

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292730** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.31

(22) Дата подачи заявки
2021.03.29

(51) Int. Cl. **C07D 403/14** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-ФЕНОКСИАЗЕТИДИН-1-ИЛПИРАЗИНЫ, КОТОРЫЕ ОБЛАДАЮТ GPR52-АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(31) **63/001,640**

(32) **2020.03.30**

(33) **US**

(86) **PCT/EP2021/058099**

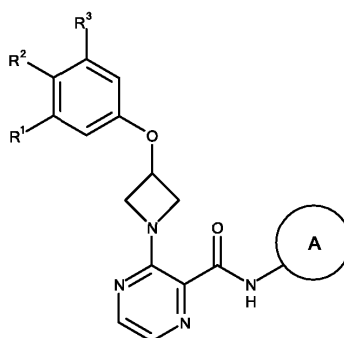
(87) **WO 2021/198149 2021.10.07**

(71) Заявитель:
**БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE);
АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКЛЗ, ИНК.
(US)**

(72) Изобретатель:
**Герлах Кай, Бертани Барбара,
Феррара Марко, Фоссати Джакомо,
Хобсон Скотт, Лессель Ута
Фридерике, Рунге Франк (DE), Семпл
Грэм (US), Мюллер-Виейра Урзула,
Виппих Юлиан (DE), Сюн Ифэн (US)**

(74) Представитель:
**Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к замещенным 3-феноксiazетидин-1-ил-пиразинам общей формулы (I), которые являются агонистами GPR52, полезными в лечении заболеваний центральной системы и других заболеваний. Кроме того, изобретение относится к 3-феноксiazетидин-1-ил-пиразину общей формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства, фармацевтическим композициям, включающим 3-феноксiazетидин-1-ил-пиразины общей формулы (I), и способам получения фармацевтических композиций, а также процессам производства соединений в соответствии с изобретением.



A1

202292730

202292730

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ 3-ФЕНОКСИАЗЕТИДИН-1-ИЛПИРАЗИНЫ, КОТОРЫЕ
ОБЛАДАЮТ GPR52-АГОНИСТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

5

Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к замещенным 3-феноксiazетидин-1-ил-пиразинам общей формулы (I), которые являются агонистами GPR52, полезными в лечении заболеваний центральной нервной системы и других заболеваний.

10 Кроме того, изобретение относится к 3-феноксiazетидин-1-ил-пиразинам общей формулы (I) для применения в качестве лекарственного средства, фармацевтическим композициям, содержащим 3-феноксiazетидин-1-ил-пиразин общей формулы (I), и способам получения фармацевтических композиций, а также процессам производства соединений в соответствии с изобретением.

15 **Предпосылки создания изобретения**

GPR52 человека является рецептором 52, связанным с G-белком (GPCR). Высокие уровни экспрессии в центральной нервной системе (ЦНС) человека обнаружены в полосатом теле (WO2016/176571). Более низкие, но значительные, уровни экспрессии обнаружены также во многих других структурах ЦНС, включая кору головного мозга. GPR52 совместно локализуется почти исключительно с рецептором D2 в полосатом теле человека и грызунов, а также с рецептором D1 в коре головного мозга человека и грызунов (WO2016/176571).

20 D1-рецепторы, как правило, связаны с Gs-белком, и стимулируют производство второго мессенджера цАМФ и активность ПКА (протеинкиназы A). В противоположность этому, D2-рецепторы, как правило, связаны с Gi, и вызывают негативную регуляцию производства цАМФ и приводят к снижению активности ПКА.

Поскольку GPR52 совместно локализуется с рецептором D1 в коре головного мозга, и поскольку рецепторы GPR52 и D1 связаны с G, агонист GPR52 должен функционально напоминать агонист D1 а, следовательно, оказывать влияние на кортикальную функцию и гипofронтальность. Известно, что несколько соединений действуют как агонисты D1 в коре головного мозга, где они усиливают кортикальную функцию и устраняют гипofронтальность.

30

Сообщается, что эффективность существующих антипсихотических средств опосредуется активностью антагониста D2 на средних шиповидных нейронах (MSN) в полосатом теле. Однако антагонисты D2 вызывают побочные эффекты такие, как моторные симптомы и гиперпролактинемия. Поскольку GPR52 совместно локализуется почти исключительно с рецептором D2 в полосатом теле, и поскольку GPR52 связан с Gs, а D2 является связанным с Gi, агонист GPR52 должен функционально напоминать антагонист D2 и, таким образом, демонстрировать антипсихотическую эффективность. Кроме того, поскольку многие побочные эффекты, связанные с антагонистами D2, опосредуются рецептором D2, при использовании агонистов GPR52 можно избежать побочных эффектов, связанных с существующими антагонистами D2.

На основании модели экспрессии, совместной локализации, внутриклеточной передачи сигналов и функциональных свойств предполагают, что GPR52 является важным модулятором функции мозга, который имеет значение для лечения некоторых неврологических и психических расстройств, включая:

(1) Гипофронтальность

Снижение кровотока в префронтальной коре (гипофронтальность) является симптомом нескольких неврологических состояний, включая когнитивные и негативные симптомы, связанные с шизофренией, синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство и гипофронтальность, связанная со злоупотреблением психоактивными веществами. Дофаминергическая передача в префронтальной коре в основном опосредована рецепторами D1, а дисфункция D1 связана с когнитивными нарушениями и негативными симптомами при шизофрении (Goldman-Rakic PS, Castner SA, Svensson TH, Siever LJ, Williams GV (2004) *Targeting the dopamine D1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. Psychopharmacology* 174, 3-16). Таким образом, повышение функции префронтальной коры с помощью агониста GPR52 является полезным для лечения симптомов, ассоциированных с гипофронтальностью.

(2) Двигательные расстройства

Полосатое тело участвует в контроле движения. Патология полосатого тела связана со многими двигательными расстройствами, включая гиперкинетические

двигательные расстройства, характеризующиеся чрезмерными аномальными самопроизвольными движениями (известными как гиперкинез). Примеры гиперкинетических двигательных расстройств включают тремор, дистонию, хорею, дрожащий паралич, атетонидный гиперкинез, тики/синдром Туретта, болезнь Хантингтона, синдромы миоклонии и испуга, самопроизвольное повторение слов и акатизию.

В полосатом теле GPR52 почти исключительно экспрессируется на нейронах непрямого стриарного пути. Гиперкинезии ассоциируются с дисфункцией тормозных нейронов этого пути, экспрессирующих D2. Эта дисфункция приводит к неспособности тормозить движения, вызывающее тики, хорею, вокализацию, тремор и другие гиперкинетические симптомы. Например, ранние гиперкинетические двигательные симптомы при болезни Хантингтона являются результатом выборочного повреждения косвенного пути, включающего D2 (*Albin RL, Reiner A, Anderson KD, Penney JB, Young AB. (1990) Striatal and nigral neuron subpopulations in rigid Huntington's disease: implications for the functional anatomy of chorea and rigidity-akinesia. Ann Neurol. 27, 357-365*). Кроме того, связывание рецептора D2 в полосатом теле ассоциируется с тяжестью симптомов синдрома Туретта (*Wolf SS, Jones DW, Enable MB, Gorey JG, Lee KS, Hyde TM, Coppola R, Weinberger DR (1996) Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. Science 273, 1225- 1227*).

Стимуляция GPR52 агонистами активирует не прямой стриарный путь, что приводит к большему тормозному контролю над движением и к устранению гиперкинетических симптомов. Поэтому описанные в настоящей заявке агонисты GPR52 являются полезными для лечения таких симптомов.

(3) Психотические расстройства

Психотические симптомы шизофрении являются результатом чрезмерной пресинаптической активности дофамина в полосатом теле. (*Howes OD, Kapur S (2009) The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. Schizophr Bull. 35, 549-562*). Клиническая эффективность существующих антипсихотических препаратов для лечения психотических симптомов зависит от блокады рецептора D2. Все известные антипсихотические препараты, эффективные для лечения психоза, являются антагонистами или

частичными агонистами рецептора дофамина D2 (*Remington G, Kapur S (2010) Antipsychotic dosing: how much but also how often? Schizophr Bull. 36, 900-903*). (Remington G, Kapur S (2010)). Несмотря на то, что эти антипсихотические препараты могут лечить положительные (или психотические) симптомы шизофрении, они не лечат другие аспекты шизофрении, такие как отрицательные симптомы или когнитивные нарушения. Принимая во внимание совместную экспрессию GPR52 и рецептора дофамина D2, агонисты GPR52 должны лечить психотические симптомы, связанные с шизофренией. Кроме того, поскольку механизм действия агонистов GPR52 является уникальным для известных антипсихотических препаратов, связанных с рецептором D2, можно было бы предположить, что агонисты GPR52 будут повышать антипсихотическую эффективность известных нейролептиков. Это должно приводить не только к улучшению антипсихотической эффективности, но может также использоваться для снижения дозы антипсихотических препаратов, тем самым уменьшая связанные с ними побочные эффекты. Повышенный уровень пролактина в сыворотке является одним из известных профилей побочных эффектов известных антипсихотических средств, которые являются антагонистами рецептора D2, тогда как было продемонстрировано, что агонисты GPR52 снижают уровень пролактина в сыворотке крови, а следовательно, совместное применение агонистов GPR5 и антагонистами рецептора D2 может нормализовать уровни сывороточного пролактина, снижая тем самым побочные эффекты, связанные с антипсихотическим антагонистом рецептора D2. Кроме того, агонисты GPR52 должны лечить психотические симптомы, связанные с различными психиатрическими показаниями, включая шизоаффективное расстройство, шизотипическое расстройство, шизофреноподобное расстройство, резистентную к лечению шизофрению, индуцированное лекарственными средствами психотерапевтическое расстройство, биполярное расстройство, расстройство аутистического спектра и синдром ослабленного психоза. Кроме того, агонисты GPR52 должны лечить психотические и нейропсихиатрические симптомы, связанные с различными нейродегенеративными признаками, включая болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, лобно-височную деменцию, сосудистые когнитивные нарушения и деменцию с тельцами Леви. Эти антипсихотические препараты также связаны со значительными профилями

побочных эффектов, включая увеличение веса, метаболический синдром, диабет, гиперлипидемию, гипергликемию, резистентность к инсулину, экстрапирамидальные симптомы, гиперпролактинемию и позднюю дискинезию. Поскольку агонисты GPR52 должны функционально напоминать антагонисты D2, описанные в настоящей заявке агонисты GPR52 полезны для лечения психотических расстройств.

(4) Другие расстройства, связанные с D1

Известно, что несколько неврологических и психиатрических препаратов действуют как агонисты D1, включая A-86929, динапсолин, доксантрин, SKF-81297, SKF-82958, SKF-38393, фенолдопам, 6-Br-APB и стефолоины. Поскольку агонисты GPR52 должны функционально напоминать агонисты D1 (и являются такими, которые имеют ту же локализацию), описанные в настоящей заявке агонисты GPR52 являются полезными для лечения расстройств, подвергающихся лечению с помощью агонистов D1, включая, но не ограничиваясь такими, как зависимость (например, зависимость от кокаина), гипертензию, синдром беспокойных ног, болезнь Паркинсона и депрессию. Кроме того, исходя из модели экспрессии и функциональной связи, агонисты GPR52 являются полезными для лечения когнитивного дефицита, связанного с шизофренией, шизоаффективными, шизофреноподобными и шизотипическими расстройствами, резистентной к лечению шизофренией, синдромом ослабленного психоза и расстройством аутистического спектра, биполярным расстройством, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, лобно-височной деменцией (болезнью Пика), деменций с тельцами Леви, сосудистой деменцией, постинсультной деменцией и болезнью Крейтцфельда-Якоба.

(5) Другие связанные с D2 расстройства

Некоторые неврологические и психиатрические лекарственные препараты известны как такие, которые действуют как антагонисты D2, включая атипичные антипсихотики (например, арипипразол, клозапин, оланзапин и zipразидон), домперидон, этиклоприд, фаллиприд, десметоксифаллиприд, десметоксифаллип, L-741, 626, раклоприд, гидроксизин, итоприд, SV 293, типичные антипсихотики, йохимибин, амисульприд и UH-232. Поскольку агонисты GPR52 должны функционально напоминать антагонисты D2, агонисты GPR52, описанные в данном документе, полезны для лечения расстройств, подвергающихся лечению

антагонистами D2, включая, но не ограничиваясь такими, как психотические расстройства, отстраненность, тревожность, тревожность/напряжение, связанные с психоневрозом, острая мания, возбуждение, мания при биполярном расстройстве, дистимия, тошнота, рвота, желудочно-кишечные заболевания, диспепсия и зависимость (например, зависимость от кокаина, зависимость от амфетамина и т.п.).

Таким образом считают, что агонисты GPR52 являются перспективными кандидатами для лечения заболеваний центральной нервной системы.

Соединения, модулирующие GPR52, уже были описаны в WO2009/157196; WO2009/107391, WO2011/078360, WO2011/093352, WO2011/145735, WO2012/020738, а также WO2016/176571.

Задача изобретения

В настоящее время было обнаружено, что соединения настоящего изобретения в соответствии с общей формулой (I) являются эффективными агонистами GPR52.

В дополнение к агонистическим свойствам по отношению к GPR52 и другим свойствам, таким, как ингибирование канала hERG от низкой до умеренной степени, соединения настоящего изобретения также являются особенно полезными как лекарственные средства, поскольку они метаболизируются в процессе опосредованного альдегидоксидазой метаболизма, что способствует диверсифицированному общему метаболизму и впоследствии приводит к снижению риска фармакокинетического взаимодействия между лекарственными средствами через ферменты цитохрома P450.

Термин «взаимодействие между лекарственными средствами» означает влияние одного препарата на другой, обычно возникающее в случае, когда препарат влияет на функцию или экспрессию метаболического фермента или транспортера. Наиболее серьезными фармакокинетическими взаимодействиями являются те, при которых второй препарат изменяет клиренс первого. Примером ингибирования метаболизма одного лекарственного средства другим вводимым совместно препаратом будет увеличение концентрации в плазме крови первого препарата, что может привести к клинически значимому усилению терапевтического ответа или повышению токсичности.

Ферменты цитохрома P450 (CYP) считаются основной семьей ферментов, способных катализировать окислительную биотрансформацию (фаза 1 метаболизма) большинства лекарственных средств и других липофильных ксенобиотиков (*Zanger UM, Schwab M. (2013) Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther. Apr; 138(1): 103-41*), в то время как опосредуемый альдегидоксидазой метаболизм для лекарственных средств, продающихся на рынке, на сегодняшний день остается дефицитным (*Scerny, MA. (2016) Prevalence of Non-Cytochrome P450-Mediated Metabolism in Food and Drug Administration-Approved Oral and Intravenous Drugs: 2006–2015. Drug Metab. Dispos. 44(8), 1246-1252*).

В этой связи желательно распространить метаболизм лекарственного средства на метаболические пути, не связанные с CYP, например, метаболизм, опосредованный альдегидоксидазой, чтобы уменьшить риск неблагоприятного взаимодействия лекарственных средств с гораздо более распространенными препаратами, взаимодействующими с CYP.

В клинической психиатрии комбинированная фармакотерапия обычно используется для лечения пациентов с сопутствующими психиатрическими или физическими заболеваниями, для контроля побочных эффектов препарата или для усиления эффекта лекарственных средств. Однако указанные подходы к полипрагмазии включают в себя высокий риск опосредованного CYP взаимодействия между лекарственными средствами. Таким образом, использование препаратов с низким потенциалом лекарственного взаимодействия является желательным, особенно для пациентов пожилого возраста, которые, скорее всего, будут принимать одновременно несколько лекарственных препаратов (*Spina E, de Leon, J. (2007) Metabolic Drug Interactions with Newer Antipsychotics: A Comparative Review. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 100, 4-22*).

Таким образом, весьма предпочтительным является использование дополнительного, независимого от CYP окислительного метаболического пути, то есть, такого с участием альдегидоксидазы, что приводит к более диверсифицированному метаболизму и, как следствие, к снижению риска взаимодействия между лекарственными средствами.

В дополнение к их агонистическому свойству в отношении GPR52 соединения в соответствии с настоящим изобретением метаболизируются с помощью окислительной биотрансформации, опосредованной альдегидоксидазой, что составляет значительную часть их общего окислительного метаболизма. Таким образом, соединения в соответствии с настоящим изобретением являются более приемлемыми для терапии человека.

Ингибирование канала hERG и последующая задержка сердечной реполяризации связана с повышенным риском специфической полиморфной желудочковой тахикардии, пируэтной тахикардии желудочков, как установлено Sanguinetti и др. (1995, Cell, 81(2): 299-307) и последующими подтверждениями. Чтобы минимизировать этот риск, скрининг ингибирования канала hERG в системе *in vitro* при использовании гетерологической экспрессии канала hERG является общепринятой практикой и важной частью дальнейшего доклинического профилирования, как рекомендовано директивой ICH S 7 B (International Conference on Harmonization (2005): ICH Topic S7 B; The nonclinical Evaluation of the Potential for delayed Ventricular Repolarization (QT Interval Prolongation) by Human Pharmaceuticals). Таким образом, низкое ингибирование или взаимодействие канала hERG, как показано при использовании соединений в соответствии с настоящим изобретением, является весьма предпочтительным. Следовательно, соединения настоящего изобретения являются более приемлемыми для лечения человека.

В соответствии с этим один аспект настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их фармацевтически приемлемым солям в качестве агонистов GPR52.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их фармацевтически приемлемым солям в качестве агонистов GPR52 с более диверсифицированным метаболизмом, включая метаболические пути, независимые от фермента CYP, и соответственно, сниженным риском опосредованных CYP взаимодействий между лекарственными средствами.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их фармацевтически приемлемым солям в качестве агонистов GPR52 с более диверсифицированным метаболизмом, включая метаболические пути, независимые от фермента CYP, и соответственно, со сниженным риском

опосредованных СYP взаимодействий между лекарственными средствами и имеющими низкое - умеренное ингибирование канала hERG.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим, по крайней мере, одно соединение в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемые соли, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Дальнейший аспект настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их фармацевтически приемлемым солям, или к фармацевтическим композициям, содержащим соединения в соответствии с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли, для применения в профилактике и/или лечении расстройств, связанных с недостаточной активностью GPR52.

Другой аспект изобретения относится к процессам производства соединений в соответствии с настоящим изобретением.

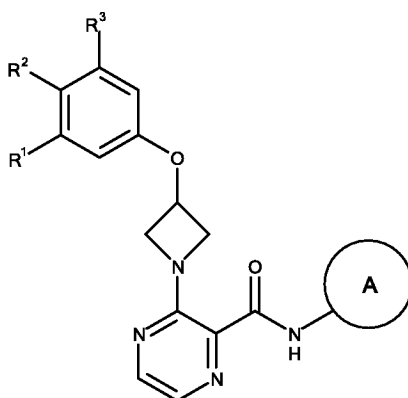
Дальнейший аспект настоящего изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их фармацевтически приемлемым солям, или фармацевтическим композициям, содержащим соединения в соответствии с формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли, для применения в профилактике и/или лечении заболеваний или состояний, на которые может влиять активация GPR52, таких, как шизофрения; положительные симптомы, связанные с шизофренией, шизоаффективными, шизофреноподобными и шизотипическими расстройствами, резистентной к лечению шизофренией, синдромом ослабленного психоза и расстройством аутистического спектра; усиление лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией; усиление антипсихотических средств для улучшения лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией, или для снижения дозы, а следовательно, и побочных эффектов антипсихотических средств; негативных симптомов, связанных с шизофренией, шизоаффективными, шизофреноподобными и шизотипическими расстройствами, резистентной к лечению шизофренией, синдромом ослабленного психоза и расстройствами аутистического спектра; когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS), шизоаффективными, шизофреноподобными и шизотипическими расстройствами, резистентной к

лечению шизофренией, синдромом ослабленного психоза и расстройствами аутистического спектра; резистентной к лечению шизофрении; шизоаффективного расстройства; шизофреноподобного расстройства; шизотипического расстройства; медикаментозного психоза; биполярного расстройства; синдрома ослабленного психоза и нейропсихиатрических симптомов, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией; спектра аутистического расстройства; расстройства контроля за импульсами, вызванного агонистами рецептора D2; расстройств, связанных с азартными играми, вызванных агонистами рецепторов D2, синдрома Туретта; когнитивного дефицита, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией; депрессии; дефицита внимания с гиперактивностью; большого депрессивного расстройства; наркотической зависимости; тревожности; мании при биполярном расстройстве; острой мании; возбуждения; отстраненности; и лечения симптомов, связанных с гипофронтальностью (например, гипофронтальностью, ассоциированной со злоупотреблением наркотиками) и/или гиперкинетическими симптомами.

Другие цели настоящего изобретения будут очевидными для специалиста в данной области непосредственно из приведенных выше и ниже замечаний.

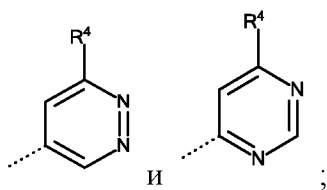
Подробное описание

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I).



(I)

где
A является выбранным из группы A^a, которая состоит из



R^1 является выбранным из группы R^{1a} , которая состоит из H- и F-;

R^2 является выбранным из группы R^{2a} , которая состоит из H- и F-;

R^3 является выбранным из группы R^{3a} , которая состоит из галогена, F_2HCO- , F_3CO- , F_2HC- и F_3C- ;

R^4 является выбранным из группы R^{4a} , которая состоит из H- и C_{1-3} -алкил-,

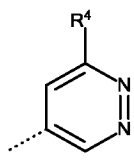
где упомянутая выше группа C_{1-3} -алкил- может быть необязательно замещенной от 1 до 5 заместителями, которые независимо выбраны из группы, которая состоит из фтора;

5 или их солей.

Если не указано иное, то группы, остатки и заместители, в частности, A, R^1 , R^2 , R^3 и R^4 определены так, как указано в настоящей заявке выше и ниже. Если остатки, заместители или группы встречаются в соединении несколько раз, то они могут иметь одинаковые или разные значения. Некоторые предпочтительные значения групп и заместителей соединений в соответствии с
10 настоящим изобретением будут приведены ниже.

В дополнительном воплощении настоящего изобретения

A является выбранным из группы A^b , которая состоит из



В дополнительном воплощении настоящего изобретения

R^3 является выбранным из группы R^{3b} , которая состоит из F-, Cl- и F_2HC -.

В дополнительном воплощении настоящего изобретения

R^3 является выбранным из группы R^{3c} , которая состоит из F-.

В дополнительном воплощении настоящего изобретения

R^4 является выбранным из группы R^{4b} , которая состоит из H-, C_{1-2} -алкил- и F_3C -.

В дополнительном воплощении настоящего изобретения

R^4 является выбранным из группы R^{4c} , которая состоит из C_{1-2} -алкил-

5 Каждый из A^x , R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} и R^{4x} представляет собой охарактеризованное индивидуальное воплощение для соответствующего заместителя, как описано выше. Таким образом, учитывая приведенные выше определения, отдельные варианты осуществления первого аспекта изобретения полностью характеризуются этим термином (A^x , R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} и R^{4x}), где каждому индексу x
10 предоставляется отдельный интервал от «a» до высшей буквы, приведенной выше. Все индивидуальные варианты воплощения, которые описываются термином в скобках с полной перестановкой индексов x со ссылкой на вышеприведенные определения, также включены в настоящее изобретение.

В приведенной ниже Таблице 1 показаны следующие варианты
15 осуществления изобретения от E-1 до E-18, которые считаются предпочтительными. Вариант осуществления E-18, представленный записями в последней строке Таблицы 1, является наиболее предпочтительным вариантом осуществления изобретения.

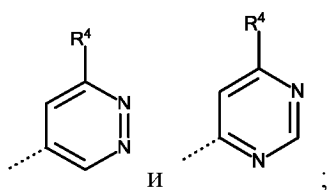
Таблица 1: Воплощения от E-1 до E-18 в соответствии с изобретением

	A^x	R^{1x}	R^{2x}	R^{3x}	R^{4x}
E-1	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}
E-2	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4b}
E-3	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4c}
E-4	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3b}	R^{4a}

	A^x	R^{1x}	R^{2x}	R^{3x}	R^{4x}
E-5	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3b}	R^{4b}
E-6	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3b}	R^{4c}
E-7	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3c}	R^{4a}
E-8	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3c}	R^{4b}
E-9	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3c}	R^{4c}
E-10	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4a}
E-11	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4b}
E-12	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4c}
E-13	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3b}	R^{4a}
E-14	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3b}	R^{4b}
E-15	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3b}	R^{4c}
E-16	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3c}	R^{4a}
E-17	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3c}	R^{4b}
E-18	A^b	R^{1a}	R^{2a}	R^{3c}	R^{4c}

В соответствии с этим, например, E-2 охватывает соединения формулы (I), где

A является выбранным из группы A^a , которая состоит из



R^1 является выбранным из группы R^{1a} , которая состоит из H- и F-;

R^2 является выбранным из группы R^{2a} , которая состоит из H- та F-;

5

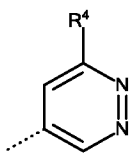
R^3 является выбранным из группы R^{3a} , которая состоит из галогена, F_2HCO- , F_3CO- , F_2HC- и F_3C- ;

R^4 является выбранным из группы R^{4b} , которая состоит из
H-, C_{1-2} -алкил- и F_3C -.

или их соли.

В соответствии с этим, например, E-10 охватывает соединения формулы (I),
где

A является выбранным из группы A^b , которая состоит из



R^1 является выбранным из группы R^{1a} , которая состоит из
H- и F-;

5

R^2 является выбранным из группы R^{2a} , которая состоит из
H- и F-;

R^3 является выбранным из группы R^{3a} , которая состоит из
галогена, F_2HCO -, F_3CO -, F_2HC - и F_3C -;

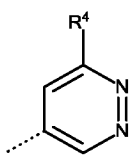
R^4 является выбранным из группы R^{4a} , которая состоит из
H- та C_{1-3} -алкил-, где упомянутая выше группа C_{1-3} -алкил- может быть
замещенной от 1 до 5 заместителями, которые являются независимо
выбранными из группы, которая состоит из фтора;

или их соли.

