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) и шизофрении.

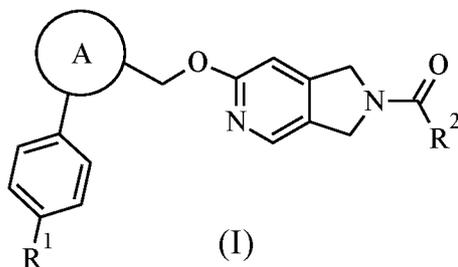
26. Соединение, имеющее формулу (II), в котором  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкильную группу



(II)

5

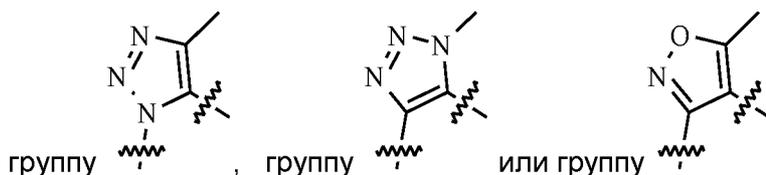
27. Способ получения соединения, имеющего формулу (I)



(I)

где

A представляет собой



10

$R^1$  представляет собой водород или галоген,

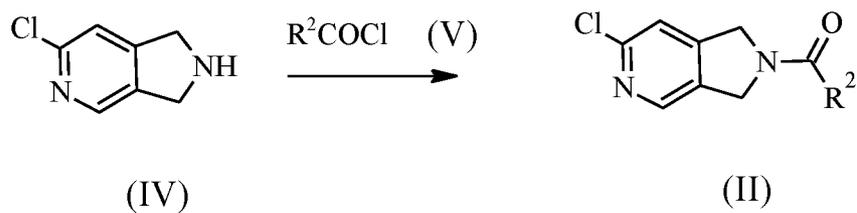
$R^2$  представляет собой водород или  $C_{1-4}$ алкильную группу,

и/или его солей и/или его биологически активных метаболитов и/или его пролекарств и/или его сольватов и/или его гидратов и/или его полиморфных форм,

15

включающий

а) реакцию соединения, имеющего формулу (IV), с соединением, имеющим формулу (V), в присутствии основания, что приводит к получению соединения, имеющего формулу (II), где определение  $R^2$  приведено выше



b) реакцию соединения, имеющего формулу (II), с соединением, имеющим формулу (III), где определение  $R^1$  приведено выше, с применением палладия в присутствии основания, что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I)