В соответствии с этим, например, E-18 охватывает соединения формулы (I),
где

10

A является выбранным из группы A^b , которая состоит из



R^1 является выбранным из группы R^{1a} , которая состоит из H- и F-;

R^2 является выбранным из группы R^{2a} , которая состоит из H- и F-;

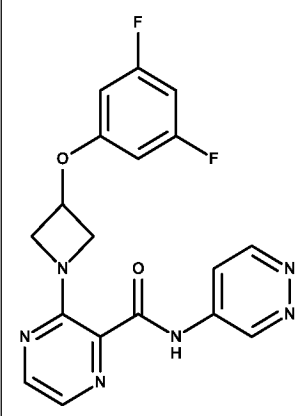
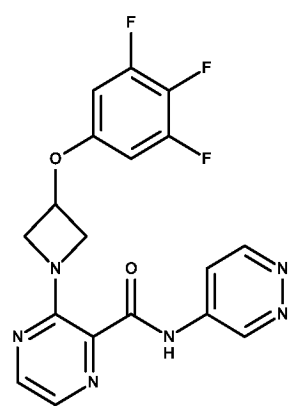
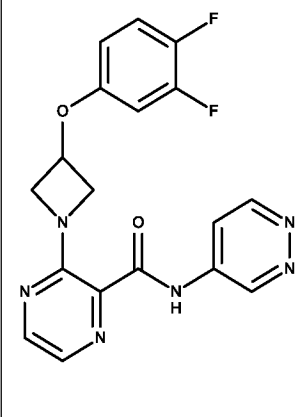
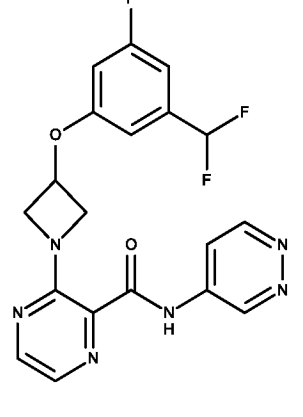
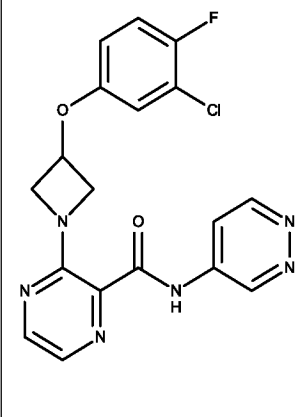
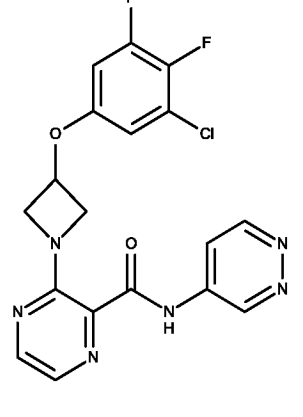
R^3 является выбранным из группы R^{3c} , которая состоит из F-

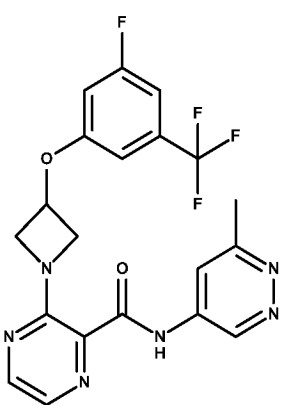
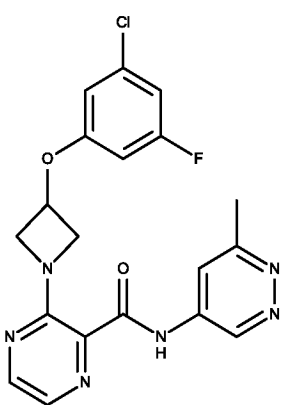
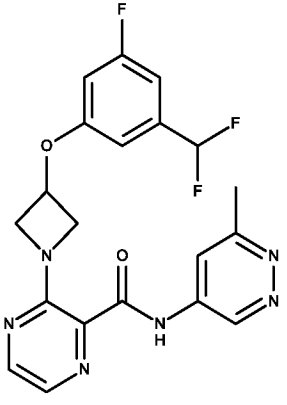
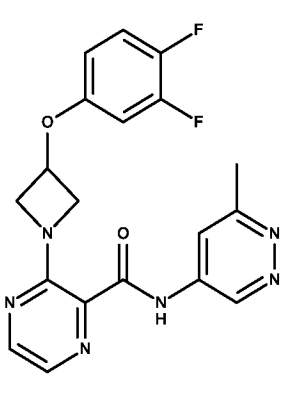
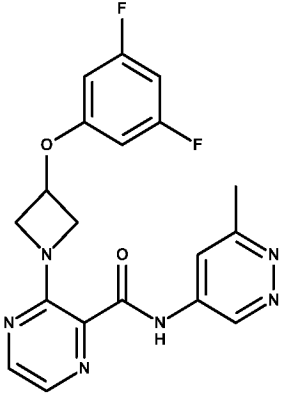
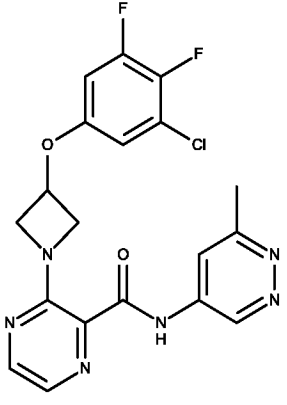
R^4 является выбранным из группы R^{4c} , которая состоит из C_{1-2} -алкил-

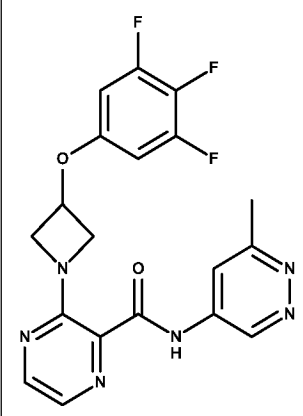
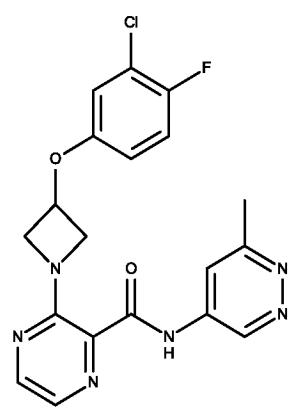
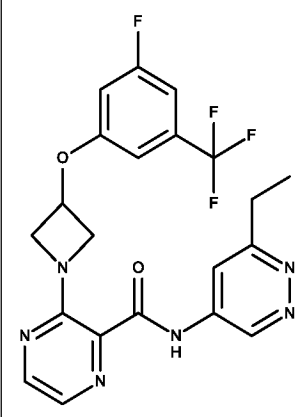
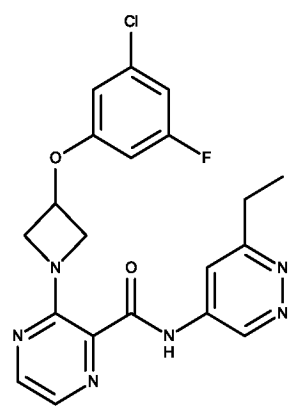
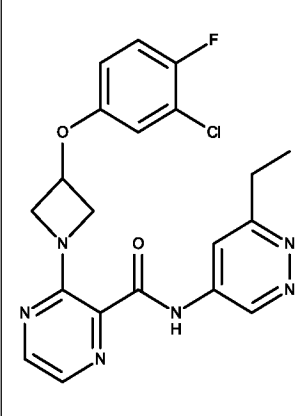
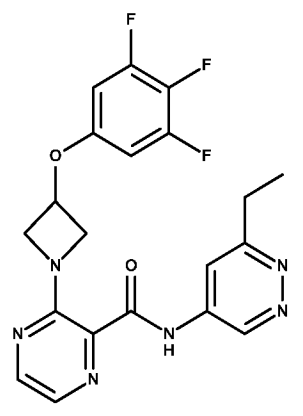
5 или их соли.

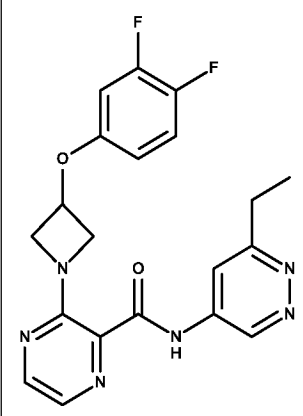
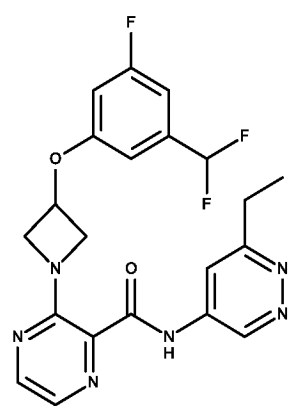
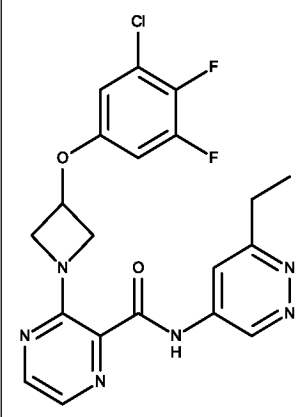
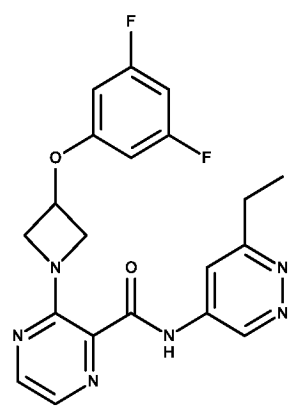
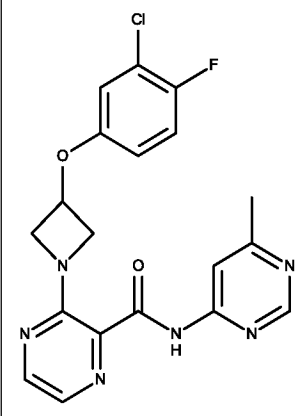
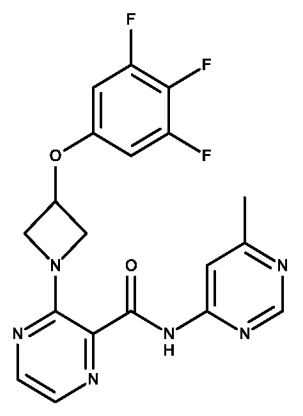
Также желательными являются следующие соединения, приведенные в Таблице 2:

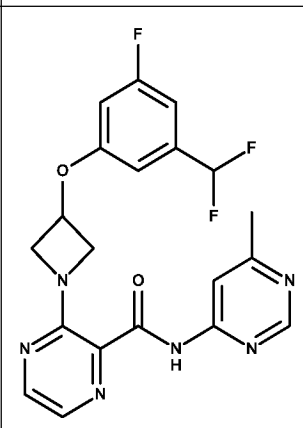
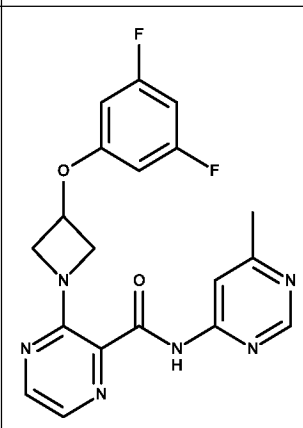
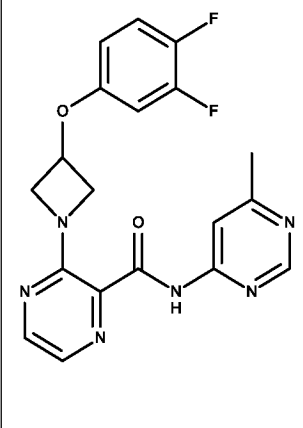
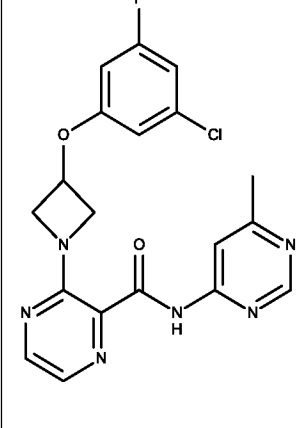
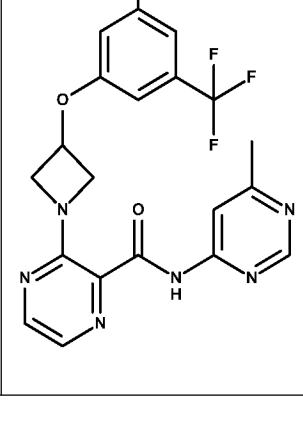
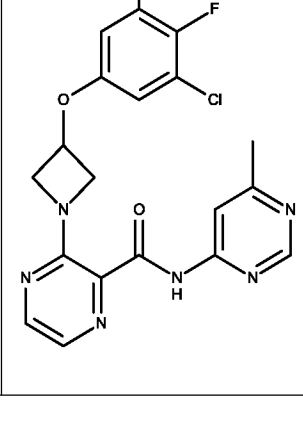
№	Структура	№	Структура
I		II	

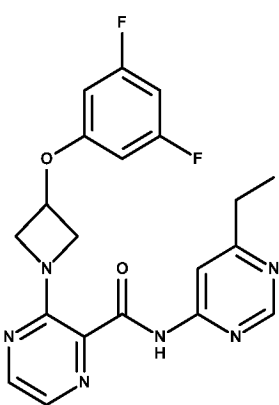
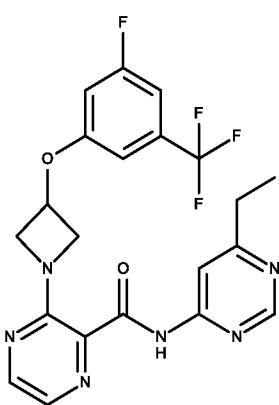
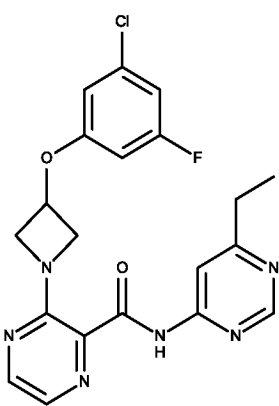
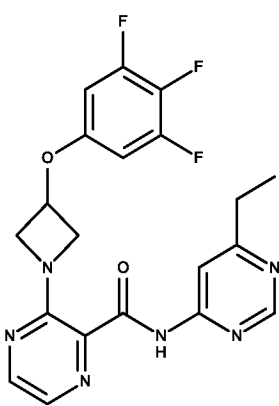
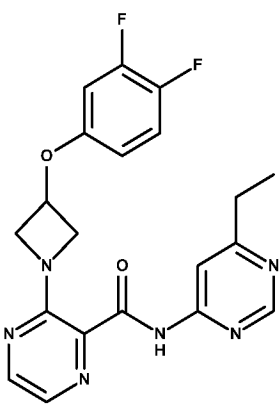
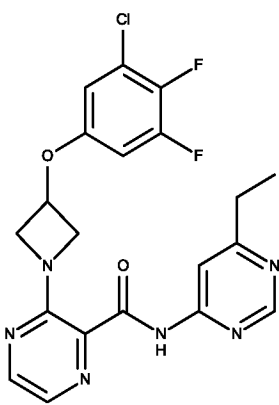
№	Структура	№	Структура
III		IV	
V		VI	
VII		VIII	

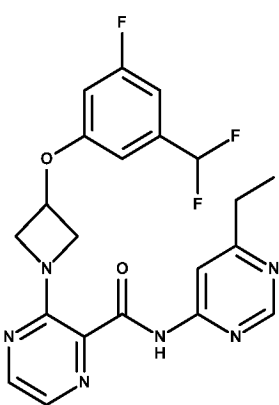
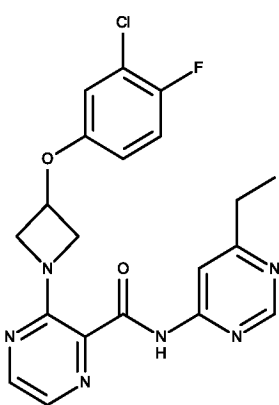
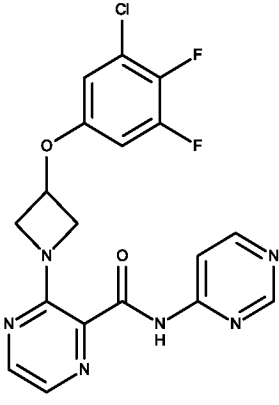
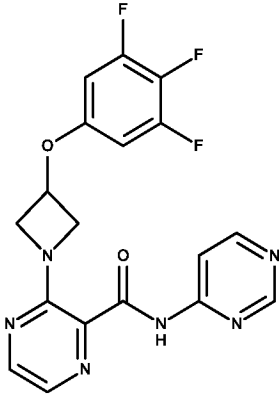
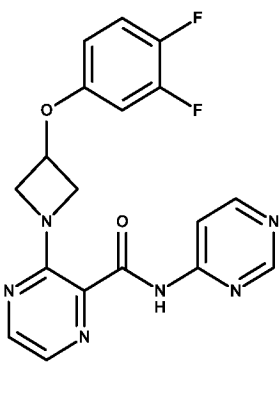
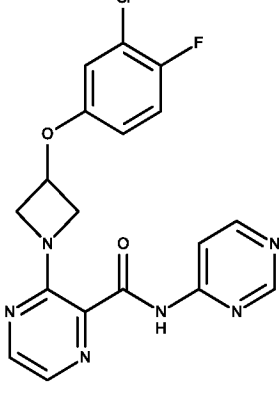
№	Структура	№	Структура
IX		X	
XI		XII	
XIII		XIV	

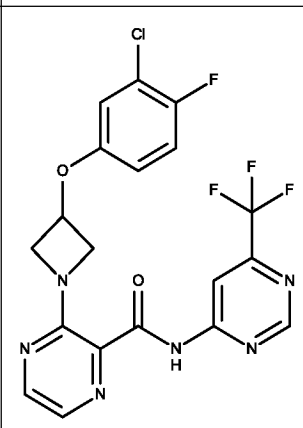
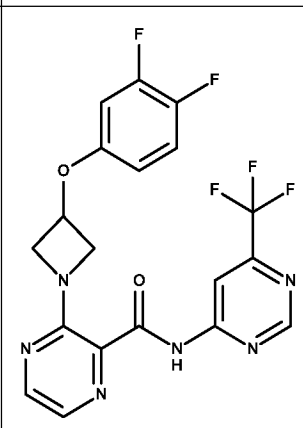
№	Структура	№	Структура
XV		XVI	
XVII		XVIII	
XIX		XX	

№	Структура	№	Структура
XXI		XXII	
XXIII		XXIV	
XXV		XXVI	

№	Структура	№	Структура
XXVII		XXVIII	
XXIX		XXX	
XXXI		XXXII	

№	Структура	№	Структура
XXXIII		XXXIV	
XXXV		XXXVI	
XXXVI I		XXXVIII	

№	Структура	№	Структура
XXXIX		XL	
XLI		XLII	
XLIII		XLIV	

№	Структура	№	Структура
XLV		XLVI	

Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения включает соединения, приведенные в Таблице 2, в форме их фармацевтически приемлемых солей.

5 В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с настоящим изобретением или их фармацевтически приемлемым солям для использования в качестве лекарственного средства.

Некоторые термины, используемые в настоящей заявке выше и ниже для описания соединений в соответствии с изобретением, далее будут определены более подробно.

Терминам, которые конкретно не определены в настоящей заявке, следует придавать такое значение, которое придал бы им специалист в данной области техники в свете раскрытия и контекста. Однако если не указано иное, то указанные ниже термины имеют указанные значения и соответствуют

15 приведенным ниже условиям, используемым в описании.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал, имеющий от 1 до 6 атомов углерода. В общем случае для групп, включающих две или более подгруппы, последняя названная

20 подгруппа представляет собой точку присоединения радикала, например, заместитель «арил-C₁₋₃-алкил-» означает арильную группу, связанную с группой C₁₋₃-алкил-, где последняя связана с основной молекулой или с группой, к которой присоединен заместитель.

В общем случае место присоединения данного остатка к другой группе должно быть переменным, т.е. любой функциональный атом, несущий атомы водорода, подлежащие замещению, в этом остатке может быть местом присоединения к присоединяемой группе, если не указано иное.

5 В случае, если соединение в соответствии с настоящим изобретением изображено в форме химического названия и в виде формулы, то в случае любого расхождения формула имеет преимущественную силу.

Пунктирная линия ----- используется в подформулах для обозначения связи или точки присоединения, которая связана с основной молекулой, остальной молекулой или заместителем, с которым она соединена, как определено в
10 настоящей заявке.

Фраза «фармацевтически приемлемый» используется в настоящем документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые в пределах обоснованного медицинского заключения пригодны для использования в контакте с тканями человека и
15 животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и такие, которые соответствуют разумному соотношению польза/риск.

Как используется в настоящей заявке, термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным описанных соединений, где соединение модифицируют путем образования его кислотных или основных солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются такими, как соли минеральных или органических кислот
20 основных остатков таких, как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков таких, как карбоновые кислоты; и подобные им.

Например, такие соли включают соли бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, этансульфоновой кислоты, фумаровой кислоты, гентизиновой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, малеиновой кислоты, яблочной кислоты, малоновой кислоты,
30 миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, фосфорной кислоты, салициловой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты и винной кислоты.

Дополнительные фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами аммония, L-аргинина, кальция, 2,2'-иминобисетанола,

L-лизина, магния, N-метил-D-глюкамина, калия, натрия и трис(гидроксиметил)-аминометана.

Фармацевтически приемлемые соли настоящего изобретения могут быть синтезированы из исходного соединения, содержащего основной или кислотный фрагмент, обычными химическими методами. Как правило, такие соли можно получить путем взаимодействия свободных кислотных или основных форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или органическом растворителе таком, как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или в их смесях.

Соли кислот, отличных от упомянутых выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений в соответствии с настоящим изобретением (например, трифторацетатные соли), также составляют часть настоящего изобретения.

Термин «замещенный», который используется в настоящей заявке, означает, что любой один или более атомов водорода на указанном атоме/группе заменен выбором из указанной группы, при условии, что указанное число приемлемой валентности атома не превышено и что замещение приводит к получению стабильного соединения.

Термин галоген означает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и иод (I).

Термин «C_{1-n}-алкил», где n представляет собой целое число от 2 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1-n атомами C. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Многие термины, которые приведены выше, могут использоваться неоднократно при определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из приведенных выше значений, независимо друг от друга. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с помощью принципиально известных методов синтеза. Предпочтительно соединения

получают следующими способами в соответствии с изобретением, которые описаны более подробно ниже.

Получение

5 Следующие схемы в общем виде иллюстрируют, как получать соединения в соответствии с настоящим изобретением в качестве примера. Сокращенные названия заместителей могут быть такими, как определено выше, если иное не определено в контексте схем.

Общие способы синтеза

10 Изобретение также обеспечивает способ получения соединений формулы (I). Если не указано иное, то R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , кольцо А в приведенных ниже формулах будут иметь значение, как определено для формулы (I) в подробном описании изобретения выше.

15 Оптимальные условия реакции и время реакции могут отличаться в зависимости от используемых реагентов. Если не указано иное, то растворители, температуры, давление и другие условия реакции могут быть легко выбраны специалистом в данной области техники. Конкретные процедуры приведены в разделе «Примеры синтеза». Как правило, течение реакции можно контролировать с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ), жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ЖХ-МС), если это необходимо, и
20 промежуточные продукты и продукты реакции можно очистить при использовании хроматографии и/или путем перекристаллизации.

Примеры, приведенные ниже, являются иллюстративными, и, как это признается специалистом в данной области техники, конкретные реагенты или условия могут быть модифицированы по необходимости для отдельных
25 соединений без лишних экспериментов. Исходные материалы и промежуточные продукты, используемые в нижеприведенных способах, являются либо коммерчески доступными, либо их легко можно получить из коммерчески доступных материалов специалистами в данной области.

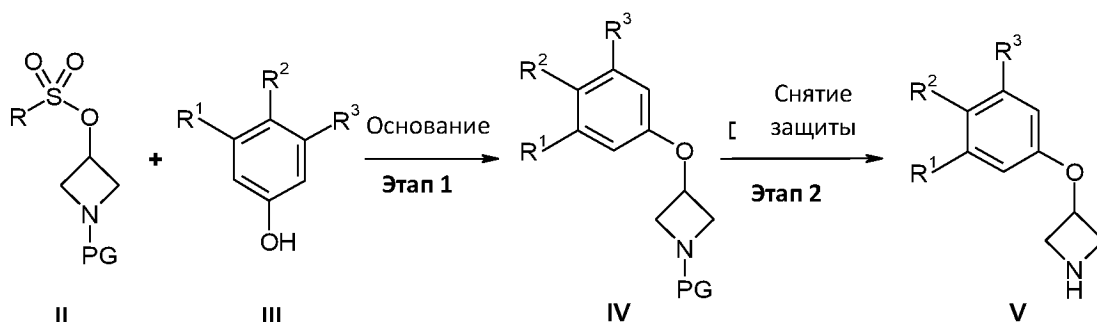


Схема 1

Схема 1 иллюстрирует синтез аминов (V) в качестве промежуточных
 продуктов для синтеза соединений (I). На первом этапе соответствующим
 5 образцом защищенный (PG является защитной группой, например, такой как
 CO₂tBu, CO₂Bn) и соответствующим образом активированный
 (сульфонилэфирным заместителем R, например, метилом, CF₃ или толилом)
 азетидин (II) взаимодействует с фенолом (III) при использовании
 соответствующего растворителя, такого как диметилацетамид,
 10 диметилформамид, N-метилпирролидинон, ацетонитрил, ДМСО, дихлорметан,
 толуол или подобные им, и соответствующего основания, такого как карбонат
 цезия, карбонат калия, *трет*-бутоксид калия, гидроксид натрия, N-
 этилдиизопропиламин, пиридин или подобные им, с образованием 3-
 феноксиазетидинов (IV). С этих промежуточных соединений снимают защиту на
 15 втором этапе с образованием аминов (V). Снятие защиты может быть достигнуто
 путем использования минеральной кислоты, например соляной кислоты, на
 промежуточных продуктах, защищенных ВОС (IV), или путем каталитического
 гидрирования при использовании катализатора, такого как палладий на
 древесном угле, в атмосфере водорода на промежуточных продуктах,
 20 защищенных бензилоксикарбонилем (IV). Дополнительные реакции снятия
 защиты описаны в «Protective Groups in Organic Synthesis», 3-е изд., T.W. Greene
 и P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999). В зависимости от условий реакции и
 обработки амины могут быть получены в виде солей.

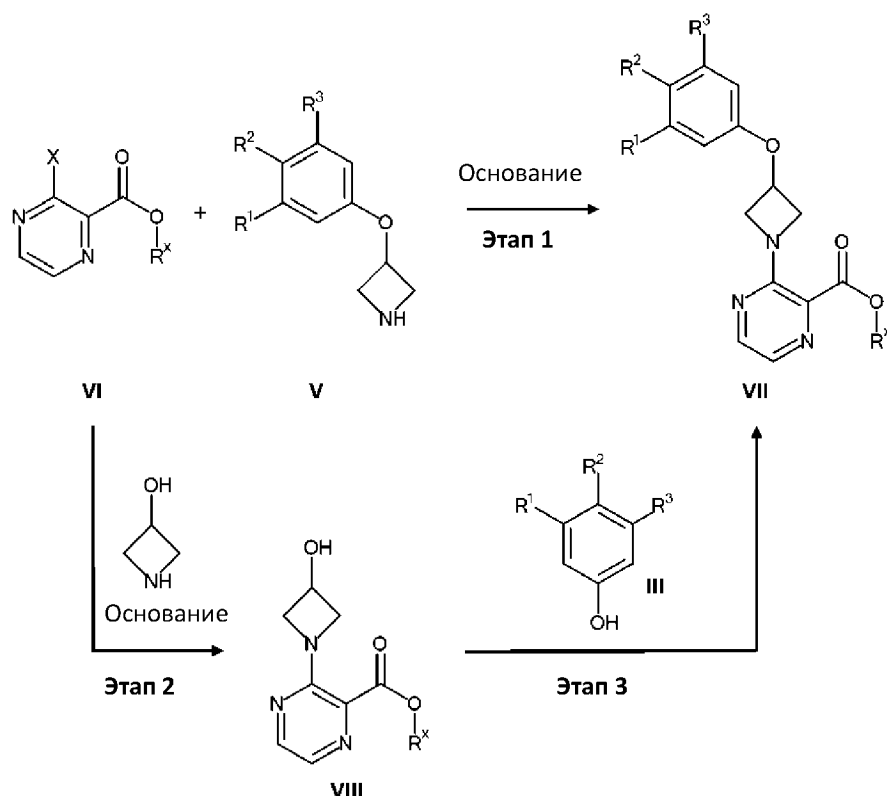


Схема 2

Как показано на Схеме 2, взаимодействие амина формулы (V) с галогеновым эфиром (VI) ($X = \text{галогенид}$, $R^x = \text{алкил}$) в реакции нуклеофильного ароматического замещения (Этап 1) в подходящем растворителе таком, как диоксан, ТГФ, ДМА или ДМФ и в присутствии соответствующего основания, такого как *трет*-бутоксид калия или NaH, дает сложноэфирные соединения формулы (VII). Кроме того, для образования соединений (VII) можно использовать условия перекрестного связывания типа Бухвальда-Хартвига. Например, соединения (IV) ($X = \text{Cl, Br, I}$, $R^x = \text{алкил}$) могут взаимодействовать с аминами (V) в подходящем растворителе, таком как толуол, в присутствии соответствующего катализатора, такого как ацетат палладия(II), и подходящего лиганда такого, как бутил-ди-1-адамантил-фосфин, и соответствующего основания такого, как карбонат цезия, для получения соединений общей формулы (VII).

Альтернативно, сложный эфир галогена (VI) может взаимодействовать с гидроксиазетидином в реакции нуклеофильного ароматического замещения в соответствующем растворителе, таком как ДМА или подобном ему, и в присутствии соответствующего основания такого, как триэтиламин, с образованием спиртов общей формулы (VIII). На следующем этапе спирты

(VIII) можно превращать в соединение фенилового эфира формулы (VII) с помощью метода «Mitsunobu» (см. для примера *Tet. Lett.* 1994, 35, 2819 или *Synlett* 2005, 18, 2808): триалкил- или триарил (такой, как трибутилфосфин или трифенилфосфин) или аналоги на твердом носителе такие, как связанный полимером трифенилфосфин, и соответствующий диалкил азидкарбоксилат (например, ДИАД, ДЭАД), добавляют к соединению общей формулы (VIII) в присутствии соответствующего фенола (III) в соответствующем растворителе (например, ТГФ или толуоле) для получения арилового эфира общей формулы (VII).

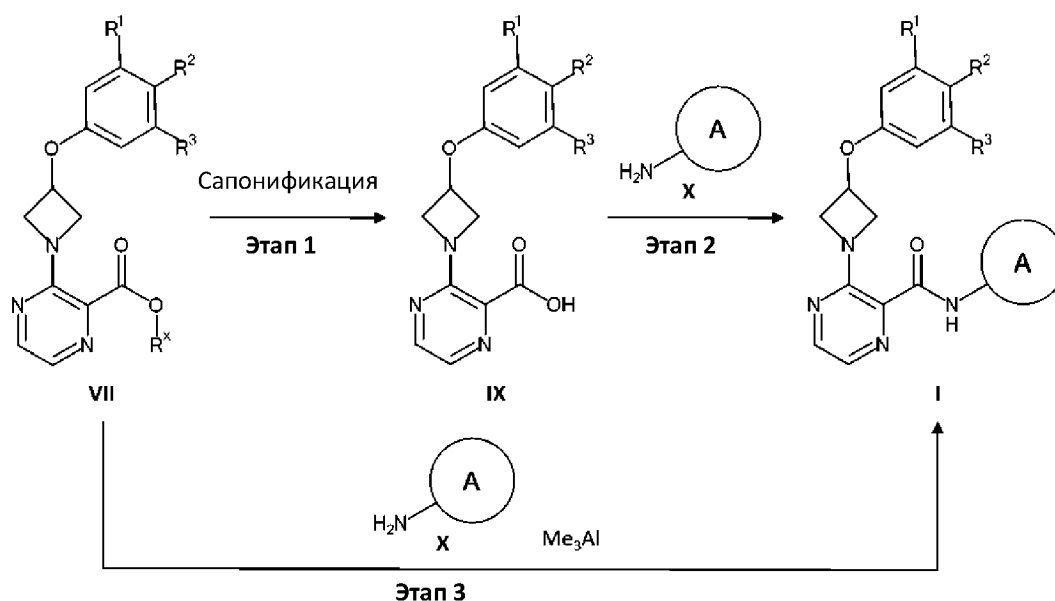


Схема 3

Получение соединений общей формулы (I) проиллюстрировано на Схеме 3. На первом этапе эфиры карбоновой кислоты (VII) можно подвергать гидролизу при использовании соответствующего гидроксидного основания (например, гидроксида лития, гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида бария или подобных им) в смесях растворитель/вода таких, как ацетон/вода, 1,4-диоксан/вода, ТГФ/вода, с образованием соответствующих карбоновых кислот (IX) при подкислении.

Реакции пептидного связывания, известные специалистам в данной области (см., например, M. Bodanszky, 1984, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag), можно применить для взаимодействия амина формулы (X) с карбоновой кислотой (IX), чтобы получить соединение общей формулы (I). Например, амин (X) и карбоновая кислота (IX) в соответствующем растворителе

таким, как ацетонитрил, *n*-метилпирролидон, ДМА или ДМФ, в присутствии соответствующего основания такого, как диизопропилэтиламин или 1-метилимидазол, обеспечивают получение соединения формулы (I) после обработки с помощью связующего агента 2-хлор-4,5-дигидро-1,3-диметил-1H-имидазолия гексафторфосфата (CIP), реактива Мукайяма, хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (TCFH) или 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфата (HATU).

Альтернативно, карбоновая кислота (IX) в подходящем растворителе таком, как ДХМ, ДМФ или толуол, после обработки 1-хлор-N,N-2-триметилпропениламин, тионилхлоридом или оксалилхлоридом дает промежуточный хлорангидрид кислоты, который затем обрабатывают амином формулы (X) в подходящем растворителе таком, как ДХМ, ТГФ или ДМФ, в присутствии соответствующего основания такого, как триэтилалюминий, для получения соединения формулы (I).

Альтернативно, амины (X), предварительно активированные триметилалюминием, могут взаимодействовать непосредственно с эфирами карбоновой кислоты (VII) в подходящем растворителе, таком как ДХМ, дихлорэтан, ТГФ или толуол, с образованием амидов общей формулы (I).

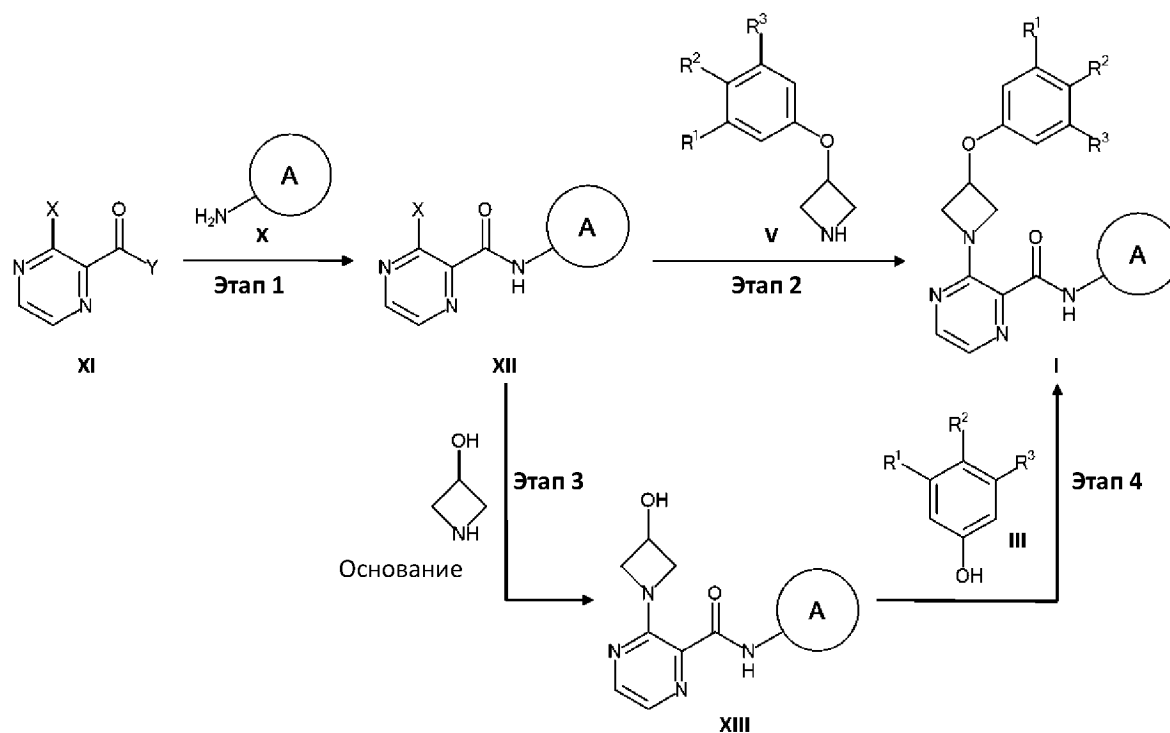


Схема 4

Альтернативно, соединение общей формулы (I) можно синтезировать, как показано на Схеме 4: реакции пептидного сообщения, известные специалисту в данной области техники (см., например, M. Bodanszky, 1984, The Practice of Peptide Synthesis, Springer-Verlag), можно применить на первом этапе для взаимодействия амина формулы (X) с карбоновой кислотой (XI) (X = галогенид, Y = OH) с образованием галогенамида общей формулы (XII) (X = галогенид). Например, амин (X) и карбоновая кислота (XI) (X = галогенид, Y = OH) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, *n*-метилпирролидон, ДМА или ДМФ, в присутствии соответствующего основания, такого как ДИПЭА или 1-метилимидазол, обеспечивают получение галогенамида общей формулы (XII) (X = галогенид) после обработки с помощью связующего агента 2-хлор-4,5-дигидро-1,3-диметил-1H-имидазолия гексафторфосфата (CIP), реактива Мукайяма, хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (TCFH) или 1-[бис (диметиламино)метилена]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфата (HATU). Альтернативно, карбоновая кислота (XI) (X = галогенид, Y = OH) в подходящем растворителе, таком как ДХМ, ДМФ или толуол, после обработки 1-хлор-N,N-2-триметилпропениламином, тионилхлоридом или оксалилхлоридом дает промежуточный хлорангидрид кислоты (XI) (Y = Cl), который затем обрабатывают амином формулы (X) в подходящем растворителе, таком как ДХМ, ТГФ или ДМФ, в присутствии соответствующего основания, такого как ТЕА, для получения галогенамида общей формулы (XII) (X = галогенид). Альтернативно, амины (X), предварительно активированные триметилалюминием, могут взаимодействовать непосредственно с эфирами карбоновой кислоты (XI) (X = галогенид, Y = алкилокси) в подходящем растворителе, таком, как ДХМ, дихлорэтан, ТГФ или толуол, с образованием галогенамидов общей формулы (XII) (X = галогенид).

На втором этапе амин формулы (V) реагирует с галогенамидом (XII) (X = галогенид) в реакции нуклеофильного ароматического замещения в подходящем растворителе, таком как 2-пропанол, диоксан, ТГФ, *n*-метил-2-пирролидон, ДМА, ДМФ или смеси толуол/вода и в присутствии соответствующего основания, такого как *трет*-бутоксид калия, NaH, карбонат калия, пиридин, триэтиламин или N-этил-диизопропиламин, образуя соединения общей формулы (I). Кроме того, для образования конечных соединений (I) можно использовать

условия перекрестного связывания типа Бухвальда-Хартвига. Например, соединения (XII) ($X=Cl, Br, I$) могут взаимодействовать с аминами (V) в соответствующем растворителе, таком как толуол, в присутствии соответствующего катализатора, такого как ацетат палладия(II), и соответствующего лиганда, такого как бутил-ди-1-адамантил-фосфин и соответствующего основания такого, как карбонат цезия, для получения соединений общей формулы (I).

Альтернативно, галогенамид (XII) может взаимодействовать с гидроксиазетидином в реакции нуклеофильного ароматического замещения в подходящем растворителе, таком как ДМА или подобном ему, и в присутствии соответствующего основания такого, как триэтиламин, с образованием спиртов общей формулы (XIII). На следующем этапе спирты (XIII) можно превращать в соединение общей формулы (I) с помощью метода «Mitsunobu» (см. для примера *Tet. Lett.* 1994, 35, 2819 или *Synlett* 2005, 18, 2808): триалкил или триарил фосфин (такой, как трибутилфосфин или трифенилфосфин) или аналоги на твердом носителе такие, как связанный полимером трифенилфосфин и соответствующий диалкил азадикарбоксилат (например, ДИАД, ДЭАД) добавляют к соединению общей формулы (XIII) в присутствии соответствующего фенола (III) в подходящем растворителе (например, ТГФ или толуол) для получения соединений общей формулы (I).

Биологические примеры

Анализ методом гомогенной флуоресценции с разрешением во времени (HTRF) для непосредственного измерения цАМФ

Анализы методом гомогенной флуоресценции с разрешением во времени (HTRF) на основе цАМФ (циклический аденозин монофосфат) были проведены при использовании коммерчески доступных наборов для анализа в соответствии с инструкциям производителей (набор для анализа cAMP Dynamic 2; #62AM4PEJ, Cisbio Bioassays, Bed MA). Аликвоту клеток CHO-K1, стабильно экспрессирующих рекомбинантный человеческий GPR52, размораживали и ресуспендировали в клеточном буфере (1 x ФСБР (фосфатно-солевой буферный раствор) без Ca^{2+}/Mg^{2+}) с плотностью 4×10^5 клеток на мл. Тестируемые соединения растворяли в ДМСО для получения 10 мМ исходных растворов и последовательно разводили в ДМСО, используя 6-кратное разведение для

получения 8-точечных кривых доза-ответ. Эти серийно разбавленные образцы затем разводили 1:50 в сложном буфере для разведения (1 x ФСБР (без $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$), содержащем 0,5 mM ИБМК (изобутилметилксантин), 0,1% БСА (бычий сывороточный альбумин), чтобы получить 4-кратный маточный раствор.

5 Разбавленные соединения переносили (5 мкл на лунку) в двух повторностях в 384-луночный планшет для анализа (Optiplate #6007290, PerkinElmer, Waltham, MA). Как положительный (эталонное соединение), так и отрицательный (нестимулированный носитель) контроль, были включены в каждый анализ в колонке 23. Суспензию клеток последовательно распределяли в 384-луночные

10 планшеты для анализа по 15 мкл на лунку (6000 клеток) так, что соединение было разведено до 1x. Колонка 24 на планшетах не содержала клеток и была зарезервирована для стандартной кривой цАМФ. После часа инкубации при комнатной температуре в каждую лунку добавляли 10 мкл реагента цАМФ D2, а затем 10 мкл криптанного реагента (предоставляется в наборе Cisbio). Затем

15 планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение одного часа перед считыванием. Данные измерения флуоресценции с разрешением во времени собирали на устройстве для считывания планшетов EnVision® HTRF (PerkinElmer, Waltham, MA). Подсчеты с устройства для считывания планшетов подгоняли к стандартной кривой цАМФ, включенной в каждый планшет, чтобы

20 определить количество цАМФ в каждой тестовой лунке. % от контроля рассчитывали на основе положительного контроля, установленного на 200%, и отрицательного контроля, установленного на 100%. Кривые дозы были созданы на основе данных относительно цАМФ и проанализированы с помощью нелинейной программы подгонки кривой наименьших квадратов для получения

25 значений EC_{50} . Средние значения EC_{50} приведены в Таблице 3.

Таблица 3: Активность примеров, сформированных в экспериментальной части, на основе указанного выше анализа гомогенной флуоресценции с разрешением во времени

Пример	GPR52 EC_{50} [мкМ]	Пример	GPR52 EC_{50} [мкМ]	Пример	GPR52 EC_{50} [мкМ]	Пример	GPR52 EC_{50} [мкМ]
1	0,009	2	0,009	3	0,019	4	0,005
5	0,010	6	0,006	7	0,010	8	0,004
9	0,014	10	0,004	11	0,006	12	0,003
13	0,009	14	0,004	15	0,005	16	0,004

Пример	GPR52 EC ₅₀ [мкМ]	Пример	GPR52 EC ₅₀ [мкМ]	Пример	GPR52 EC ₅₀ [мкМ]	Пример	GPR52 EC ₅₀ [мкМ]
17	0,011	18	0,006	19	0,004	20	0,005
21	0,002	22	0,007	23	0,006	24	0,006
25	0,004	26	0,006	27	0,011	28	0,012
29	0,005	30	0,008	31	0,017	32	0,008
33	0,010	34	0,030	35	0,008	36	0,006
37	0,003	38	0,009	39	0,012	40	0,005
41	0,012	42	0,023	43	0,045	44	0,037
45	0,014	46	0,007				

In vitro определение профилей метаболитов

In vitro определение профиля метаболитов для оценки участия альдегидоксидазы в дополнение к метаболическим путям, опосредованным CYP, основано на полуколичественном анализе образования насыщенных кислородом метаболитов в первичных гепатоцитах человека и снижении их образования в присутствии специфического ингибитора альдегидоксидазы гидралазина. Если соответствующие метаболиты, которые способны к ингибированию гидралазином, также образуются при инкубации в цитозоле печени человека при отсутствии каких-либо кофакторов, то участие альдегидоксидазы в метаболизме соответствующего соединения считается возможным. Участие альдегидоксидазы в метаболической трансформации исследуемого соединения изучалось при использовании первичных гепатоцитов человека в суспензии в присутствии или при отсутствии специфического ингибитора альдегидоксидазы гидралазина. После восстановления после криоконсервации человеческие гепатоциты инкубировали в модифицированной Дюльбекко среде Игла с добавлением 3,5 мкг глюкогона/500 мл, 2,5 мг инсулина/500 мл и 3,75 мг гидрокортизона /500 мл, содержащей 5% сыворотки человека.

После предварительной 30-минутной инкубации в термостате для культур клеток (37°C, 10% CO₂) с 50 мкМ гидралазина или без него, раствор исследуемого соединения добавляли в суспензию гепатоцитов для получения конечной концентрации клеток от 1,0*10⁶ до 4,0 *10⁶ клеток/мл (в зависимости от скорости метаболического обмена соединения, который наблюдали при использовании первичных гепатоцитов человека), заключительная концентрация

исследуемого соединения составляла 1 мкМ, а заключительная концентрация ДМСО составляла 0,05%.

Клетки инкубировали в течение шести часов (термостат, горизонтальный шюттель-аппарат), и образцы извлекали из процесса инкубации через 0, 0,5, 1, 2, 4 или 6 часов, в зависимости от скорости метаболического обмена. Реакцию в образцах останавливали при использовании ацетонитрила и осаждали центрифугированием. Супернатант переносили в планшет на 96 лунок, выпаривали под азотом и ресуспендировали перед биоанализом с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения для идентификации возможных метаболитов.

Вовлеченность альдегидоксидазы в метаболических превращения исследуемого соединения подтверждали при 37°C при использовании объединенных фракций цитозоля печени человека. Инкубации, проводившиеся при конечном инкубационном объеме 60 мкл на момент времени, состояли из фосфатного буфера (100 мМ, pH 7,4), хлорида магния (5 мМ) и цитозоля печени человека (5 мг/мл). После короткого периода предварительной инкубации при 37°C реакции инициировали путем добавления исследуемого соединения, что приводило к получению заключительной концентрации 10 мкМ. Через 0 и 60 мин. инкубацию прекращали путем переноса аликвоты в органический растворитель с последующим центрифугированием (10000 g, 5 мин.). Полученный супернатант использовали для биоанализа методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией высокого разрешения для идентификации предполагаемых метаболитов.

Таблица 4: *In vitro* профиль метаболита альдегидоксидазы (АО) для примеров данного изобретения.

Пример	% исходного материала, связанного с наркотиками [%]	Основные метаболиты ¹ [% от общих окисленных метаболитов]	% ингибирования при использовании 50 мкМ гидралазина [% от необработанного контроля]	Образование при инкубации цитозоля печени человека ² [да/нет]	Вклад АО в оксидативный метаболизм [%]
4	94	m418(3): 41 m418(5): 12	22 20	да да	53
10	91	m430(6): 22	20	да	22
11	86	m446(6): 1 m446(7): 11	31 25	да да	28

Пример	% исходного материала, связанного с наркотиками [%]	Основные метаболиты ¹ [% от общих окисленных метаболитов]	% ингибирования при использовании 50 мкМ гидралазина [% от не-обработанного контроля]	Образование при инкубации цитозоля печени человека ² [да/нет]	Вклад АО в оксидативный метаболизм [%]
		m440(3): 16	26	нет ³	
12	93	m414(5): 56	31	да	56
13	15	m414(6): 15	23	да	15
14	94	m448(7): 22	22	да	22
15	71	m432(5): 71	23	да	71
21	80	m428(4): 67	48	да	67
29	96	m414(2): 36	52	да	36

¹ показаны только метаболиты, которые образуются при использовании альдегидоксидазы.

² «да»: метаболит образуется в присутствии цитозоля печени человека при отсутствии кофакторов, что свидетельствует об опосредованном альдегидоксидазой метаболизме, «нет»: метаболит не обнаружен в инкубациях цитозоля.

³ образование метаболита «m440(3)» Примера 11, вероятно, представляет собой двухэтапный механизм: окислительное дефторирование заместителя CF₂H является опосредованным цитохромом P450, а последующее окисление, вероятно, происходит за счет альдегидоксидазы. Таким образом, образование метаболита угнетается в присутствии гидралазина, но метаболит не образуется в цитозоле.

hERG (ген альфа-субъединицы калиевого канала человека) – изучение канала

Ингибирование канала соединений в соответствии с настоящим изобретением может быть проведено так, как описано ниже:

Клетки:

Клетки HEK293 (почка эмбриона человека) подвергали стабильной трансфекции кДНК hERG. Клетки, предназначенные для использования в экспериментах с патч-клампом (фиксация потенциала), культивировали без антибиотиков.

Пипетки и растворы:

Клетки подвергали суперфузии при использовании раствора, который содержит (мМ): NaCl (137), KCl (4,0), MgCl₂ (1,0), CaCl₂ (1,8), глюкозу (10), HEPES (10), доводили до значения pH7,4 с помощью NaOH. Патч-пипетки были
 5 изготовлены из боросиликатной стеклянной трубки при использовании пипетки и заполнения пипетки раствором, содержащим (мМ): K-аспартат (130), MgCl₂ (5,0), ЭГТК (этиленгликоль тетрауксусная кислота) (5,0), K₂АТФ (4,0), HEPES (10,0), доводили до значения pH7,4 с помощью KOH. Сопротивление микроэлектродов обычно находилось в диапазоне от 2 до 5 МОм.

Стимуляция и регистрация:

Мембранные токи регистрировали с помощью усилителя EPC-10 патч-кламп (HEKA Electronics, Lambrecht, FRG) и программного обеспечения PatchMaster (HEKA). Мембранные токи, опосредованные hERG, обычно регистрируются при 28°C с использованием конфигурации целой клетки по
 15 методике патч-кламп. Трансфицированные клетки HEK293 фиксировали при потенциале удерживания -60 мВ, а опосредованные hERG инактивирующие хвостовые токи вызывали с помощью шаблона импульса с фиксированными амплитудами (активация/инактивация: 40 мВ в течение 2000 мс; восстановление: 120 мВ в течение 2 мс; изменение до 2 мс; изменение до 2 мс; хвостовой ток деактивации: 40 мВ в течение 50 мс), повторяющимися с интервалом 15 с. В течение каждого межимпульсного интервала регистрировали 4 импульса, уменьшенные с коэффициентом 0,2 для процедуры вычитания утечки P/n. Rs компенсацию использовали до уровня, позволяющего производить регистрацию, избегая сигнала. Регистрировали некомпенсированный Rs, а также фактическую
 20 температуру и ток удержания.

Получение соединений и применение:

Концентрации исследуемого вещества последовательно применяли к каждой из разных исследуемых клеток. Стационарный уровень базового тока измеряли, по крайней мере, за 5 циклов перед нанесением первой концентрации
 30 изучаемого продукта. Исследуемое соединение растворяли в ДМСО, чтобы получить исходный раствор с 1000-кратной высокой заключительной концентрацией. Эту массу дополнительно разводили в ДМСО до исходных растворов, которые в 1000 раз превышали оставшиеся конечные концентрации.

Окончательные разведения во внеклеточном буфере были свежеприготовленными из исходных растворов с шагом разведения 1:1000 каждое перед началом экспериментов.

Анализ данных:

5 Пиковые амплитуды тока измеряли через 3 мс после повышения до +40 мВ. Для базовой линии и каждой концентрации пиковые токи трех последних разверток перед применением последующей концентрации усредняли. Остаточные токи (I/I_0) рассчитывали для каждой лунки как часть фактического среднего пикового тока и среднего базового пикового тока. Текущее
10 ингибирование выражали как $(1-I/I_0)*100\%$. Ингибирование тока для всех клеток представлено как среднее значение $\pm$ СО (стандартное отклонение). Если это возможно, то на основе среднего значения ингибирования тока оценивали данные IC50 на основе уравнения Хилла при использовании процедуры наименьших квадратов.

15 Учитывая их способность активировать GPR52, их низкое/умеренное ингибирование канала hERG и более диверсифицированный метаболизм с последующим снижением риска опосредованного цитохромом P450 взаимодействия между лекарственными средствами, можно сказать, что соединения общей формулы (I) в соответствии с изобретением или их
20 физиологически приемлемые соли являются приемлемыми для лечения и/или профилактического лечения всех тех заболеваний или состояний, на которые может влиять активация GPR52.

Таким образом, соединения в соответствии с изобретением, включая их физиологически приемлемые соли, являются, в частности, пригодными для
25 профилактики или лечения заболеваний, в частности, шизофрении; положительных симптомов, связанных с шизофренией; усиления лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией; усиления антипсихотических средств для улучшения лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией, или для снижения дозы и, таким образом, побочных
30 эффектов антипсихотических средств; отрицательных симптомов, связанных с шизофренией; когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS); резистентной к лечению шизофрении; шизоаффективного расстройства; шизофреновидного расстройства; шизотипического расстройства;

медикаментозного психоза; биполярного расстройства; синдрома ослабленного психоза и нервно-психических симптомов, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией; расстройства аутистического спектра (РАС); расстройства контроля над импульсами, вызванного агонистами рецептора D2; расстройств в связи с азартными играми, вызванных агонистами рецепторов D2; синдрома Туретта; когнитивного дефицита, связанного с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией; депрессии; дефицита внимания с гиперактивностью; большого депрессивного расстройства; наркотической зависимости; тревожности; мании при биполярном расстройстве; острой мании; возбуждения; отстраненности; и лечения симптомов, связанных с гипофронтальностью (например, гипофронтальностью, связанной со злоупотреблением наркотиками) и/или гиперкинетическими симптомами. Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением, в частности, пригодны как сопутствующее лекарственное средство вместе с назначаемыми нейрорептиками для лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией, что приводит не только к улучшению антипсихотической эффективности, но также может сочетаться со сниженными дозами нейрорептиков, чтобы уменьшить связанные с ними побочные эффекты, такие как увеличение веса, метаболический синдром, диабет, экстрапирамидные симптомы, гиперпролактинемия, резистентность к инсулину, гиперлипидемия, гипергликемия и поздняя дискинезия. В частности, повышение уровня пролактина в сыворотке крови является значительным побочным эффектом нейрорептиков, тогда как было продемонстрировано, что активаторы GPR52 снижают уровень пролактина в сыворотке крови, поэтому совместное применение агонистов GPR52 с нейрорептиками может нормализовать уровень пролактина в сыворотке крови, уменьшая, таким образом, эффекты, связанные с нейрорептиками.

Предпочтительно соединения в соответствии с изобретением являются пригодными для профилактики или лечения шизофрении; положительных симптомов, связанных с шизофренией; усиленного лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией; усиления антипсихотических средств для улучшения лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией, или

для снижения дозы и, таким образом, побочных эффектов антипсихотических средств; отрицательных симптомов, связанных с шизофренией; когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS); резистентной к лечению шизофрении; шизоаффективного расстройства; шизофреновидного расстройства; шизотипического расстройства; медикаментозного психоза; биполярного расстройства; синдрома ослабленного психоза и нервно-психических симптомов, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией; расстройства аутистического спектра (РАС); расстройства контроля над импульсами, вызванного агонистами рецептора D2; и расстройств в связи с азартными играми, вызванных агонистами рецепторов D2.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики упомянутых выше заболеваний и состояний, которые включают введение эффективного количества соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей человеку.

Диапазон доз соединений общей формулы (I), которые вводятся пероральным путем в сутки, обычно составляет от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от 1 до 500 мг, в каждом случае введение осуществляют от 1 до 4 раз в день.

Каждая единичная доза может содержать от 0,1 до 500 мг, предпочтительно от 1 до 100 мг.

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза, конечно, будет зависеть от факторов, известных специалистам в данной области техники, таких, как возраст и вес пациента, путь введения и тяжесть заболевания. В любом случае комбинация вводится в дозах, позволяющих доставлять фармацевтически эффективное количество лекарственного средства в зависимости от уникального состояния пациента.

Приемлемые препаративные формы для введения соединений формулы I, включая их фармацевтически приемлемые соли, будут очевидны для специалистов в данной области техники и включают, например, таблетки, таблетки, капсулы, суппозитории, леденцы, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, препараты для инъекций, ингаляторы, порошки и т.п. Содержание фармацевтически активного(ых) соединения(соединений) должно

быть в диапазоне от 0,1 до 95 мас.%, предпочтительно от 5,0 до 90 мас.% композиции в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания одного или нескольких соединений в соответствии с формулой I с известными наполнителями, например, инертными разбавителями, носителями, дезинтегрирующими агентами, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связующими веществами и/или лубрикантами. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

С этой целью соединения формулы I, полученные в соответствии с настоящим изобретением, могут быть рецептированы, необязательно вместе с другими активными веществами, вместе с одним или несколькими обычными инертными носителями и/или разбавителями, например, с кукурузным крахмалом, лактозой, глюкозой, микрокристаллической целлюлозой, стеаратом магния, лимонной кислотой, винной кислотой, водой, поливинилпирролидоном, водой/этанолом, водой/глицерином, водой/сорбитом, водой/полиэтиленгликолем, пропиленгликолем, цетилстеариловым спиртом, карбоксиметилцеллюлозой или жировыми веществами, такими, как твердый жир или приемлемые смеси.

Соединения в соответствии с изобретением также можно использовать вместе с другими активными веществами, в частности, для лечения и/или профилактики заболеваний и состояний, упомянутых выше. Другие активные вещества, подходящие для таких комбинаций, включают, например, ингибиторы ВАСЕ; ингибиторы агрегации амилоида (например, ELND-005); нейропротекторные соединения и/или вещества, модифицирующие заболевания, действующие непосредственно или косвенно; антиоксиданты (например, витамин Е или гинкголид); противовоспалительные вещества (например, ингибиторы Кокса, НПВП, которые дополнительно или исключительно обладают свойствами снижения уровня амилоида-бета (Abeta)); ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, такрин, галантамин); антагонисты рецепторов NMDA (N-метил-D-аспартат) (например, мемантин, кетамин, эскетамин, антагонисты NR2b); агонисты рецепторов AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-изоксазолпропионовая кислота); положительные модуляторы AMPA рецепторов,

АМРАкины, ингибиторы обратного захвата моноаминовых рецепторов, вещества, модулирующие концентрацию или высвобождение нейромедиаторов; вещества, индуцирующие секрецию гормона роста (например, бутаморен мезилат и капроморелин); антагонисты рецептора СВ-1 или обратные агонисты;

5 антибиотики (например, миноциклин или рифампицин); ингибиторы фосфодиэстеразы ФДЭ2, ФДЭ4, ФДЭ5, ФДЭ9, ФДЭ10, агонисты или положительные модуляторы рецепторов GABA_A (семейство A рецептора гамма-аминомасляной кислоты), обратные агонисты рецепторов GABA_A, антагонисты рецепторов GABA_A, агонисты никотиновых рецепторов или частичные

10 агонисты, или положительные модуляторы, агонисты никотиновых рецепторов альфа4бета2 или частичные агонисты, или позитивные модуляторы, агонисты никотинового рецептора альфа7 или частичные агонисты, или положительные модуляторы; антагонисты H₃ гистамина, агонисты или частичные агонисты 5HT-4, антагонисты 5HT-6, антагонисты альфа2-адренорецепторов, антагонисты

15 кальция, агонисты или частичные агонисты или положительные модуляторы мускаринового рецептора M1, антагонисты мускаринового рецептора M2, антагонисты мускаринового рецептора M4, положительные модуляторы метаботропного глутаматного рецептора 2, положительные модуляторы метаботропного глутаматного рецептора 3, положительные модуляторы

20 метаботропного глутаматного рецептора 5, ингибиторы транспортера глицина 1, антидепрессанты такие, как циталопрам; анксиолитики такие, как лоразепам и оксазепам; антипсихотические средства такие, как арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, галоперидол, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, зипразидон, луразидон, луматеперон, брекспипразол и карипразин;

25 стабилизаторы настроения такие, как литий и вальпроат, и другие вещества, модулирующие рецепторы или ферменты таким образом, что повышается эффективность и/или безопасность соединений в соответствии с изобретением и/или уменьшаются нежелательные побочные эффекты. Соединения в соответствии с изобретением также можно использовать в комбинации с

30 иммунотерапией (например, активная иммунизация Abeta или Tau, или их частями, или пассивная иммунизация гуманизированными анти-Abeta или анти-Tau антителами или нанотелами) для лечения вышеупомянутых заболеваний и состояний.

Дозировку для комбинированных компонентов, упомянутых выше, целесообразно устанавливать на уровне от 1/5 самой низкой рекомендуемой дозы до 1/1 обычной рекомендуемой дозы.

5 Таким образом, в другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения в соответствии с изобретением или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с, по крайней мере, одним из активных веществ, описанных выше, как компонента комбинации для приготовления фармацевтической композиции, подходящей для лечения или профилактики заболеваний или состояний, на которые могут оказывать влияние агонисты GPR52. Преимущественно это патологии, связанные с недостаточной активностью GPR52, в частности, одно из заболеваний или состояний, перечисленных выше.

15 Применение соединения в соответствии с изобретением в сочетании с другим активным веществом может происходить одновременно или в установленном время, но, в частности, в течение короткого промежутка времени. Если они вводятся одновременно, то оба действующих вещества предоставляются пациенту вместе; если они используются дифференцированно, то два действующих вещества предоставляются пациенту в течение периода, меньшего или равного 12 часам, но, в частности, меньшего или равного 6 часам.

20 Таким образом, в другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение в соответствии с изобретением или его фармацевтически приемлемую соль и, по крайней мере, одно из активных веществ, описанных выше, в качестве компонентов комбинации, необязательно вместе с одним или более инертными носителями и/или разбавителями.

25 Соединения в соответствии с изобретением могут присутствовать вместе в одном препарате, например, таблетке или капсуле, или отдельно в двух идентичных или различных препаратах, например, в так называемом наборе из частей.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ**Список сокращений**

Бн	Бензил
тБу	<i>Трет</i> -бутил
КТ	Комнатная температура
ЭРИ-МС	Тандемная масс-спектрометрия с ионизацией электрораспыливанием
ХИФ	2-хлор-4,5-дигидро-1,3-диметил-1 <i>H</i> -имидазолиний гексафторофосфат
водн.	Водный
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфанил)ферроцен
МС	Массовый спектр
MeOH	Метанол
EtOH	Этанол
ЭА	Этилацетат
ДМА	<i>N,N</i> -диметилацетамид
4-ДМАП	4-диметиламинопириден
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДХМ	Дихлорметан
ТЗР	Ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (циклический тример)
ТХФГ	Хлор- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилформамидгексафторфосфат
ТГФ	Тетрагидрофуран
ДЭАД	Диэтил азодикарбоксилат
ДИАД	Диизопропил азодикарбоксилат
ДИПЭА	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин
НАТУ	1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат
НОВt	1-гідроксибензотриазол
ТБТУ	<i>O</i> -(бензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилуроний тетрафторборат
Rt	Время удержания
д.	Дни
RuPhos	2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил
час.	Часов
мин.	Минут

насыщ.	Насыщенный
АЦН	Ацетонитрил
ТФУ	Трифтруксусная кислота
ТБАФ	Тетрабутил амоний фторид
М	Молярность
РХСД	Жидкостная хроматография со средним давлением
N	Нормальность
NH ₃	Аммоний
НМП	N-метилпиролидон
ВЭЖХ	Высокоэффективна жидкостная хроматография
ВЭЖХ-МС	Высокоэффективна жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
ЖХ-МС	Жидкостная хроматография - масс-спектрометрия
ТСХ	Тонкослойная хроматография
ТЭА	Триэтиламин
РРА	Пропилфосфоновая кислота, ангидрид, циклический тример

Способы ВЭЖХ:

Приготовление мобильной фазы:

5 Мобильную фазу «H₂O 0,1% ТФУ» готовили путем прибавления 1 мл коммерчески доступного раствора ТФУ к 999 мл воды. Мобильную фазу «H₂O 0,1% NH₃» получали путем прибавления 4 мл коммерчески доступного концентрированного раствора гидроксида аммония (25 вес.%) к 996 мл воды.

10	Название метода:		A		
	Описание устройства:		Waters Acquity с DA- и МС-детектором		
	Колонка:		XBridge, ВЕН C18, 2,1 x 30 мм, 2,5 мкм		
	Поставщик колонки:		Waters		
	Градиент/растворитель	% в	% в	Скорость	Температура
	Время [мин.]	растворе	растворе	истечения	[°C]
		[H ₂ O, 0,1% NH ₃]	[АЦН]	[мл/мин.]	
	0,0	95,0	5,0	1,3	60,0
	0,02	95,0	5,0	1,3	60,0

1,0	0,0	100,0	1,3	60,0
1,1	0,0	100,0	1,3	60,0

Название метода: В

Описание устройства: Waters Acquity с DA- и МС-детектором

Колонка: XBridge, ВЕН C18, 2,1 x 30 мм, 2,5 мкм

5 Поставщик колонки: Waters

Градиент/растворитель	% в	% в	Скорость	Температура
Время [мин.]	растворе	растворе	истечения	[°C]
	[H ₂ O, 0,1% NH ₃]	[АЦН]	[мл/мин.]	
0,0	95,0	5,0	1,3	60,0
0,02	95,0	5,0	1,3	60,0
1,0	0,0	100,0	1,3	60,0
1,3	0,0	100,0	1,3	60,0

Название метода: С

Описание устройства: Waters Acquity с DA- и МС-детектором

Колонка: ВЕН C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм

10 Поставщик колонки: Waters

Градиент/растворитель	% в растворе	% в растворе	Скорость	Температура
Время [мин.]	[90% H ₂ O + 10% АЦН + NH ₄ CO ₂ H 5 мМ]	[90% АЦН + 10% H ₂ O]	истечения	[°C]
			[мл/мин.]	
0,0	100	0	0,7	35
1,2	0	100	0,7	35
1,45	0	100	0,7	35
1,55	100	0	0,7	35
1,75	100	0	0,7	35

Название метода: D

Описание устройства: Waters Acquity с DA- и MS-детектором

Колонка: Sunfire, C18, 3,0 x 30 мм, 2,5 мкм

Поставщик колонки: Waters

Градиент/растворитель	% в	% в	Скорость	Температура
Время [мин.]	растворе	растворе	истечения	[°C]
	[H ₂ O, 0,1% ТФУ]	[АЦН]	[мл/мин.]	
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
1,3	0,0	100,0	1,5	60,0
1,5	0,0	100,0	1,5	60,0

5

Название метода: E

Описание устройства: Waters Acquity с DA- и MS-детектором

Колонка: CSH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм

Поставщик колонки: Waters

Градиент/растворитель	% в растворе	% в растворе	Скорость	Температура
Время [мин.]	[90% H ₂ O + 10% АЦН + HCO ₂ H 0,1%]	[90% АЦН + 10% H ₂ O]	истечения	[°C]
			[мл/мин.]	
0,0	100	0	0,7	35
1,2	0	100	0,7	35
1,45	0	100	0,7	35
1,55	100	0	0,7	35
1,75	100	0	0,7	35

10

Название метода: FОписание устройства: ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, MSQ
единичный квадрупольный

Колонка: Synergi Hydro RP100A, 2,5 мкм, 3 x 50 мм

15 Поставщик колонки: Phenomenex

Градиент/растворитель	% в растворе	% в растворе	Скорость	Температура
Время [мин.]	[90% H ₂ O +	[90% АЦН +	истечения	[°C]

	10% АЦН + NH ₄ CO ₂ H 10 мм]	10% H ₂ O + NH ₄ CO ₂ H 10 мм]	[мл/мин.]	
0,0	100	0	1,2	КТ
4,0	0	100	1,2	КТ
5,3	0	100	1,2	КТ
5,5	100	100	1,2	КТ
6,0	100	100	1,2	КТ

Название метода: G

Описание устройства: Waters Acquity с DA- и MS-детектором

Колонка: Atlantis T3 3,0 мкм, 4,6 x 50 мм

5 Поставщик колонки: Waters

Градиент/растворитель	% в растворе	% в растворе	Скорость	Температура
Время [мин.]	[H ₂ O + CF ₃ CO ₂ H 0,1%]	[АЦН]	истечения [мл/мин.]	[°C]
0,0	98	2	2,0	25
1,0	98	2	2,0	25
1,5	80	20	2,0	25
2,0	80	20	2,0	25
3,0	98	2	0,1	25
5,0	98	2	0,1	25

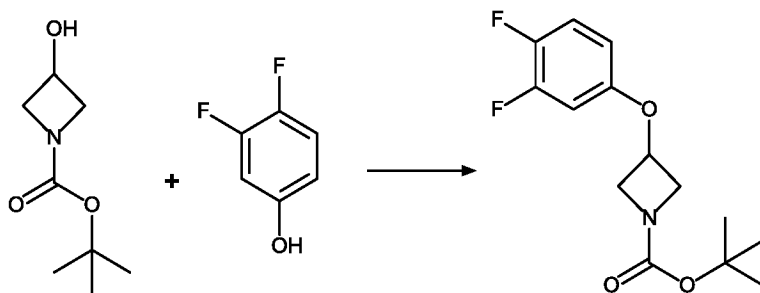
Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, но не для ограничения его объема.

Получение промежуточных соединений

5

Промежуточное соединение A-1:



A-1

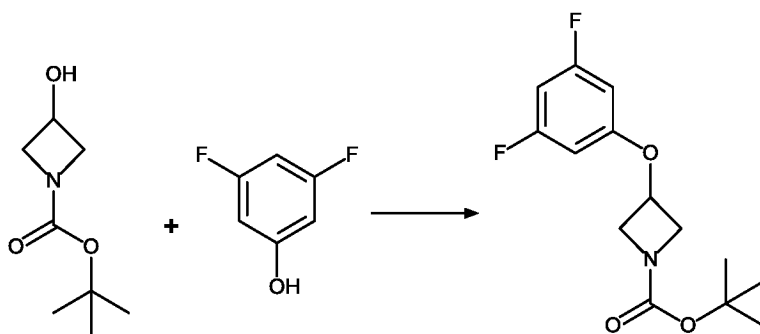
10

15

Смесь 3,4-дифтор-фенола (10,0 г, 76,9 ммол.) и карбоната цезия (37,6 г, 115,3 ммол.) в ДМА (558 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ, затем добавляли *трет*-бутил-3-метансульfonyлокси)азетидин-1-карбоксилат (19,3 г, 76,9 ммол.). После перемешивания при 100°C в течение 5 час. смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду и этилацетат. Разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали трижды с использованием этилацетата. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью жидкостной хроматографии среднего давления (ЖХСД) (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 9:1) для получения продукта A-1.

ЭРИ-МС: 286 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,72 мин. (метод А).

Промежуточное соединение A-2:

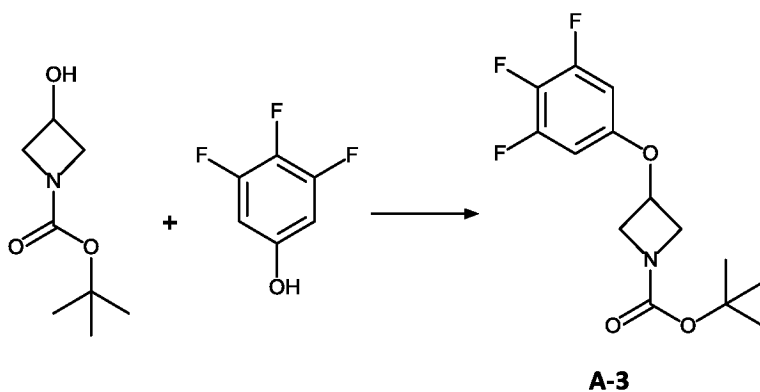


A-2

Смесь 3,5-дифтор-фенола (1,0 г, 8,0 ммол.) и карбоната цезия (5,2 г, 15,9 ммол.) в ДМА (5 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ, затем добавляли *трет*-бутил-3-метансульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат (2,0 г, 8,0 ммол.). После перемешивания при 90°C в течение 16 час. смесь охлаждали до КТ и добавляли воду и этилацетат. Разделяли фазы. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения продукта **A-2**.

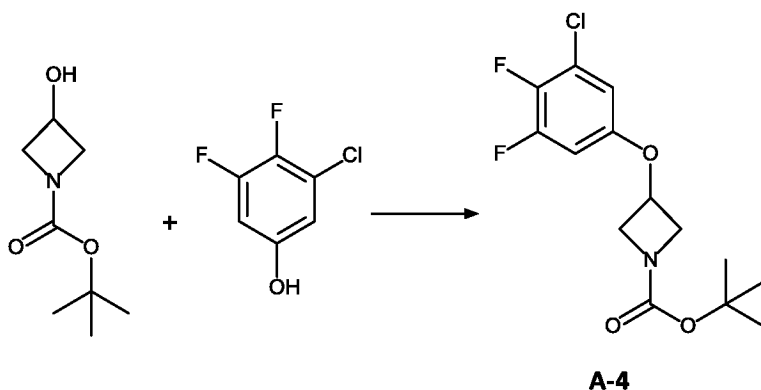
ЭРИ-МС: 286 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 1,02 мин. (метод D)

Промежуточное соединение A-3:



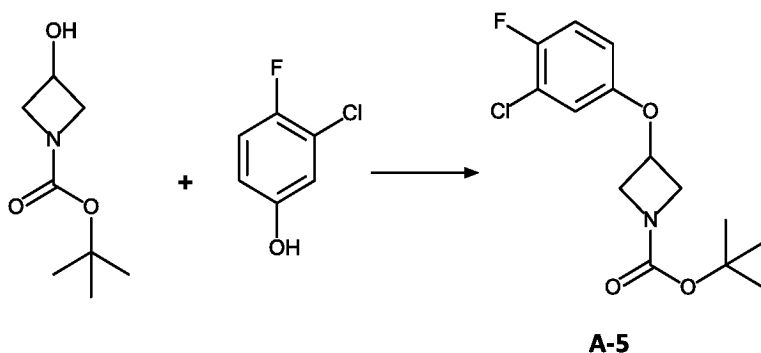
Смесь 3,4,5-трифтор-фенола (10,0 г, 64,2 ммол.) и карбоната цезия (31,4 г, 96,2 ммол.) в ДМА (465 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ, затем добавляли *трет*-бутил-3-метансульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат (16,1 г, 64,2 ммол.). После перемешивания при 100°C в течение 6 час. смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду и этилацетат. Разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали трижды с использованием этилацетата. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ЖХСД (силикагель, петролейный эфир/этилацетат 9:1) для получения продукта **A-3**.

ЭРИ-МС: 304 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,75 мин. (метод A)

Промежуточное соединение А-4:

Смесь 3-хлор-4,5-дифтор-фенола (1,8 г, 10,1 ммол.) и карбоната цезия (4,9 г, 15,1 ммол.) в ДМА (15 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ, затем добавляли *трет*-бутил-3-метансульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат (2,5 г, 10,1 ммол.). После перемешивания при 90°C в течение 16 час. смесь охлаждали до КТ и добавляли воду и этилацетат. Разделяли фазы и водную фазу экстрагировали трижды с использованием этилацетата. Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения продукта **A-4**.

ЭРИ-МС: 320/322 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,79 мин. (метод А)

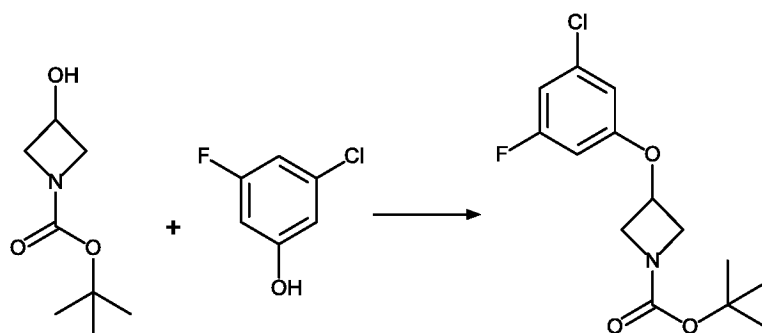
Промежуточное соединение А-5:

Смесь 3-хлор-4-фтор-фенола (1,5 г, 10,2 ммол.) и карбоната цезия (6,7 г, 20,5 ммол.) в ДМА (10 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ, затем добавляли *трет*-бутил-3-метансульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат (2,6 г, 10,2 ммол.). После перемешивания при 100°C в течение 16 час. смесь охлаждали до КТ. Добавляли воду и ДХМ. Разделяли фазы. Органическую фазу

высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения продукта **A-5**.

ЭРИ-МС: 302/304 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,78 мин. (метод А)

Промежуточное соединение A-6:



A-6

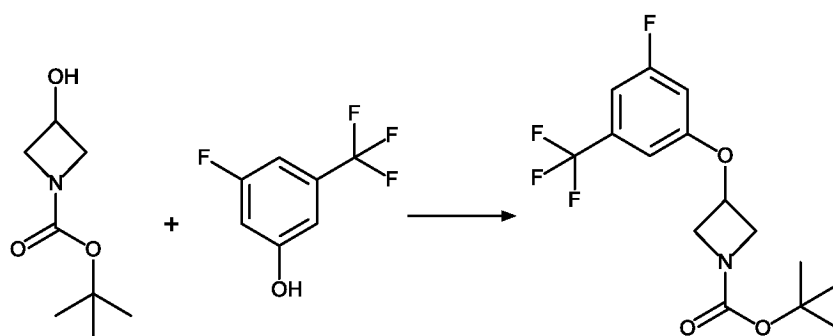
5

Смесь 3-хлор-5-фтор-фенола (4,8 г, 33,0 ммол.) и карбоната цезия (21,5 г, 66,1 ммол.) в ДМФ (20 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ, затем добавляли *трет*-бутил-3-метансульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат (2,5 г, 10,1 ммол.). После перемешивания при 90°C в течение 16 час. смесь охлаждали до КТ и добавляли воду и этилацетат. Разделяли фазы и водную фазу экстрагировали трижды с использованием этилацетата. Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения продукта **A-6**.

15

ЭРИ-МС: 302/304 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,77 мин. (метод А)

Промежуточное соединение A-7:



A-7

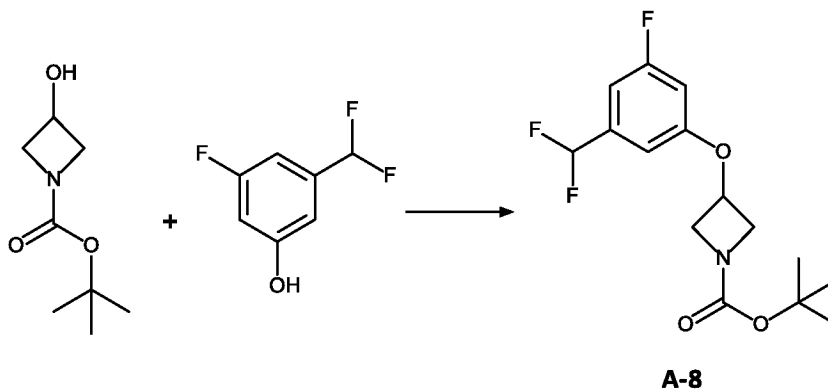
Смесь 3-фтор-5-(трифторметил)-фенола (0,7 г, 4,0 ммол.), карбоната цезия (2,6 г, 8,0 ммол.) и *трет*-бутил-3-метансульфонилокси)азетидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,0 ммол.) в ДМФ (30 мл) перемешивали в течение 16 час. при 90°C. Затем

20

смесь охлаждали до КТ и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали последовательно насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным соевым раствором и насыщенным водным раствором NH_4Cl и концентрировали при пониженном давлении для получения продукта **A-7**.

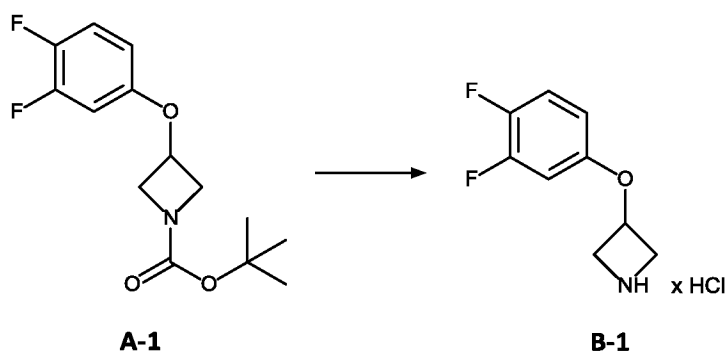
5 ЭРИ-МС: 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 280 $[\text{M}+\text{H}-\text{изобутен}]^+$; ВЭЖХ (Rt): 1,44 мин. (метод J)

Промежуточное соединение A-8:



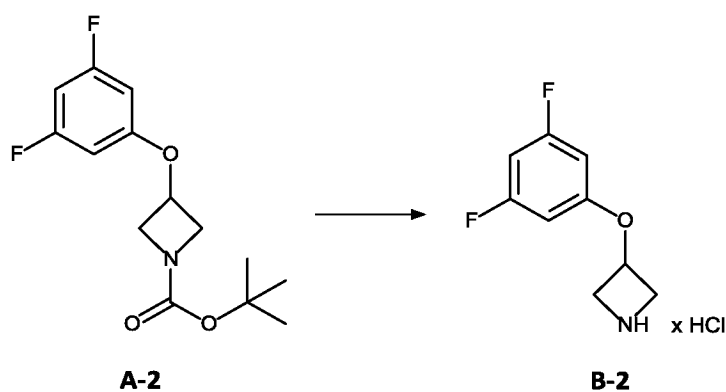
Смесь 3-фтор-5-(дифторметил)-фенола (2,5 г, 10,0 ммол.) и карбоната цезия (6,5 г, 20,0 ммол.) в ДМА (10 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ, затем добавляли *трет*-бутил-3-метансульфонилокси)азетидин-1-карбоксилат (2,5 г, 10,0 ммол.). После перемешивания при 90°C в течение 16 час. смесь охлаждали до КТ и добавляли воду и этилацетат. Разделяли фазы. Водную фазу экстрагировали трижды с использованием этилацетата. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для получения продукта **A-8**.

15 ЭРИ-МС: 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 262 $[\text{M}+\text{H}-\text{изобутен}]^+$; ВЭЖХ (Rt): 1,03 мин. (метод D)

Промежуточное соединение В-1:

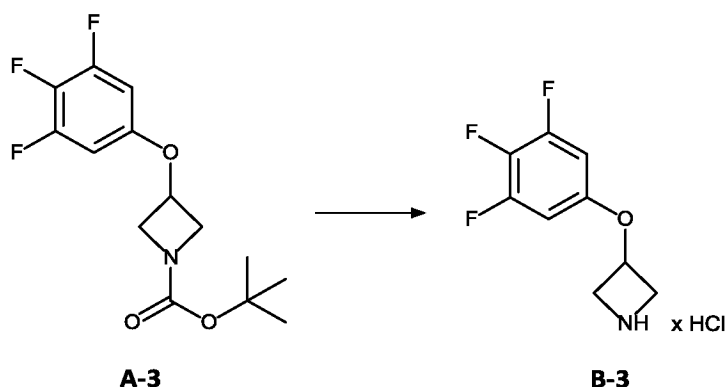
К смеси промежуточного соединения **A-1** (19,0 г, 66,6 ммол.) в диизопропиловом эфире (200 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 83,3 мл, 333,0 ммол.). После перемешивания в течение 16 час. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении. Преципитат промывали диэтиловым эфиром и высушивали с получением продукта **B-1** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 186 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,38 мин. (метод А)

Промежуточное соединение В-2:

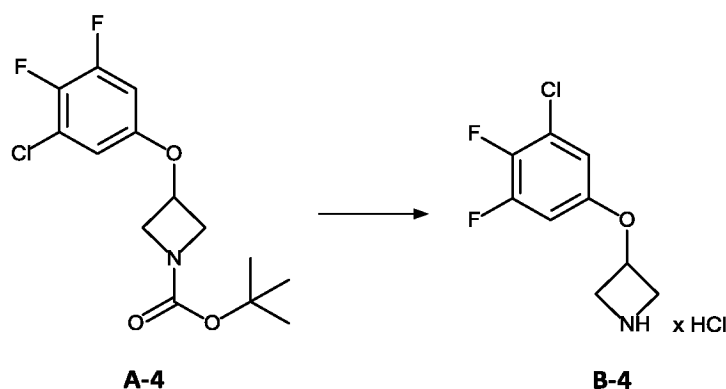
К промежуточному соединению **A-2** (1,85 г, 6,49 ммол.) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 15,0 мл, 60,0 ммол.). После перемешивания в течение 1 час. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта **B-2** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 186 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,38 мин. (метод D)

Промежуточное соединение В-3:

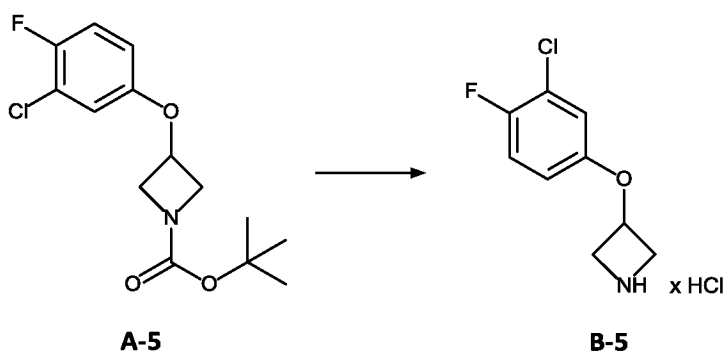
К промежуточному соединению **A-3** (3,24 г, 10,68 ммол.) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 25,0 мл, 100,0 ммол.). После перемешивания в течение 1 час. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта **B-3** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 204 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,45 мин. (метод А)

Промежуточное соединение В-4:

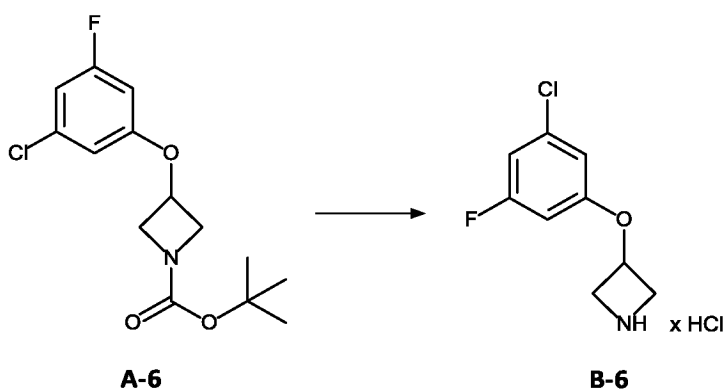
К промежуточному соединению **A-4** (2,6 г, 8,2 ммол.) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 20,5 мл, 82,0 ммол.). После перемешивания в течение 1 час. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта **B-4** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 220/222 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,48 мин. (метод А)

Промежуточное соединение В-5:

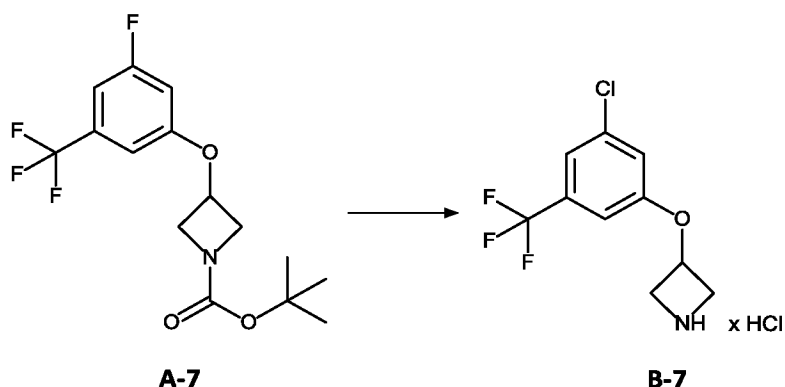
5 К промежуточному соединению **A-5** (2,3 г, 7,6 ммол.) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 9,5 мл, 37,9 ммол.). После перемешивания в течение 45 мин. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта **B-5** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 202/204 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,51 мин. (метод В)

Промежуточное соединение В-6:

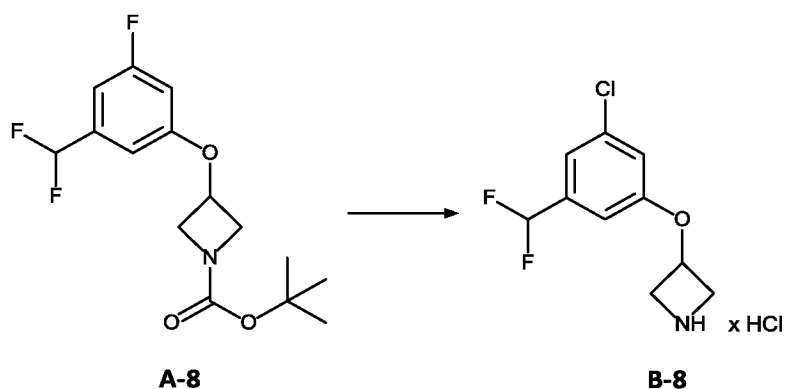
10 К промежуточному соединению **A-6** (8,3 г, 27,5 ммол.) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 34,4 мл, 137,5 ммол.). После перемешивания в течение 1 час. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта **B-4** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 202/204 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,52 мин. (метод А)

Промежуточное соединение В-7:

К смеси промежуточного соединения **A-7** (1,3 г, 3,9 ммол.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 6,8 мл, 27,1 ммол.). После перемешивания в течение 16 час. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром с получением продукта **B-7** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 236 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,63 мин. (метод К)

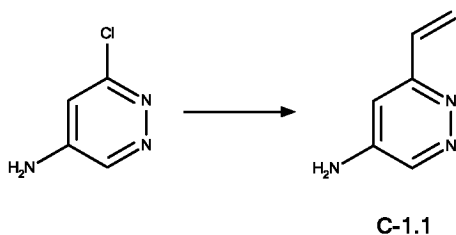
Промежуточное соединение В-8:

10

К промежуточному соединению **A-8** (2,6 г, 8,0 ммол.) добавляли раствор HCl в диоксане (4N, 12,1 мл, 48,2 ммол.). После перемешивания в течение 1 час. при КТ смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта **B-8** в виде соли HCl.

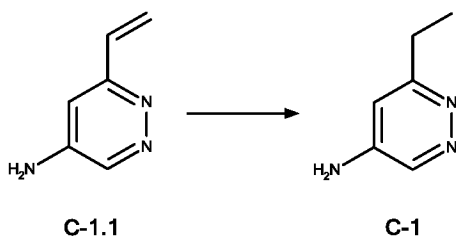
15

ЭРИ-МС: 218 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,45 мин. (метод D)

Промежуточное соединение С-1.1:

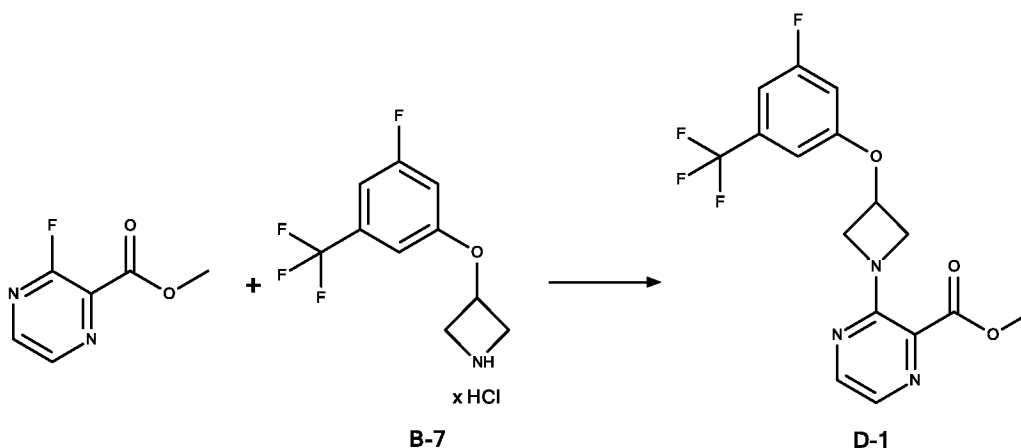
К смеси 5-амино-3-хлоропиридазина (1,3 г, 10,0 ммол.), хлорида бис(трифенилфосфино)палладия(II) (1,4 г, 2,0 ммол.) и хлорида лития (0,68 г, 16,00 ммол.) в ДМФ (40 мл) в атмосфере аргона добавляли трибутил(винил)олово (5,07 г, 16,0 ммол.). После перемешивания при 115°C в течение 5 час. реакционную смесь охлаждали до КТ, подкисляли с помощью ТФУ и разбавляли смесью метанол/ацетонитрил (1:1). 3 г тиолового полимера добавляли для удаления тяжелых металлов. Смесь фильтровали, шарики полимера промывали при использовании смеси метанол/ацетонитрил (1:1), и объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и ацетонитрила. Полученный раствор, содержащий сырьевой продукт, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **С-1.1** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 122 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 1,58 мин. (метод G)

Промежуточное соединение С-1:

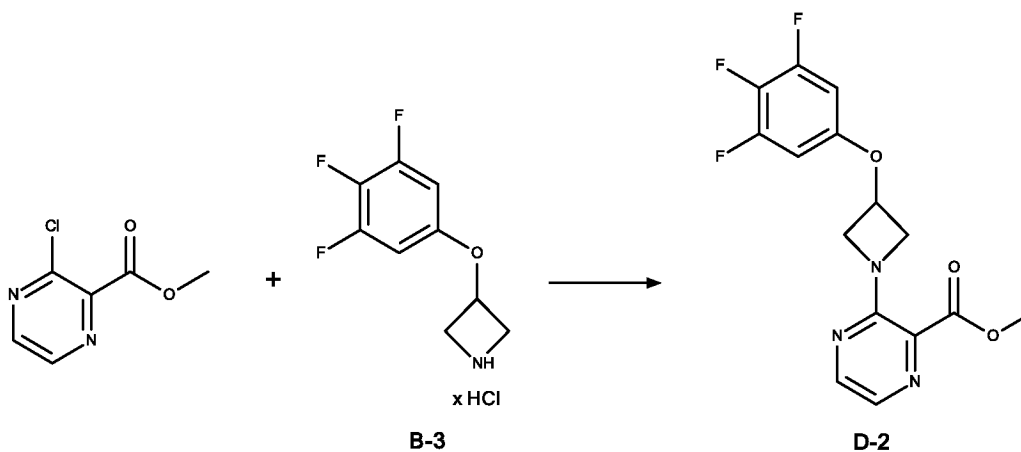
Промежуточное соединение **С-1.1** (соль HCl, 500,0 мг, 3,2 ммол.) подвергали гидрогенизации (атмосфера водорода 3 бара) над палладием на угле (10%, 50 мг) в метаноле (20 мл) в течение 3 час. при КТ. Реакционную смесь фильтровали, и катализатор промывали водой (20 мл). Соединенные фильтраты подкисляли соляной кислотой (4N) и концентрировали при пониженном давлении для получения промежуточного соединения **С-1** в виде соли HCl.

ЭРИ-МС: 124 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 1,53 мин. (метод G)

Промежуточное соединение D-1:

Смесь метил 3-фторопиразин-2-карбоксилата (100,0 мг, 641,0 мкмол.), промежуточного соединения **B-7** (208,8 мг, 769,0 мкмол.) и триэтиламина (0,27 мл, 1,9 ммол.) в ДМА (8 мл) перемешивали в течение 1 дня при КТ. Реакционную смесь разбавляли смесью ацетонитрил/метанол (1:1 об./об.) и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **D-1**.

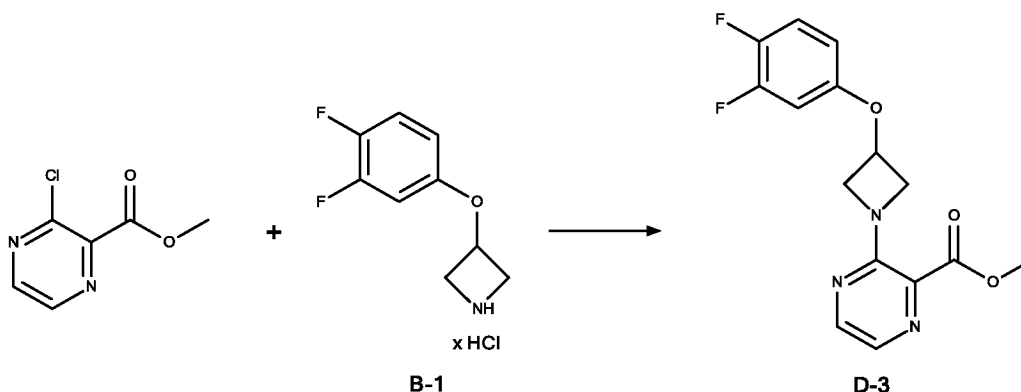
ЭРИ-МС: 372 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,72 мин. (метод В)

Промежуточное соединение D-2:

Смесь метил 3-хлорпиразин-2-карбоксилата (1,5 г, 8,7 ммол.), промежуточного соединения **B-3** (соль HCl, 2,5 г, 10,4 ммол.) и ТЭА (2,93 мл, 20,86 ммол.) в ДМФ (9,2 мл) перемешивали в течение 1 час. при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой. Преципитат собирали фильтрованием путем отсасывания и высушивали при 50°C с получением промежуточного соединения **D-2**.

ЭРИ-МС: 340 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,63 мин. (метод А)

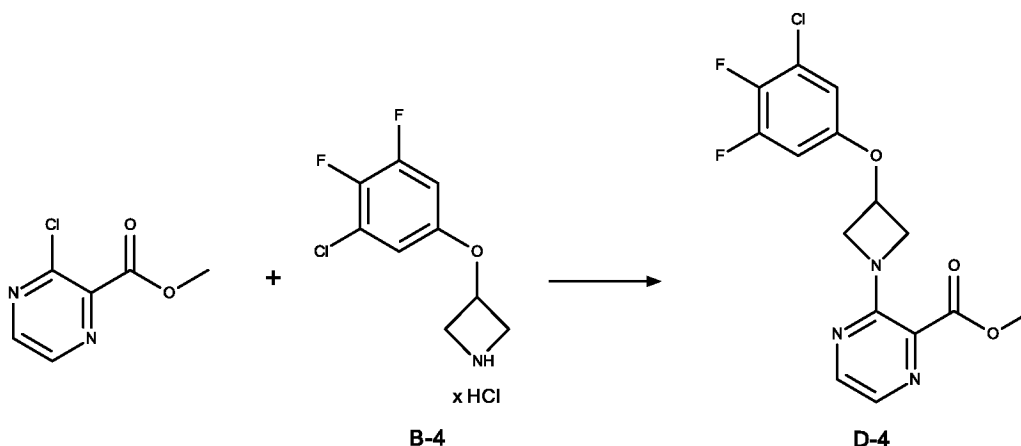
Промежуточное соединение D-3:



Смесь метил 3-хлорпирозин-2-карбоксилата (1,0 г, 5,8 ммол.), промежуточного соединения **B-1** (соль HCl, 1,5 г, 7,0 ммол.) и ТЭА (1,95 мл, 13,91 ммол.) в ДМА (10 мл) перемешивали в течение 1 час. при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой. Преципитат собирали фильтрованием путем отсасывания и высушивали при 50°C с получением промежуточного соединения **D-3**.

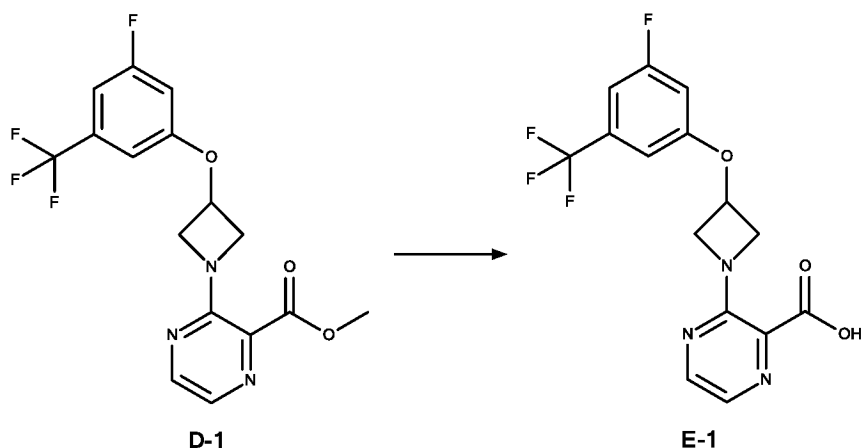
ЭРИ-МС: 322 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,60 мин. (метод А)

Промежуточное соединение D-4:



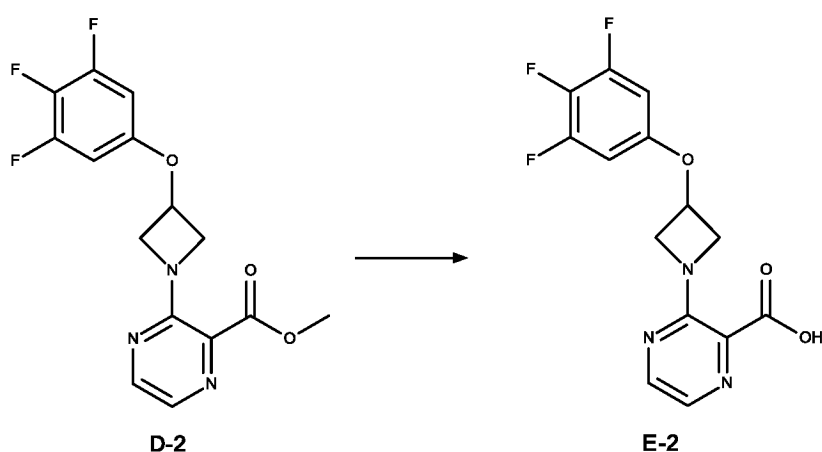
Смесь метил 3-хлорпирозин-2-карбоксилата (673,9 мг, 3,9 ммол.), промежуточного соединения **B-4** (1,0 г, 3,9 ммол.) и триэтиламина (1,6 мл, 11,7 ммол.) в ДМА (10 мл) перемешивали в течение 2 час. при КТ. Реакционную смесь разбавляли водой. Преципитат собирали фильтрованием путем отсасывания и высушивали с получением промежуточного соединения **D-4**.

ЭРИ-МС: 356/358 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,68 мин. (метод А)

Промежуточное соединение E-1:

К смеси промежуточного соединения **D-1** (210,0 мг, 566,0 мкмол.) в ацетоне (2 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (67,7 мг, 2,8 ммол., в 2 мл воды). Смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Водный раствор соляной кислоты (1N) по каплям добавляли для получения нейтрального значения pH и смесь последовательно экстрагировали с использованием этилацетата и дихлорметана. Объединенные органические фазы отделяли от остаточного содержания воды путем пропускания через фазоразделительный картридж и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения **E-1**.

ЭРИ-МС: 358 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,88 мин. (метод D)

Промежуточное соединение E-2:

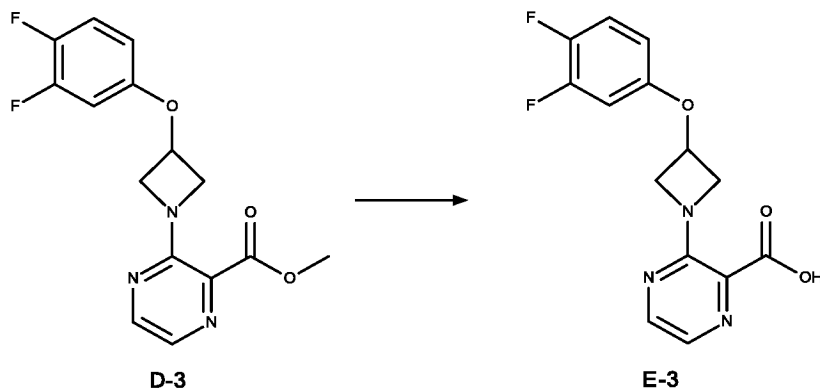
К смеси промежуточного соединения **D-2** (4,15 г, 12,23 ммол.) в ацетоне (40 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (585,9 мг, 24,5 ммол. в 40 мл воды). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 час., затем разбавляли

водой и подкисляли при использовании соляной кислоты (4N) до значения pH 4. Преципитат собирали фильтрованием путем отсасывания и высушивали при 50°C с получением промежуточного соединения **E-2**.

ЭРИ-МС: 326 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,31 мин. (метод А)

5

Промежуточное соединение E-3:

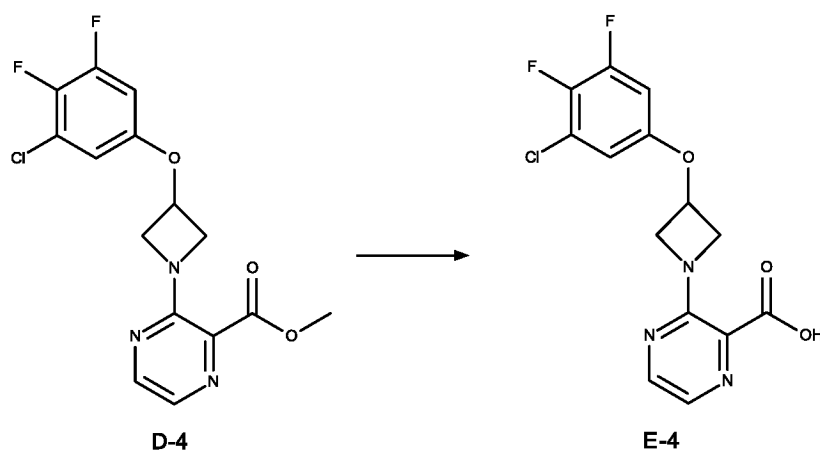


10

Водный раствор гидроксида лития (230,0 мг, 9,8 ммол., в 15 мл воды) добавляли к смеси промежуточного соединения **D-3** (1,6 г, 4,9 ммол.) в ацетоне (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 час. при комнатной температуре, затем разбавляли водой и подкисляли соляной кислотой (4N) до значения pH 4. Осадок собирали вакуум-фильтрацией и высушивали при 50°C, получая промежуточное соединение **E-3**.

ЭРИ-МС: 308 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,27 мин. (метод А)

Промежуточное соединение E-4:



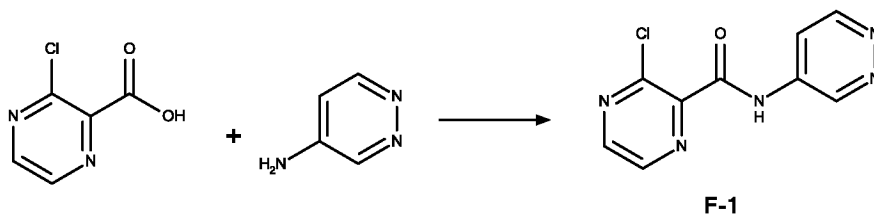
15

К смеси промежуточного соединения **D-4** (1,3 г, 3,6 ммол.) в смеси ТГФ (5 мл), метанола (2,5 мл) и воды (2,5 мл) добавляли гидроксид натрия (435,2 мг, 10,9 ммол.). Смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ, а затем при 50°C для

завершения сапонификации. После концентрации при пониженном давлении добавляли воду и ДХМ и разделяли фазы. Водную фазу подкисляли при использовании соляной кислоты, сформированный преципитат собирали и высушивали с получением промежуточного соединения **Е-4**.

5 ЭРИ-МС: 342/344 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,32 мин. (метод А)

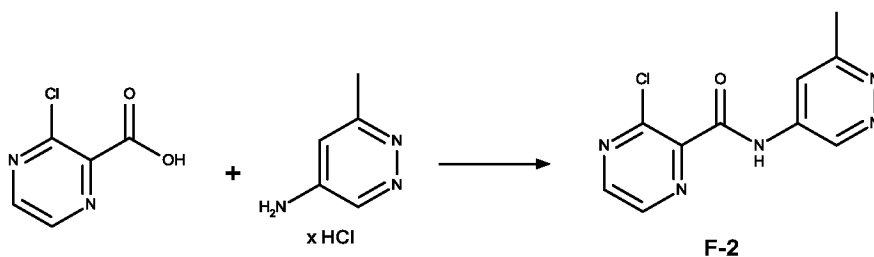
Промежуточное соединение F-1:



10 К смеси 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (100,0 мг, 631,0 мкмол.), 4-аминопиридазина (60,0 мг, 631,0 мкмол.) и триэтиламина (0,44 мл, 3,15 ммол) в ДХМ (2 мл) добавляли ТЗР (50% раствор в ДМФ, 0,41 мл, 694,0 мкмол.). Смесь перемешивали в течение 30 мин. при КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **F-1**.

ЭРИ-МС: 236/238 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,11 мин. (метод А)

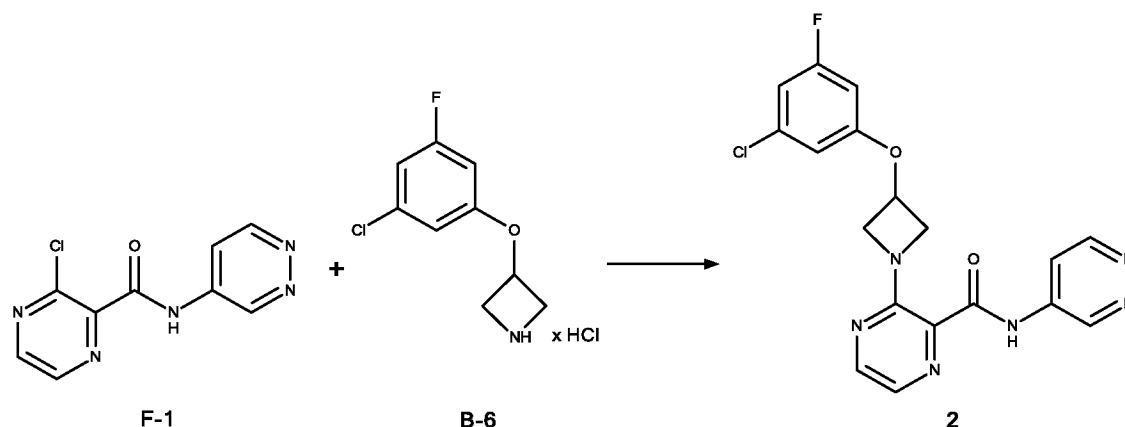
Промежуточное соединение F-2:



15 К смеси 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 4-амино-6-метилпиридазина (соль HCl, 45,9 мг, 315,0 мкмол.) и триэтиламина (0,13 мл, 946,0 мкмол.) в ТГФ (1 мл) добавляли ТЗР (50% в раствор в этилацетате, 0,21 мл, 347,0 мкмол.). Смесь перемешивали в течение 2 час. при КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением промежуточного соединения **F-2**.

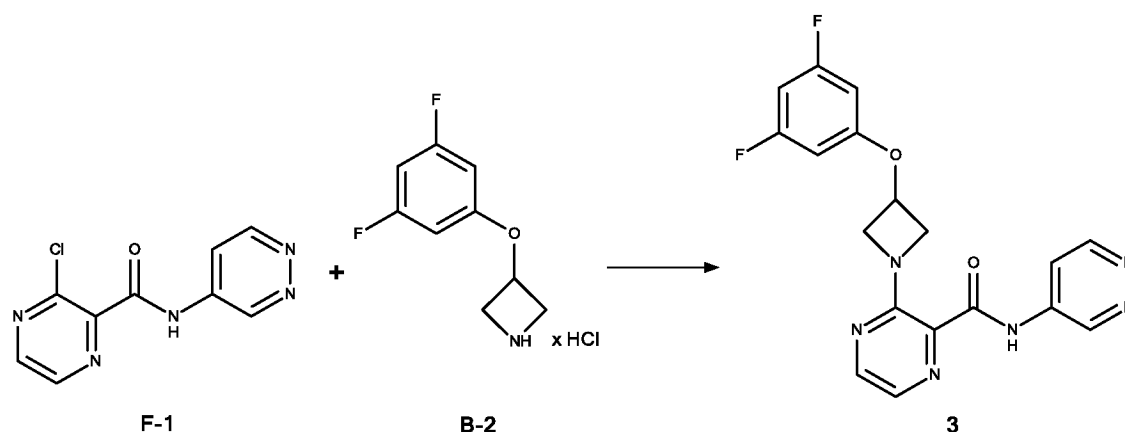
20

ЭРИ-МС: 250/252 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,32 мин. (метод D)

Пример 1:

Смесь промежуточного соединения **F-1** (60,0 мг, 255,0 мкмол.), промежуточного соединения **B-6** (60,6 мг, 255,0 мкмол.) и триэтиламина (106,2 мкл, 764,0 мкмол.) в 2-пропанол (2 мл) перемешивали при 125°C в течение 3 час. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ДХМ и промывали водн. раствором лимонной кислоты (10%). После разделения фаз с помощью разделительного картриджа органическую фазу концентрировали при пониженном давлении для получения сырьевого продукта. Сырьевой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 2.

ЭРИ-МС: 401/403 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 4,28 мин. (метод F)

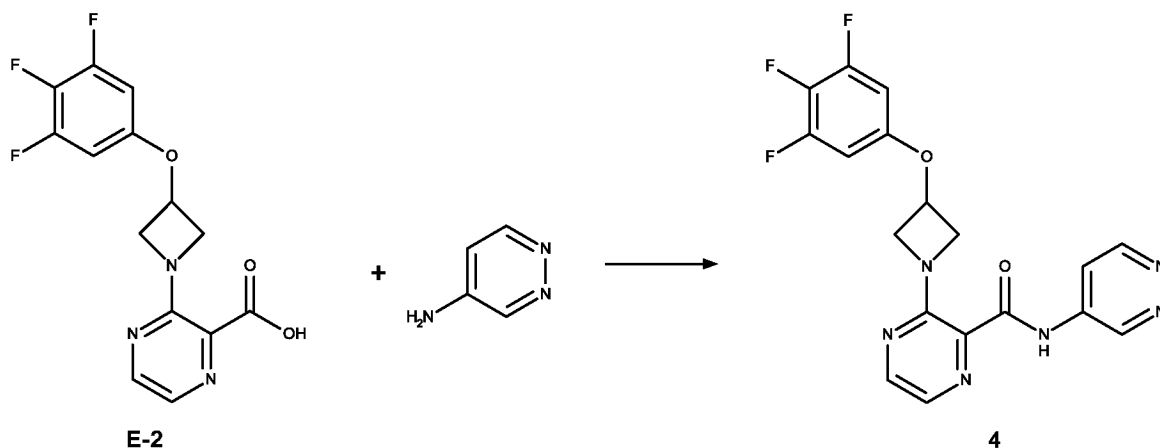
Пример 3:

Смесь промежуточного соединения **F-1** (60,0 мг, 255,0 мкмол.), промежуточного соединения **B-2** (56,4 мг, 255,0 мкмол.) и триэтиламина (106,2 мкл, 764,0 мкмол.) в 2-пропанол (2 мл) перемешивали при 125°C в течение 3 час. После охлаждения до КТ реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении. Остаток переносили в ДХМ и промывали водн. раствором лимонной кислоты (10%). После разделения фаз с помощью разделительного картриджа органическую фазу концентрировали при пониженном давлении для получения сырьевого продукта. Сырьевой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 3.

ЭРИ-МС: 385 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 3,99 мин. (метод F)

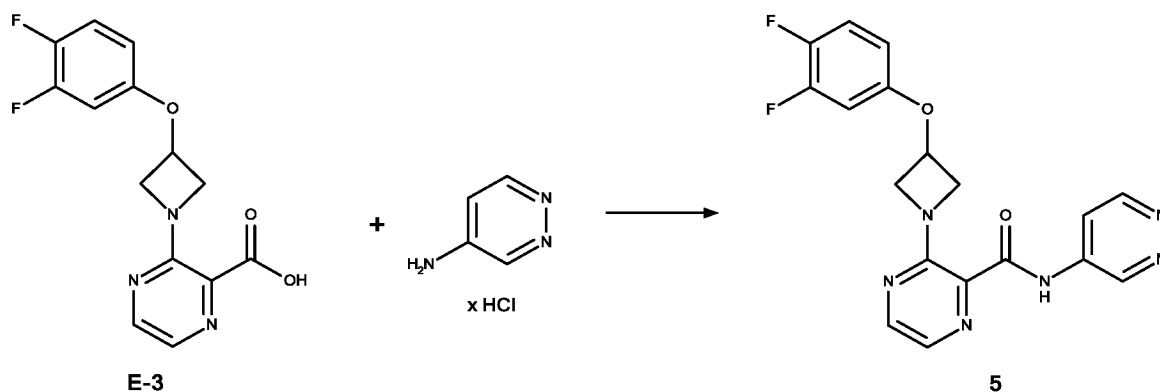
Пример 4:



Смесь промежуточного соединения **E-2** (1,5 г, 3,0 ммол.), НАТУ (1,2 г, 3,1 ммол.) и ДИПЭА (1,0 мл, 6,0 ммол.) в ДМА (8 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-аминопиридазин (285,1 мг, 300,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 1 суток, а затем непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 4.

ЭРИ-МС: 403 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,60 мин. (метод А)

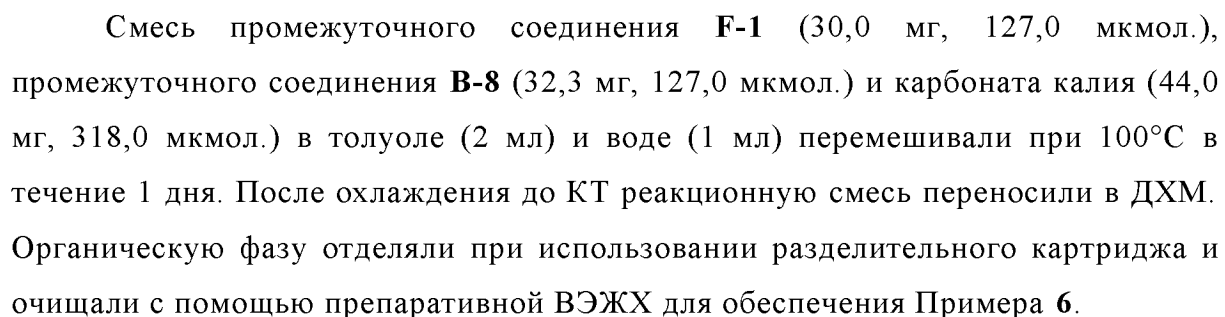
Пример 5:



Смесь промежуточного соединения **E-3** (46,1 мг, 150,0 мкмол.), НАТУ (59,9 мг, 158,0 мкмол.) и ДИПЭА (51,6 мкл, 300,0 мкмол.) в ДМА (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-аминопиридазин (соль HCl,

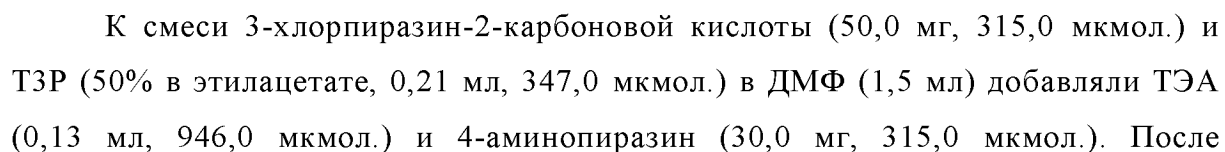
ЭРИ-МС: 385 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,56 мин. (метод А)

10



ЭРИ-МС: 417 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,55 мин. (метод В)

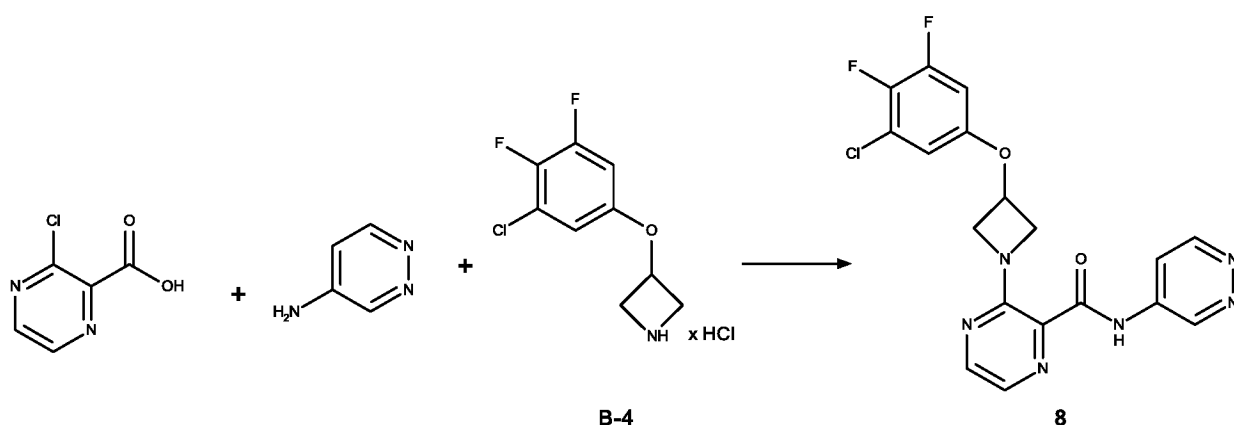
15



перемешивания в течение 5 дней при КТ добавляли промежуточное соединение **В-5** (88,8 мг, 347,0 мкмол.), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 4 час. После охлаждения до КТ реакционную смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 7.

5 ЭРИ-МС: 401/403 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,59 мин. (метод В)

Пример 8:

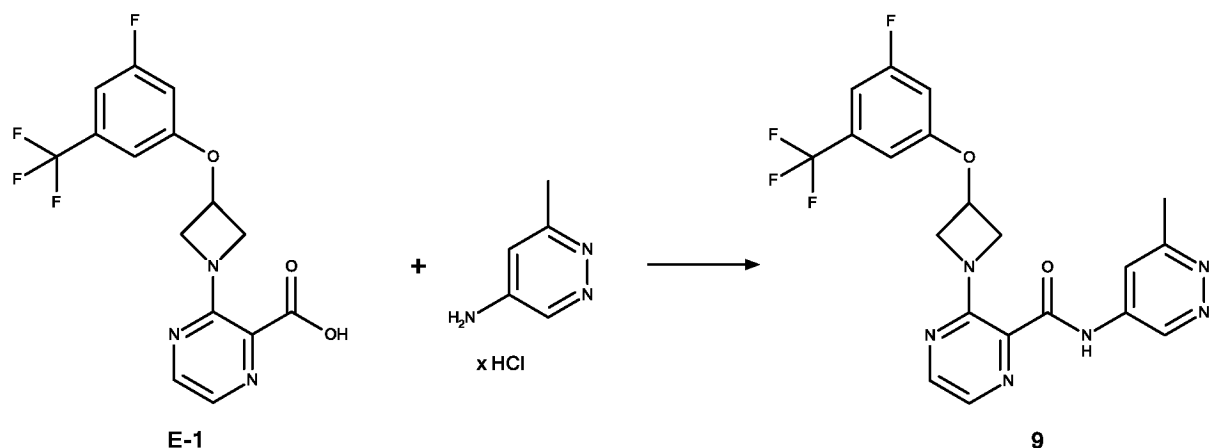


К смеси 3-хлорпиридин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.) и ТЗР (50% в этилацетате, 0,21 мл, 347,0 мкмол.) в ТГФ (2,5 мл) добавляли ТЭА (0,13 мл, 946,0 мкмол.) и 4-аминопиридазин (30,0 мг, 315,0 мкмол.). После перемешивания в течение 1 суток при КТ смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток переносили в ДМФ (1,5 мл) и добавляли промежуточное соединение **В-4** (88,8 мг, 347,0 мкмол.) и ТЭА (88,6 мкл, 631,0 мкмол.). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 3 час. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 8.

10

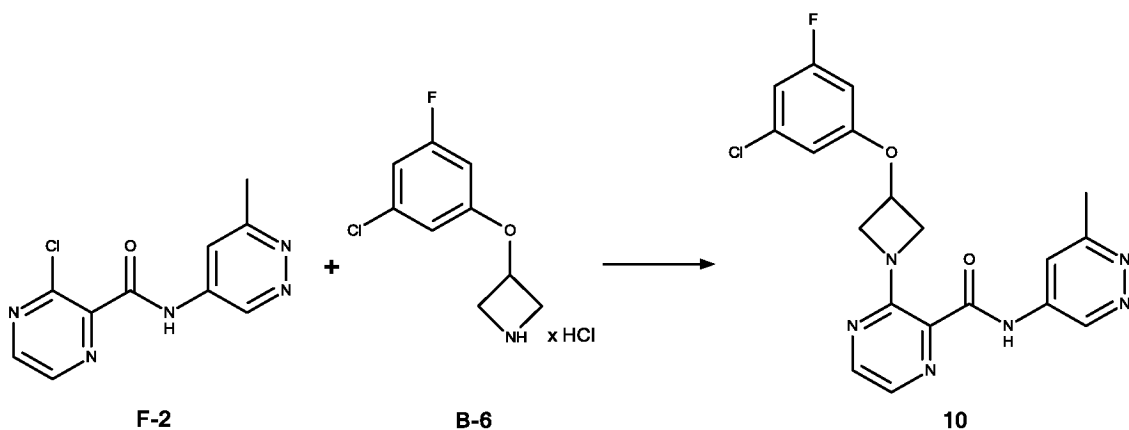
15

ЭРИ-МС: 417/419 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,62 мин. (метод В)

Пример 9:

Смесь промежуточного соединения **E-1** (100,0 мг, 280,0 мкмол.), НАТУ (117,1 мг, 308,0 мкмол.) и ДИПЭА (145,3 мкл, 840,0 мкмол.) в ДМФ (3 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 6-метилпиридазин-4-амин (соль HCl, 61,1 мг, 420,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 1 суток, затем непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 9.

ЭРИ-МС: 449 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,66 мин. (метод В)

Пример 10:

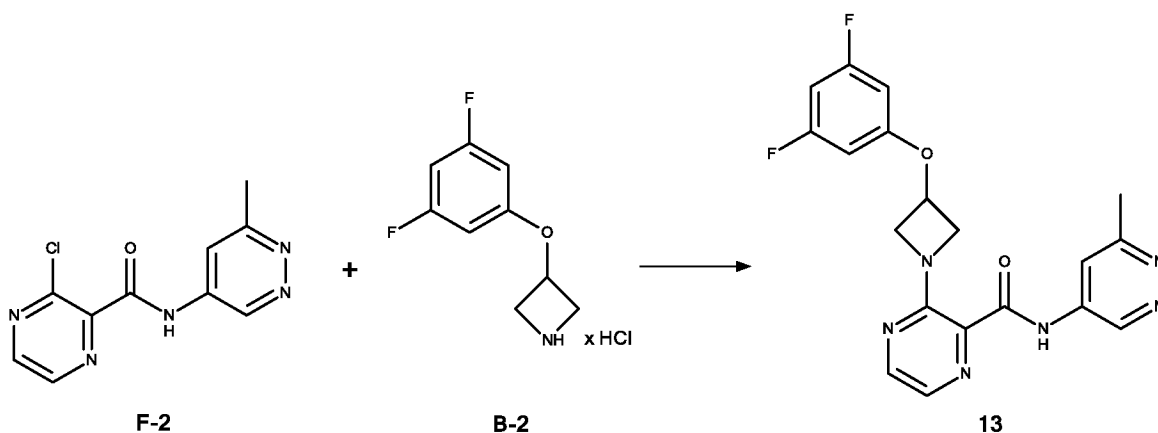
К смеси промежуточного соединения **F-2** (50,0 мг, 65% чистота, 130,0 мкмол.), промежуточного соединения **B-6** (31,0 мг, 130,0 мкмол.) и карбоната калия (45,0 мг, 325,0 мкмол.) в толуоле (2 мл) добавляли воду (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 час. После охлаждения до КТ отфильтровывали образовавшийся преципитат, промывали водой и высушивали при 50°C для обеспечения Примера 10.

ЭРИ-МС: 415/417 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,64 мин. (метод В)

непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 12.

ЭРИ-МС: 399 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,49 мин. (метод А)

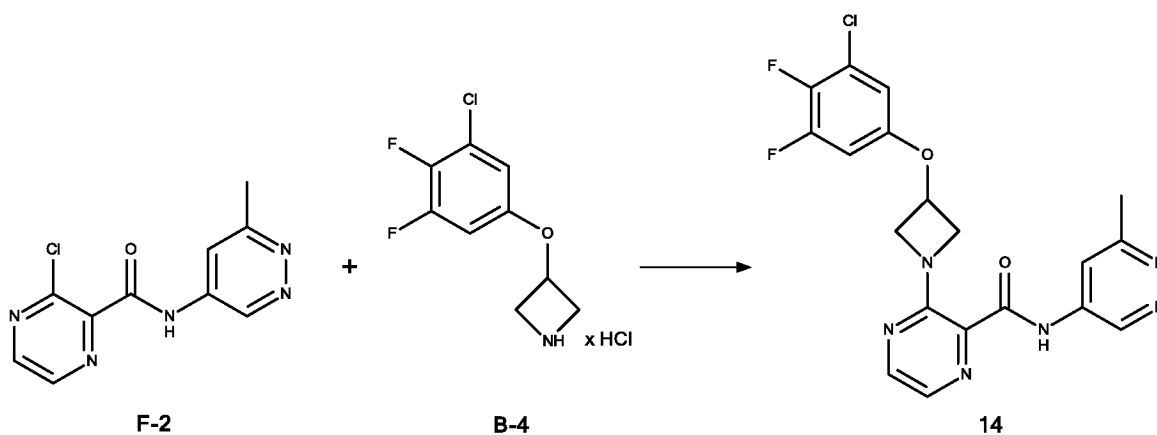
Пример 13:



К смеси промежуточного соединения **F-2** (170,0 мг, 647,0 мкмол.), промежуточного соединения **B-2** (143,4 мг, 647,0 мкмол.) и карбоната калия (223,5 мг, 1,6 ммол.) в толуоле (10 мл) добавляли воду (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 час. После охлаждения до КТ отфильтровывали образовавшийся преципитат, промывали водой и высушивали при 50°C для обеспечения Примера **13**.

ЭРИ-МС: 399 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,58 мин. (метод В)

Пример 14:

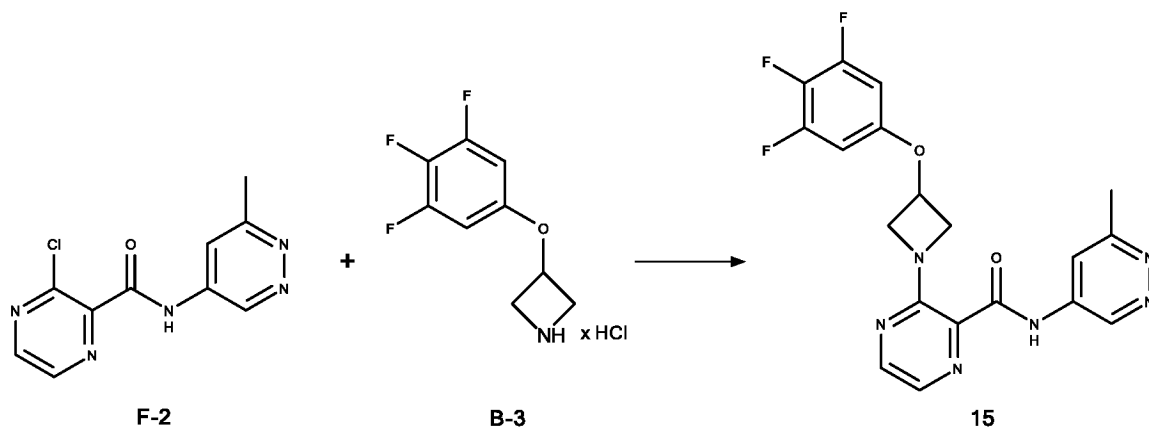


Смесь промежуточного соединения **F-2** (65,0 мг, 260,0 мкмол.), промежуточного соединения **B-4** (80,0 мг, 312,0 мкмол.) и ТЭА (73,1 мкл, 521,0 мкмол.) в ДМА (1,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 1,5 час. После

охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **14**.

ЭРИ-МС: 433/435 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,65 мин. (метод В)

Пример 15:



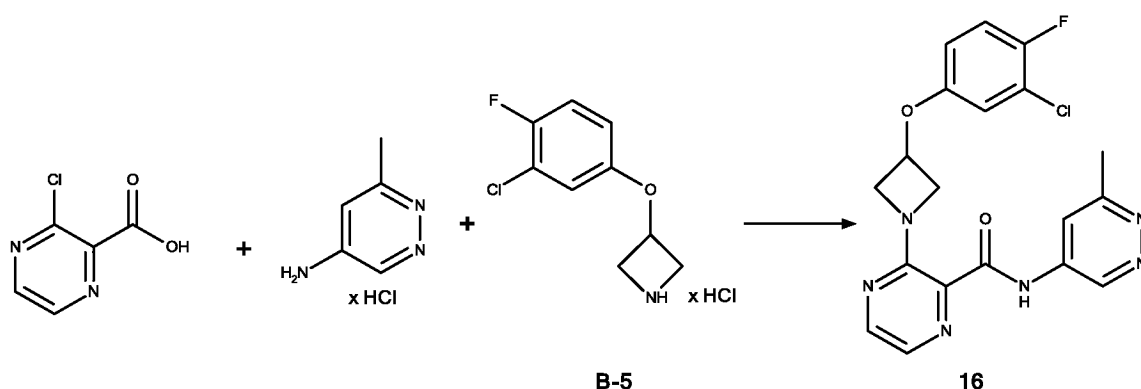
5

К смеси промежуточного соединения **F-2** (78,0 мг, 312,0 мкмол.), промежуточного соединения **B-3** (74,9 мг, 312,0 мкмол.) и карбоната калия (108,0 мг, 781,0 мкмол.) в толуоле (5 мл) добавляли воду (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 час. После охлаждения до КТ отфильтровывали образовавшийся преципитат, промывали водой и высушивали при 50°C для обеспечения Примера **15**.

10

ЭРИ-МС: 417 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,61 мин. (метод В)

Пример 16:



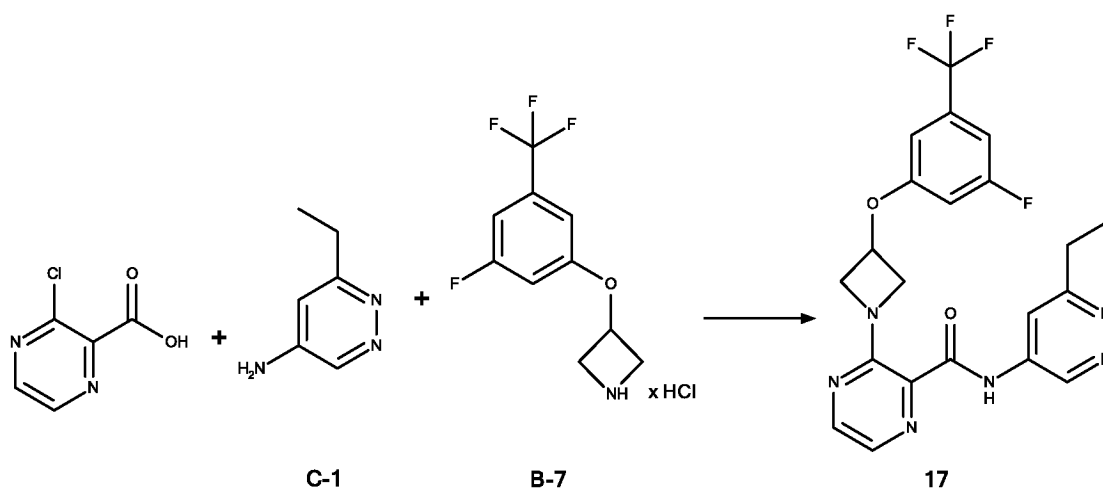
15

К смеси 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.) и ТЗР (50% в этилацетате, 0,21 мл, 347,0 мкмол.) в ТГФ (2,5 мл) добавляли ТЭА (0,13 мл, 946,0 мкмол.) и 4-амино-6-метилпиридазин (соль HCl, 88,8 мг, 347,0 мкмол.). Добавляли ДМФ (2 мл). После перемешивания в течение 5 суток при

КТ добавляли промежуточное соединение **B-5** (88,8 мг, 347,0 мкмол.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 100°C в течение 4 час. После охлаждения до КТ реакционную смесь фильтровали и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **16**.

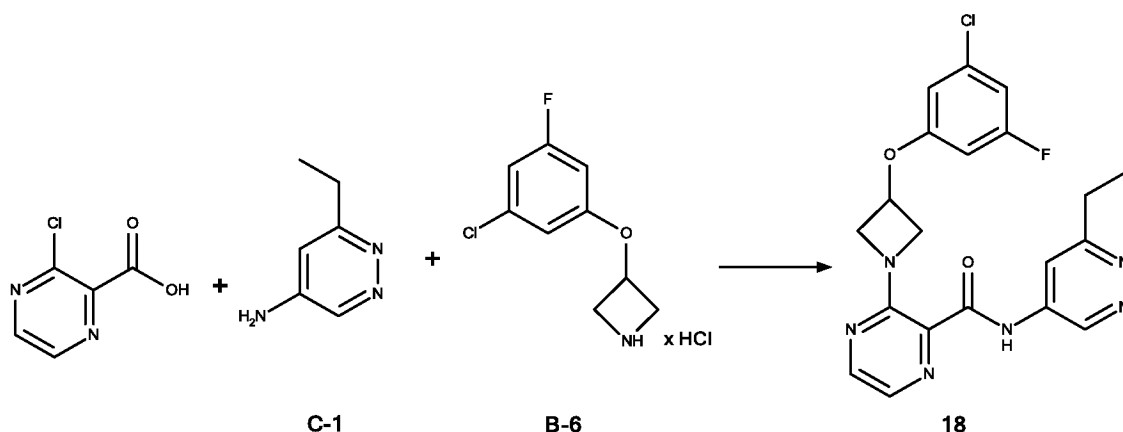
5 ЭРИ-МС: 417/419 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,62 мин. (метод В)

Пример 17:



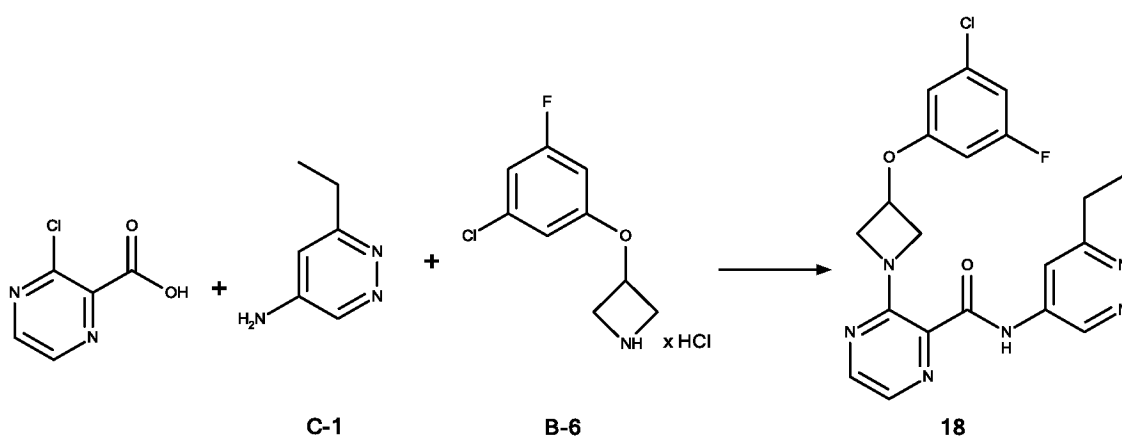
Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **C-1** (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-7** (51,6 мг, 190,0 мкмол.) и дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **17**.

15 ЭРИ-МС: 463 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,70 мин. (метод В)

Пример 18:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **C-1** (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-7** (51,6 мг, 190,0 мкмол.) и дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 17.

ЭРИ-МС: 463 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,70 мин. (метод В)

Пример 18:

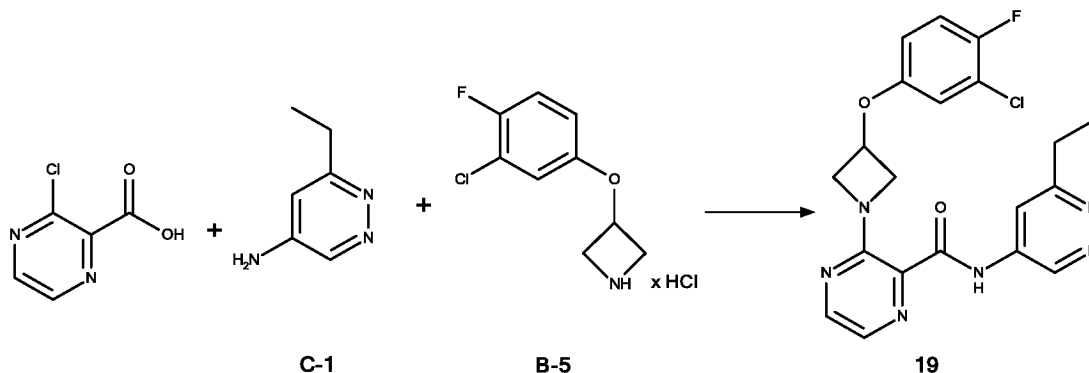
Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **C-1** (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час.

при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-6** (45,2 мг, 190,0 мкмол.) и дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения

5 **Примера 18.**

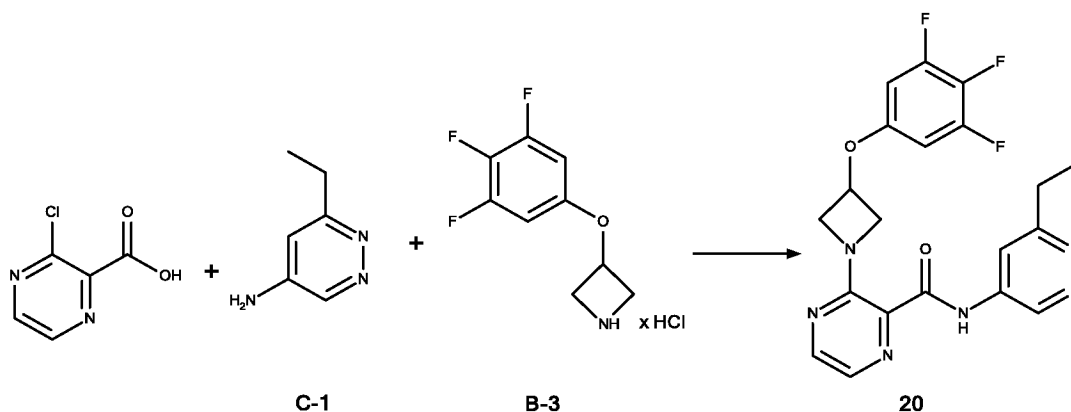
ЭРИ-МС: 429/431 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,68 мин. (метод В)

Пример 19:



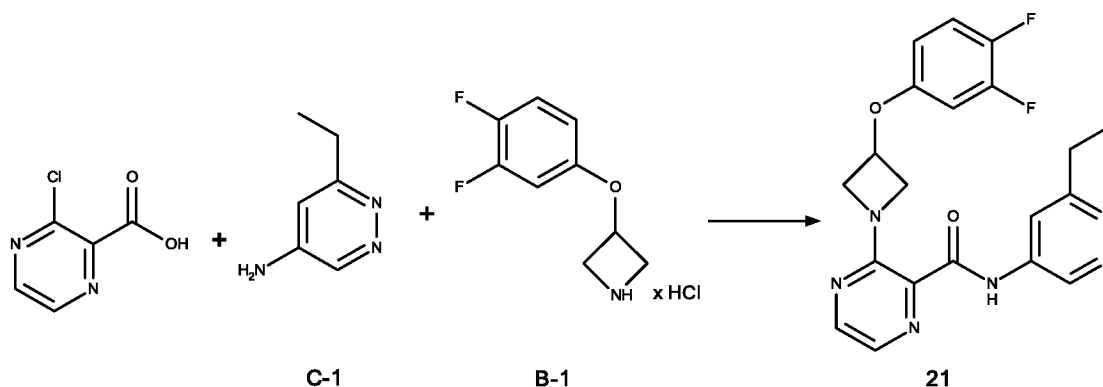
Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.),
 10 НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл)
 перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение
C-1 (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час.
 при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-5** (45,2 мг, 190,0 мкмол.) и
 дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После
 15 перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и
 непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения
Примера 19.

ЭРИ-МС: 429/431 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,66 мин. (метод В)

Пример 20:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **C-1** (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-3** (47,9 мг, 190,0 мкмол.) и дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 20.

ЭРИ-МС: 431 [M+H]⁺; ВЭЖХ (Rt): 0,65 мин. (метод В)

Пример 21:

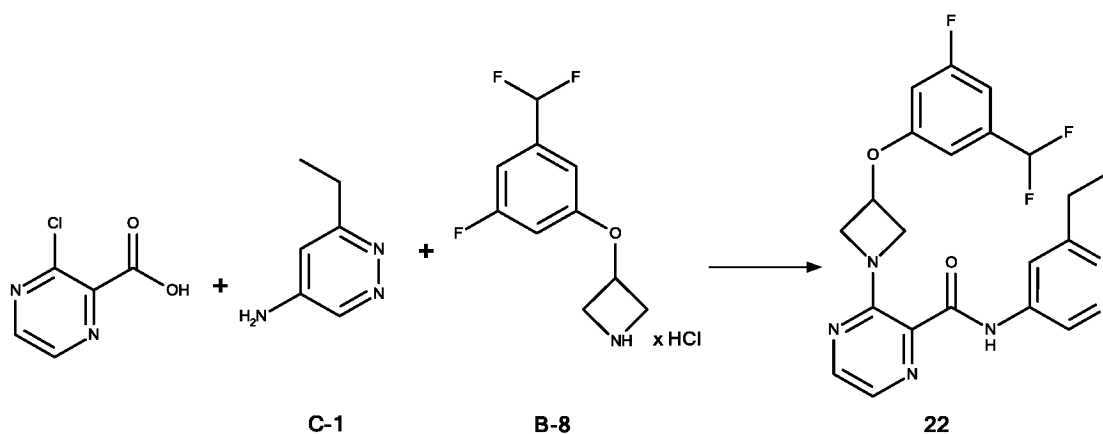
Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **C-1** (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-5** (42,1 мг, 190,0 мкмол.) и

дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и выливали в воду. Собирали преципитат, затем переносили в ДХМ и промывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 и насыщенным соевым раствором.

5 Органическую фазу смешивали с древесным углем, фильтровали через картридж для разделения фаз и концентрировали при пониженном давлении для получения сырьевого продукта. Сырьевой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 21.

ЭРИ-МС: 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,61 мин. (метод В)

10 Пример 22:

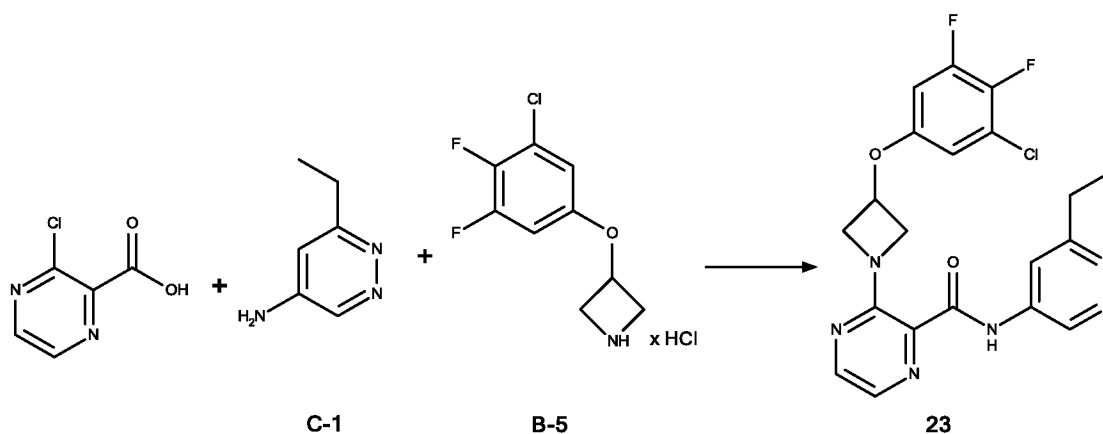


Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение

15 **C-1** (соль HCl , 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-8** (48,2 мг, 190,0 мкмол.) и дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C, смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения

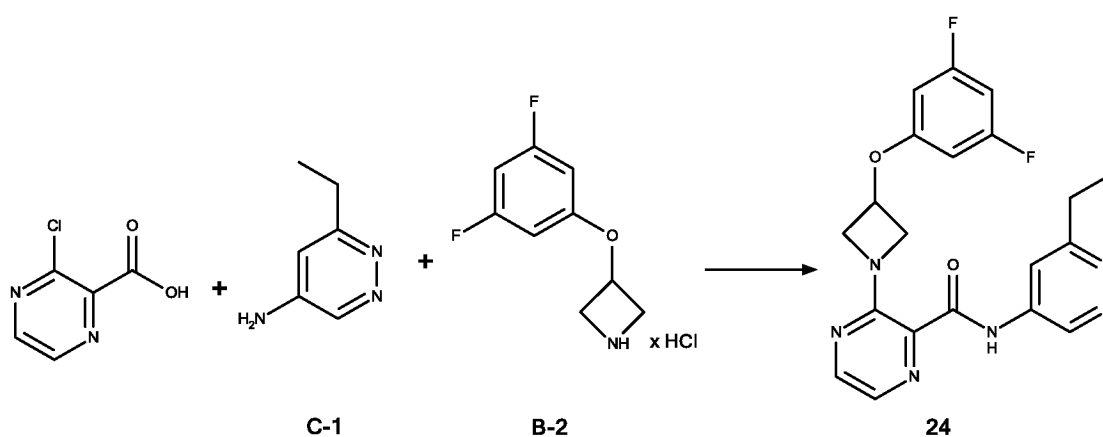
20 Примера 22.

ЭРИ-МС: 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,63 мин. (метод В)

Пример 23:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **C-1** (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-4** (48,7 мг, 190,0 мкмол.) и дополнительный ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **23**.

ЭРИ-МС: 447/449 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,69 мин. (метод В)

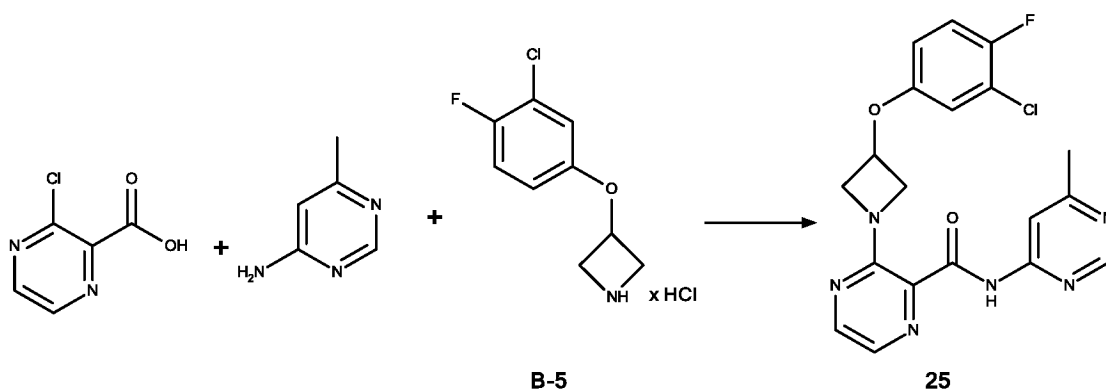
Пример 24:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), НАТУ (79,9 мг, 210,0 мкмол.) и ДИПЭА (103,2 мкл, 600,0 мкмол.) в НМП (2 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **C-1** (соль HCl, 41,2 мг, 240,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час.

при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-2** (42,1 мг, 190,0 мкмол.) и ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 45 мин. при 80°C смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **24**.

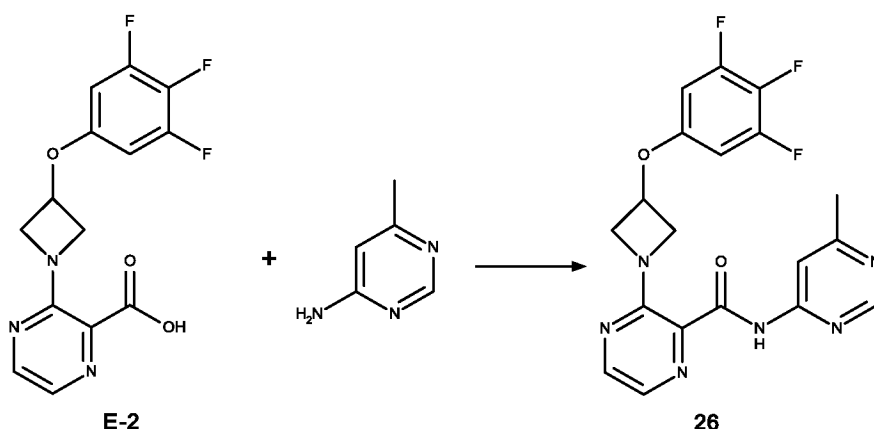
5 ЭРИ-МС: 413 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,63 мин. (метод В)

Пример 25:



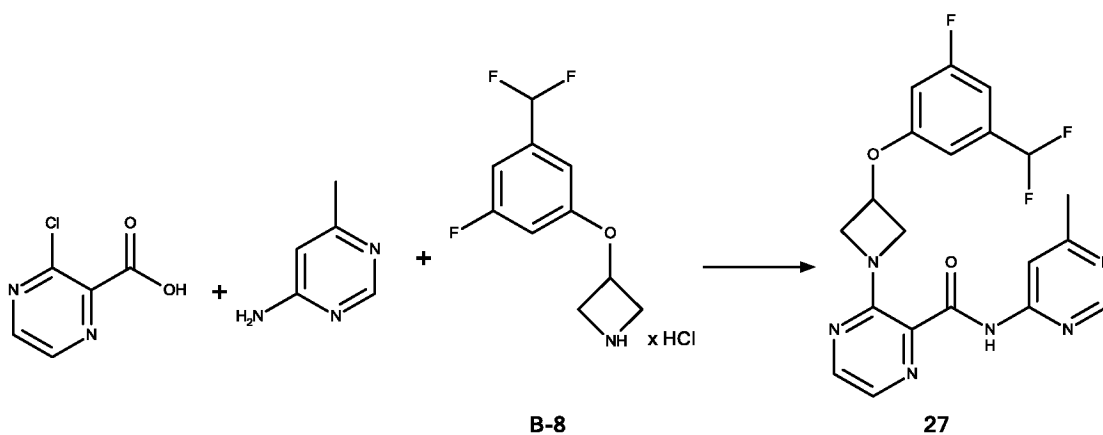
Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), 1-метилимидазола (40,3 мкл, 500,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (70,1 мг, 250,0 мкмол.) в НМП (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-метилпиримидин (22,9 мг, 210,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 часов при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-5** (45,2 мг, 190,0 мкмол.) и ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 3,5 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Перемешивание продолжали при КТ в течение 20 часов, и смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **25**.

15 ЭРИ-МС: 415/417 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,72 мин. (метод В)

Пример 26:

Смесь промежуточного соединения **E-2** (100,0 мг, 307,0 мкмол.), 1-метилимидазола (97,7 мкл, 1230,0 мкмол.), хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (103,5 мг, 369,0 мкмол.) и 4-амино-6-метилпиримидина (36,9 мг, 338,0 мкмол.) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали в течение 1 суток при КТ. Реакционную смесь разбавляли смесью ацетонитрила/метанола (об./об. 1:1) и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **26**.

ЭРИ-МС: 417 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,71 мин. (метод В)

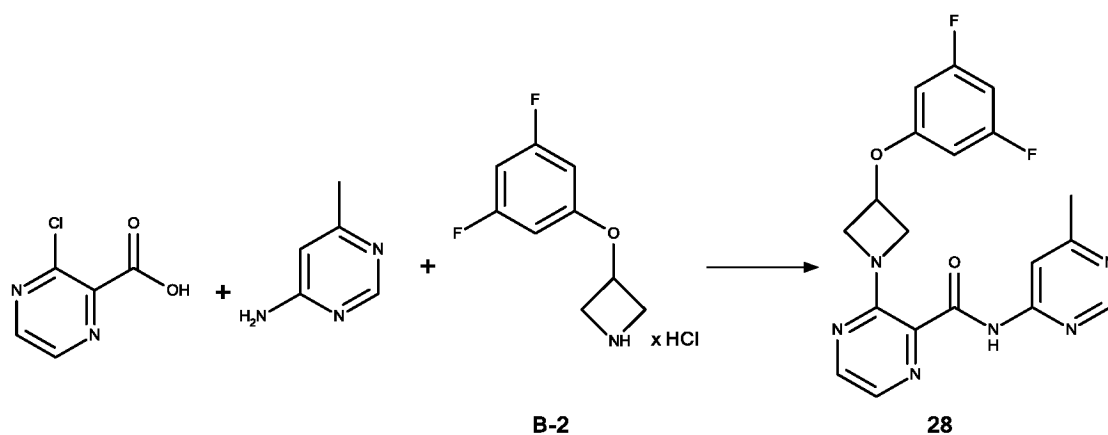
Пример 27:

Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), 1-метилимидазола (40,3 мкл, 500,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (70,1 мг, 250,0 мкмол.) в НМП (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-метилпиримидин (22,9 мг, 210,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 часов при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-8** (48,2 мг, 190,0 мкмол.)

и ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 3,5 часов при 100°C смесь охлаждали до КТ. Перемешивание продолжали при КТ в течение 20 час., и смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 27.

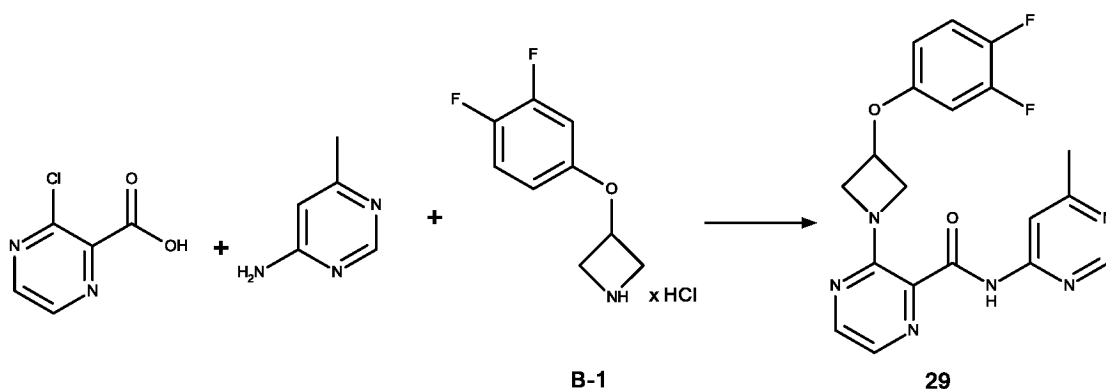
5 ЭРИ-МС: 431 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,69 мин. (метод В)

Пример 28:



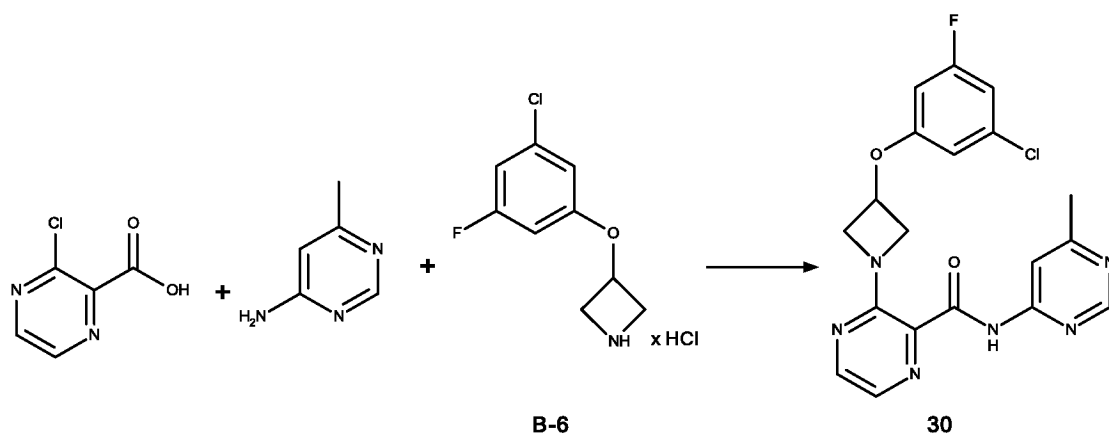
Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), 1-метилимидазола (40,3 мкл, 500,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (70,1 мг, 250,0 мкмол.) в НМП (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-метилпиримидин (22,9 мг, 210,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-2** (42,1 мг, 190,0 мкмол.) и ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 3,5 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Перемешивание продолжали при КТ в течение 20 час., и смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 28.

15 ЭРИ-МС: 399 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,70 мин. (метод В)

Пример 29:

Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмоль) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-метилпиримидин (22,9 мг, 210,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 75 мин. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-1** (73,4 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (300,0 мкл, 1744,0 мкмоль) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 1 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ и выливали в воду. Преципитат собирали путем фильтрации, промывали водой и высушивали при 40°C в течение 2 суток для обеспечения Примера **29**.

ЭРИ-МС: 399 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,68 мин. (метод В)

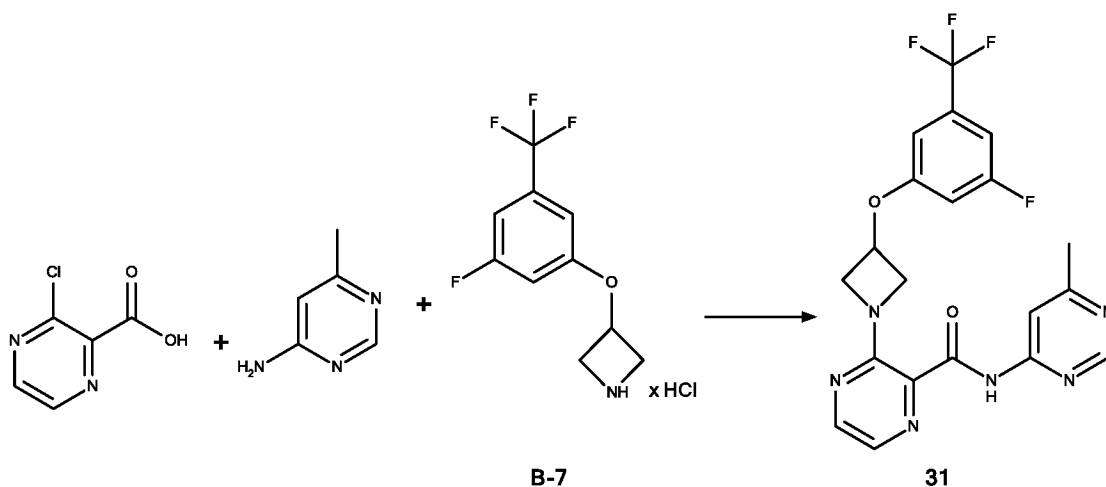
Пример 30:

Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), 1-метилимидазола (40,3 мкл, 500,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (70,1 мг, 250,0 мкмол.) в НМП (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-

метилпиримидин (22,9 мг, 210,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-6** (45,2 мг, 190,0 мкмол.) и ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 3,5 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Перемешивание продолжали при КТ в течение 20 часов, и смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **30**.

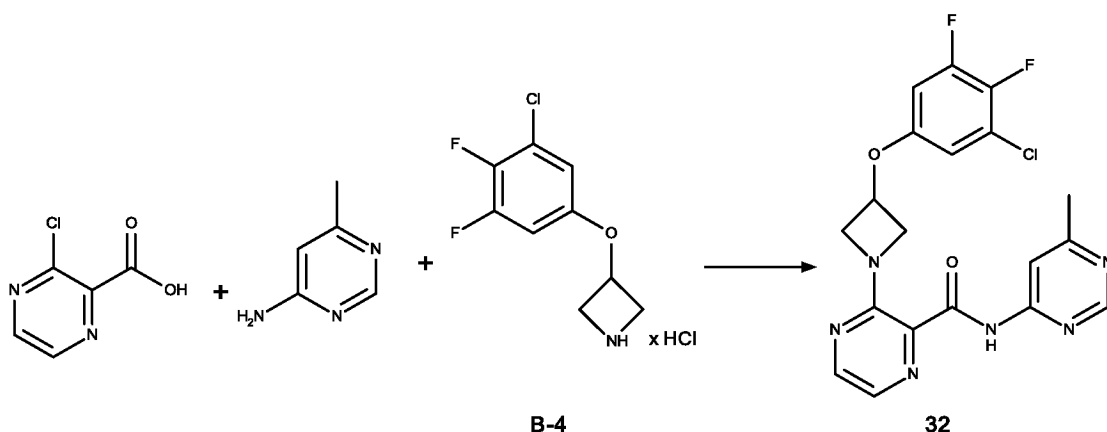
ЭРИ-МС: 415/417 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,75 мин. (метод В)

Пример 31:



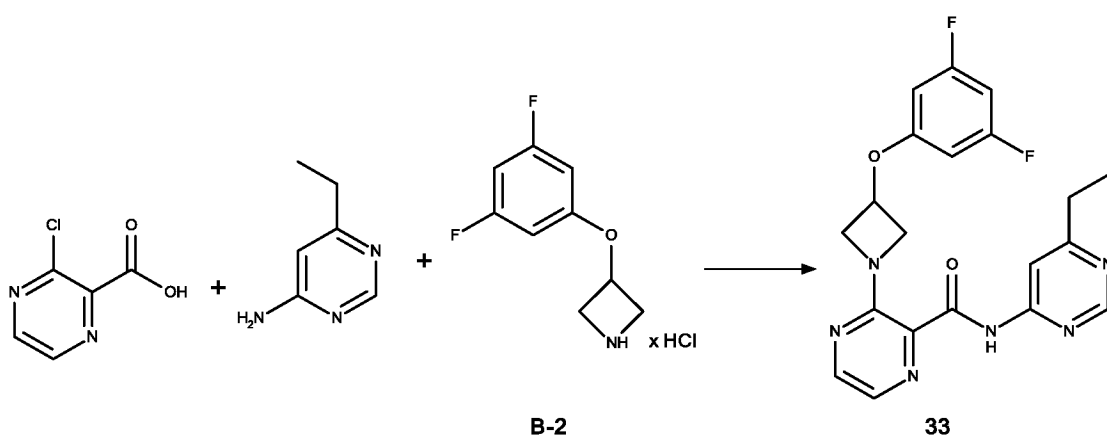
Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), 1-метилимидазола (40,3 мкл, 500,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (70,1 мг, 250,0 мкмол.) в НМП (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-метилпиримидин (22,9 мг, 210,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 часов при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-7** (51,6 мг, 190,0 мкмол.) и ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 4 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **31**.

ЭРИ-МС: 449 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,77 мин. (метод В)

Пример 32:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (31,7 мг, 200,0 мкмол.), 1-метилимидазола (40,3 мкл, 500,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (70,1 мг, 250,0 мкмол.) в НМП (1 мл) перемешивали в течение 10 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-метилпиримидин (22,9 мг, 210,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 18 часов при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-4** (48,7 мг, 190,0 мкмол.) и ДИПЭА (100,0 мкл, 581,0 мкмол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 3,5 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Перемешивание продолжали при КТ в течение 20 час., и смесь очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **32**.

ЭРИ-МС: 433/435 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,75 мин. (метод В)

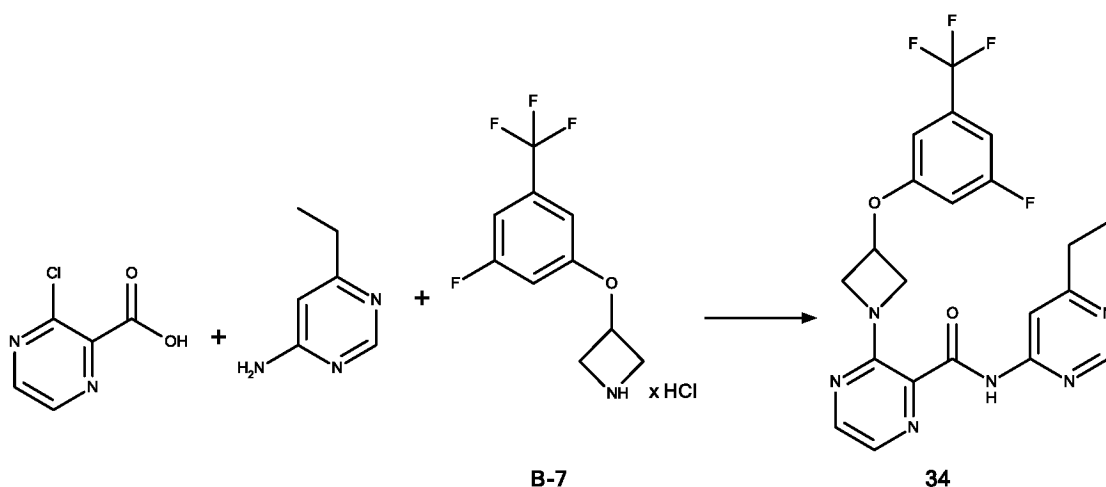
Пример 33:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП

(0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-2** (73,4 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **33**.

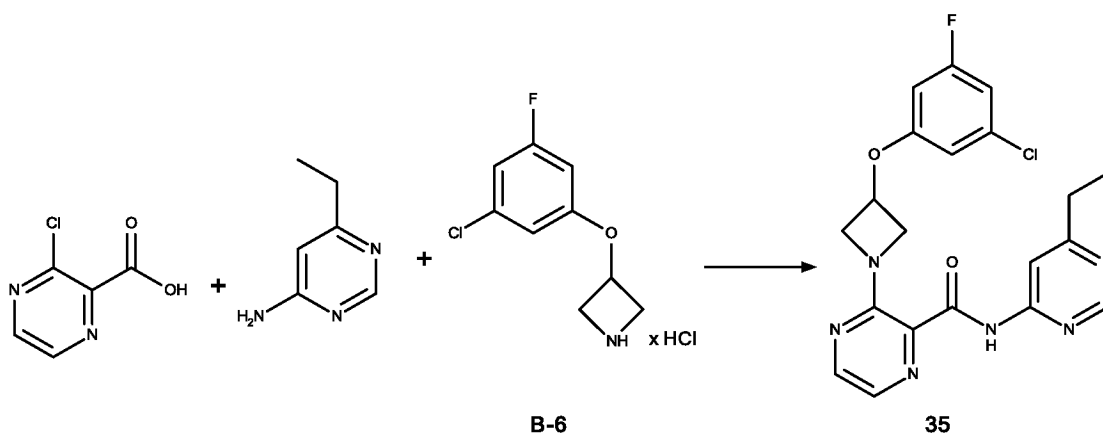
ЭРИ-МС: 413 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,75 мин. (метод В)

Пример 34:



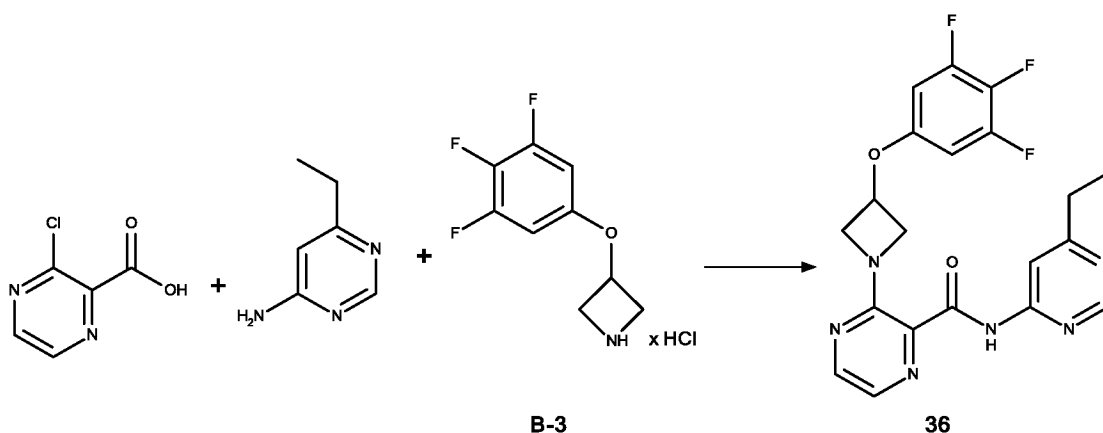
Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-7** (90,0 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и непосредственно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **34**.

ЭРИ-МС: 463 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,82 мин. (метод В)

Пример 35:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-6** (78,8 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **35**.

ЭРИ-МС: 429/431 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,81 мин. (метод В)

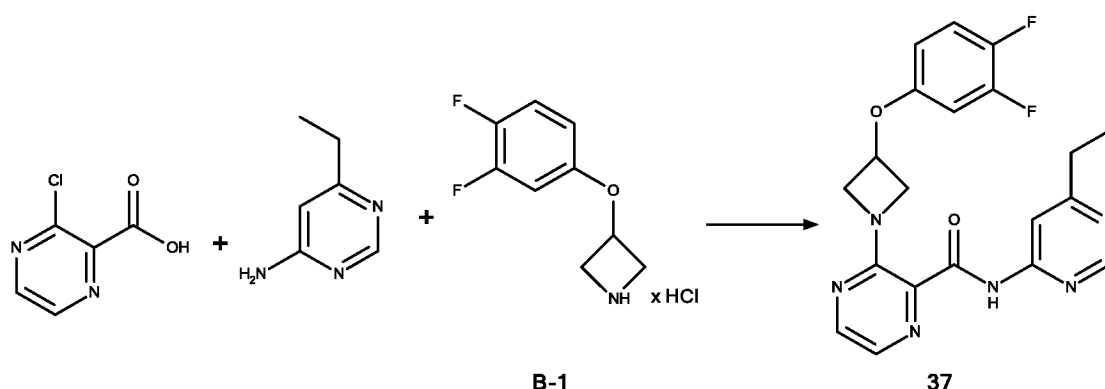
Пример 36:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП

(0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-3** (79,4 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **36**.

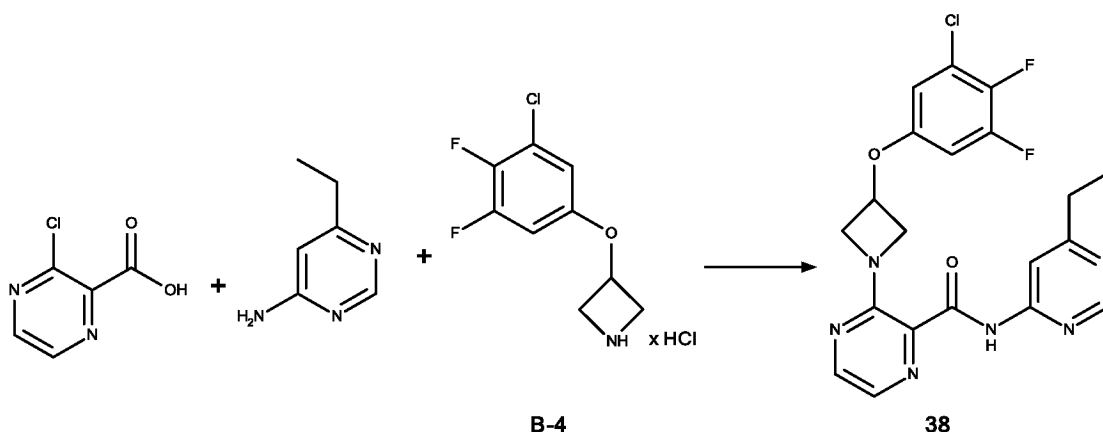
ЭРИ-МС: 431 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,77 мин. (метод В)

Пример 37:



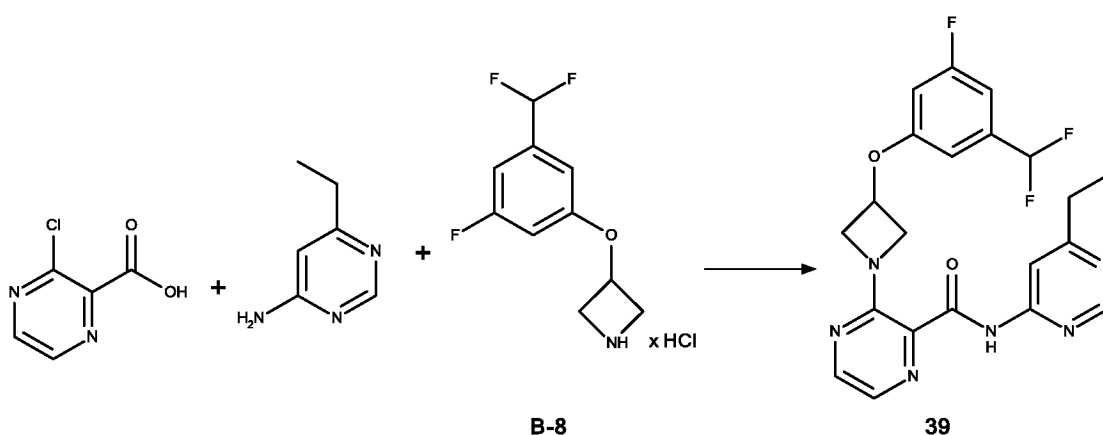
Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-1** (73,4 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно путем препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **37**.

ЭРИ-МС: 413 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,74 мин. (метод В)

Пример 38:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-4** (84,8 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **38**.

ЭРИ-МС: 447/449 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,81 мин. (метод В)

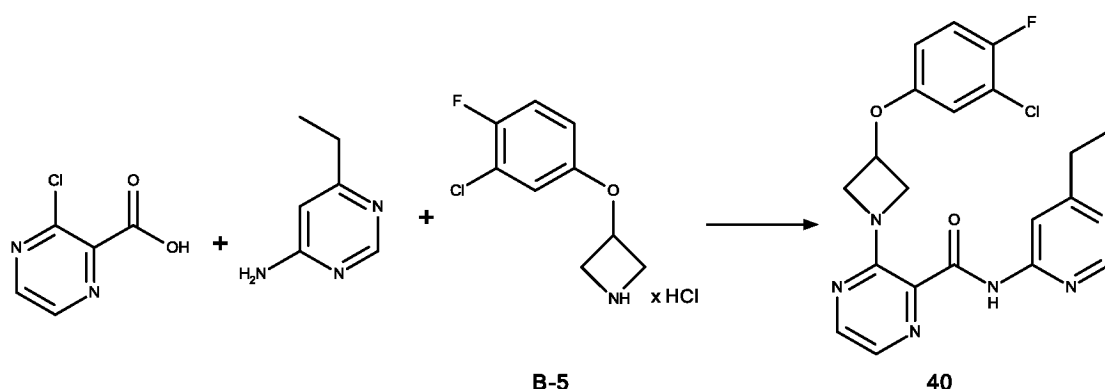
Пример 39:

Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП

(0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-8** (84,0 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **39**.

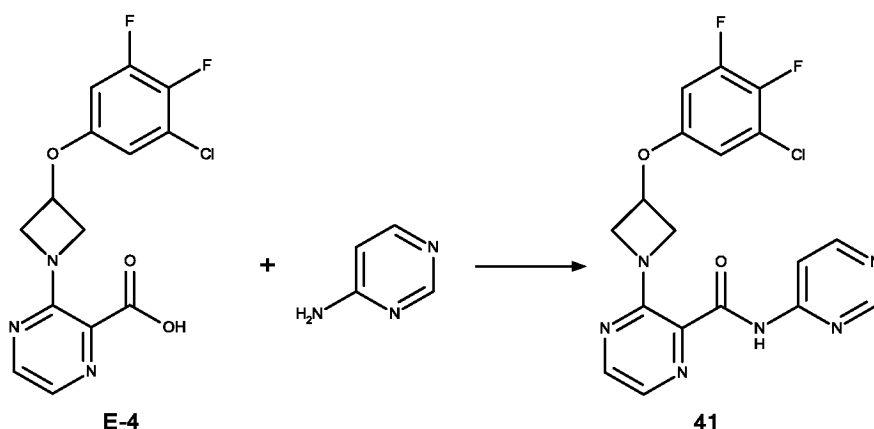
ЭРИ-МС: 445 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,75 мин. (метод В)

Пример 40:



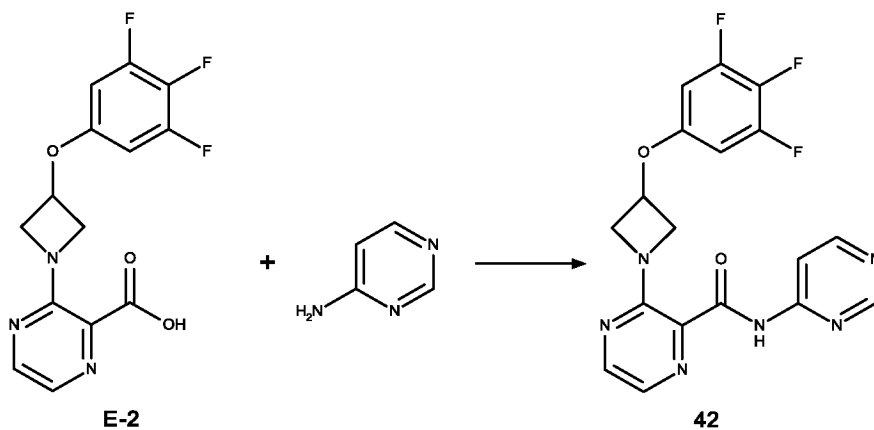
Смесь 3-хлорпиперазин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-амино-6-этилпиримидин (40,8 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-5** (78,8 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **40**.

ЭРИ-МС: 429/431 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,78 мин. (метод В)

Пример 41:

Смесь промежуточного соединения **E-4** (50,0 мг, 146,0 мкмол.), 1-метилимидазола (46,5 мкл, 585,0 мкмол.), хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (49,3 мг, 176,0 мкмол.) и 4-аминопиридина (15,3 мг, 161,0 мкмол.) в ДМА (2 мл) перемешивали в течение 3 час. при КТ. После добавления воды образовавшийся преципитат собирали путем фильтрования. Преципитат переносили в ДХМ и пропускали через картридж для разделения фаз для удаления остаточной воды. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, растворяли в ацетонитриле и лиофилизировали для получения сырьевого продукта. Сырьевой продукт суспендировали в смеси ацетонитрил/метанол (1/1 об./об.) и ДМФ, затем фильтровали. Органическую фазу очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **41**.

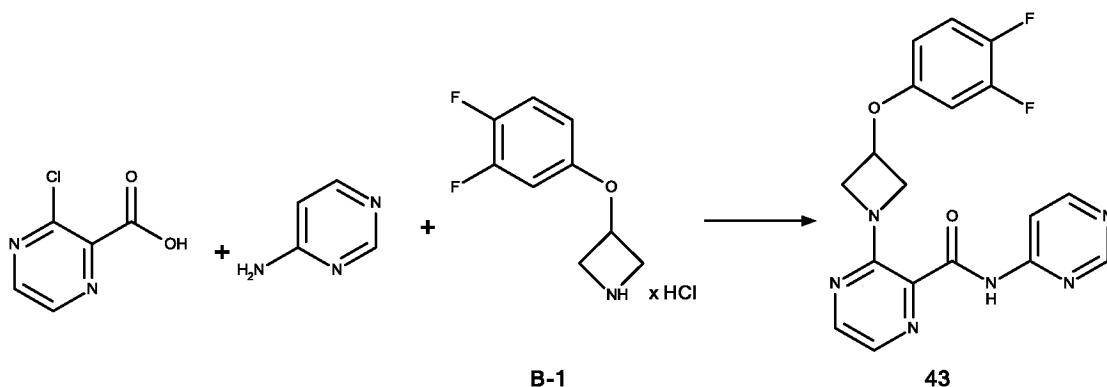
ЭРИ-МС: 419/421 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,73 мин. (метод В)

Пример 42:

Смесь промежуточного соединения **Е-2** (50,0 мг, 154,0 мкмол.), 1-метилимидазола (48,8 мкл, 615,0 мкмол.), хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (51,8 мг, 184,0 мкмол.) и 4-аминопиримидина (16,1 мг, 169,0 мкмол.) в ДМА (2 мл) перемешивали в течение 3 час. при КТ. После добавления воды образовавшийся преципитат собирали путем фильтрования. Преципитат переносили в ДХМ и пропускали через картридж для разделения фаз для удаления остаточной воды. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, растворяли в ацетонитриле и лиофилизировали для получения сырьевого продукта. Сырьевой продукт очищали с помощью ЖХСД (силикагель, градиент ДХМ/метанол 100→95/5 об./об.). Собирали фракции, содержащие продукт, и концентрировали при пониженном давлении. Повторная очистка с использованием препаративной ВЭЖХ обеспечивала Пример 42.

ЭРИ-МС: 403 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,89 мин. (метод D)

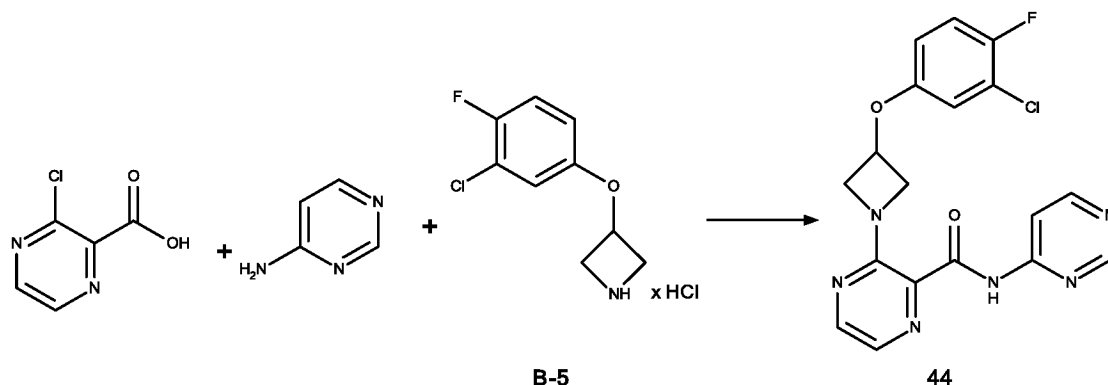
Пример 43:



Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-аминопиримидин (31,5 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-1** (73,4 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 43.

ЭРИ-МС: 385 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,65 мин. (метод В)

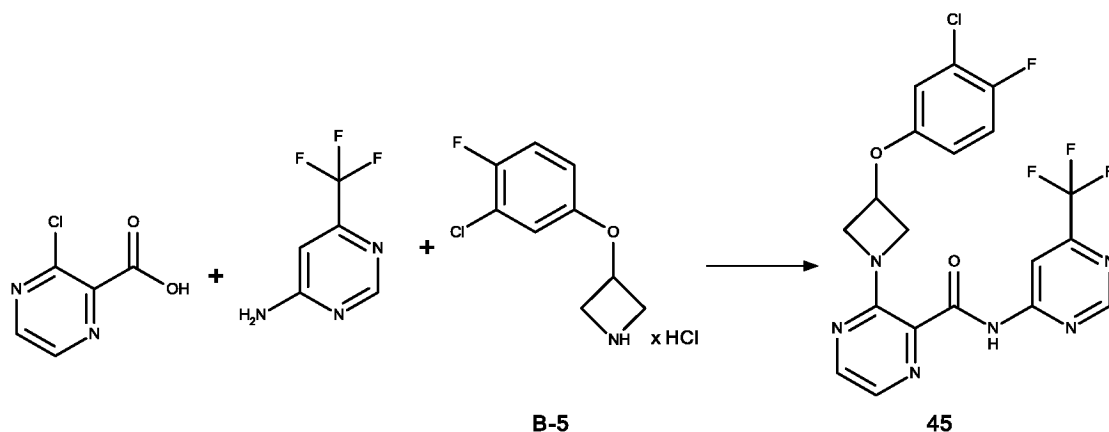
Пример 44:



Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 4-аминопиримидин (31,5 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **B-5** (78,8 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера 44.

ЭРИ-МС: 401/403 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,69 мин. (метод В)

Пример 45:

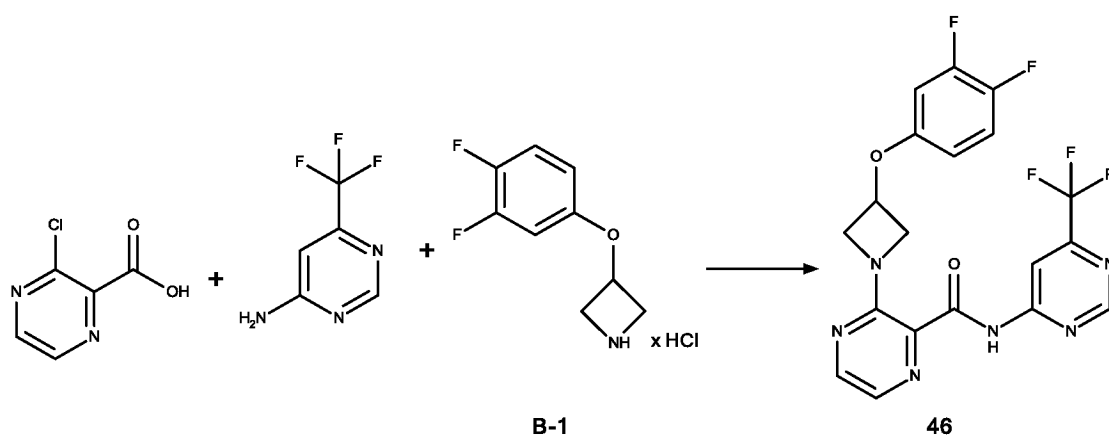


Смесь 3-хлорпирозин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП

(0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 5-трифторметил-4-аминопиримидин (54,0 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-5** (78,8 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и очищали непосредственно с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **45**.

ЭРИ-МС: 469/471 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,84 мин. (метод В)

Пример 46:

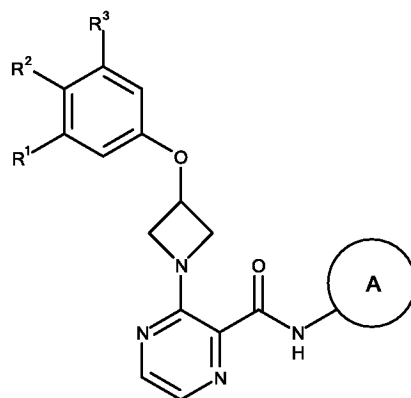


Смесь 3-хлорпиразин-2-карбоновой кислоты (50,0 мг, 315,0 мкмол.), 1-метилимидазола (63,5 мкл, 788,0 мкмол.) и хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (110,6 мг, 394,0 мкмол.) в НМП (0,7 мл) перемешивали в течение 5 мин. при КТ. Добавляли 5-трифторметил-4-аминопиримидин (54,0 мг, 331,0 мкмол.), и смесь перемешивали в течение 4 час. при КТ. Добавляли промежуточное соединение **В-1** (73,4 мг, 331,0 мкмол.) и ДИПЭА (0,3 мл, 1,7 ммол.) в реакционную смесь. После перемешивания в течение 18 час. при 100°C смесь охлаждали до КТ. Реакционную смесь разбавляли ацетонитрилом и дважды очищали с помощью препаративной ВЭЖХ для обеспечения Примера **46**.

ЭРИ-МС: 453 $[M+H]^+$; ВЭЖХ (Rt): 0,79 мин. (метод В).

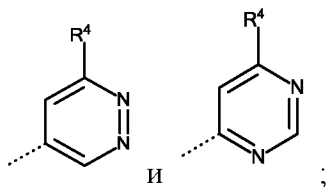
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I), где

A является выбранным из группы A^a, которая состоит из



5

R¹ является выбранным из группы R^{1a}, которая состоит из
H- и F-;

R² является выбранным из группы R^{2a}, которая состоит из
H- и F-;

R³ является выбранным из группы R^{3a}, которая состоит из
галогена, F₂HCO-, F₃CO-, F₂HC- и F₃C-;

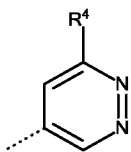
R⁴ является выбранным из группы R^{4a}, которая состоит из
H- та C₁₋₃-алкил-,

где указанная выше группа C₁₋₃-алкил- может быть необязательно
замещенной от 1 до 5 заместителями, которые являются независимо
выбранными из группы, которая состоит из фтора;

или его соли.

2. Соединение в соответствии с пунктом 1, где

A является выбранным из группы A^b , которая состоит из



или его соли.

3. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 2, где

R^3 является выбранным из группы R^{3b} , которая состоит из
F-, Cl- и F_2HC -

5 или его соли.

4. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 2, где

R^3 является выбранным из группы R^{3c} , которая состоит из
F-.

или его соли.

10 5. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 4, где

R^4 является выбранным из группы R^{4b} , которая состоит из
H-, C_{1-2} -алкил- и F_3C -.

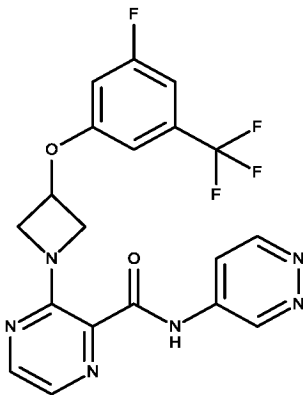
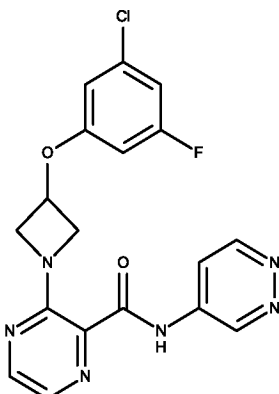
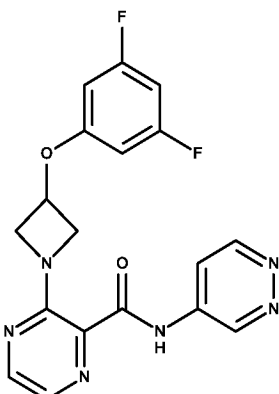
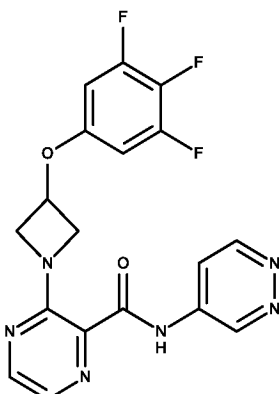
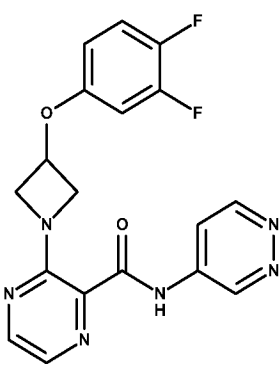
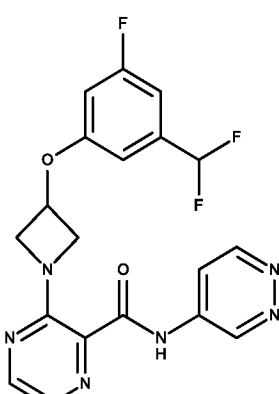
или его соли.

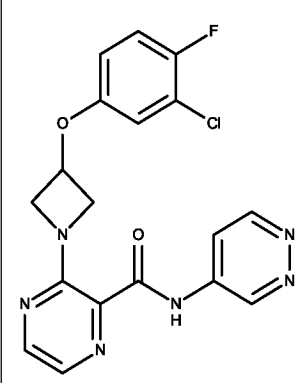
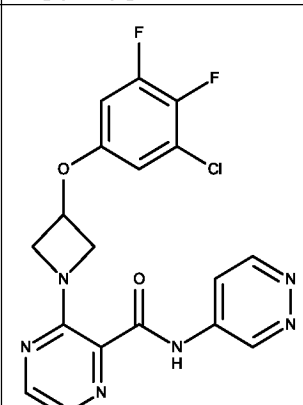
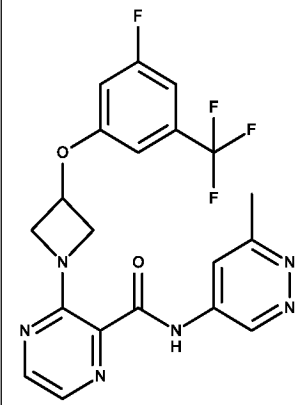
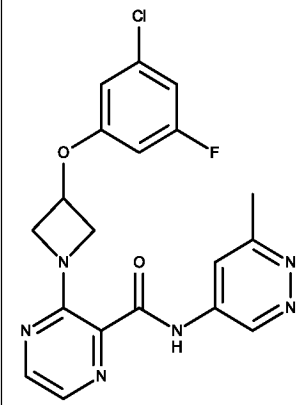
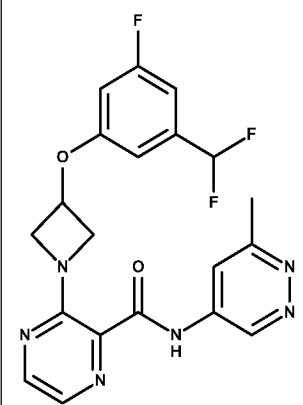
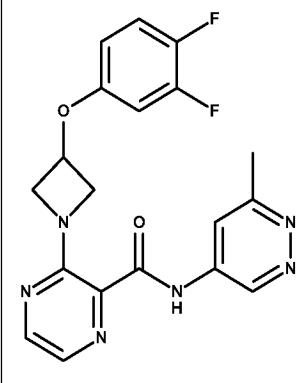
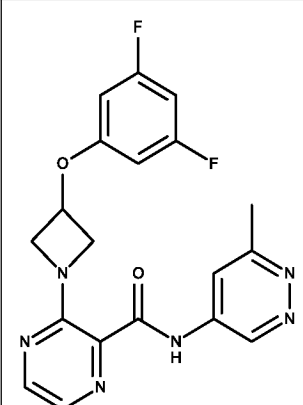
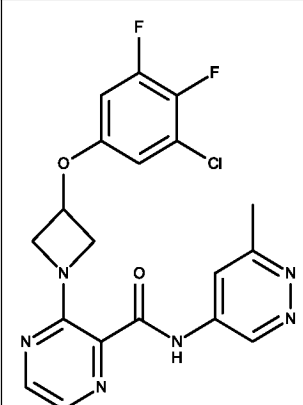
6. Соединение в соответствии с любым из пунктов 1 - 4, где

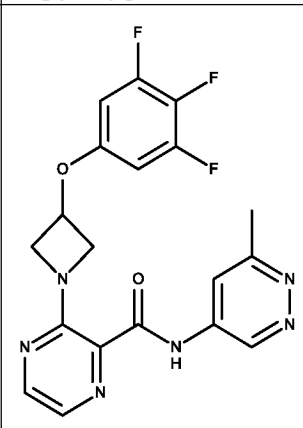
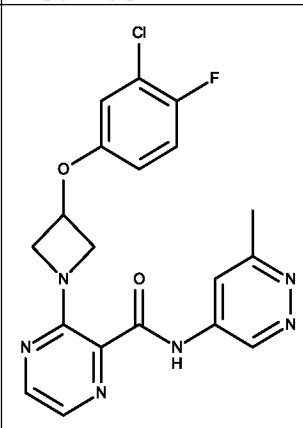
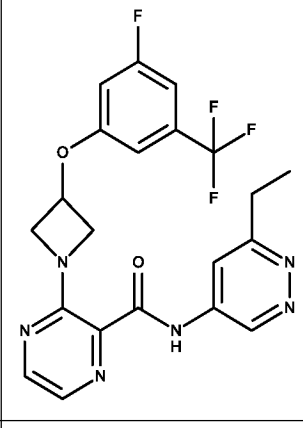
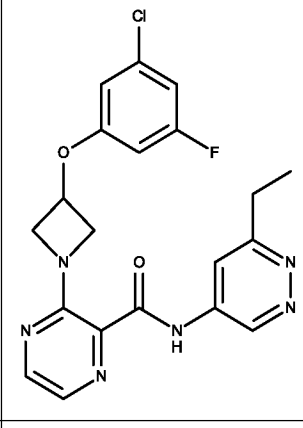
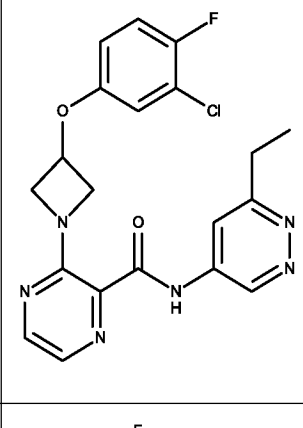
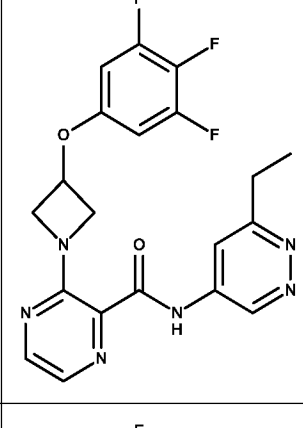
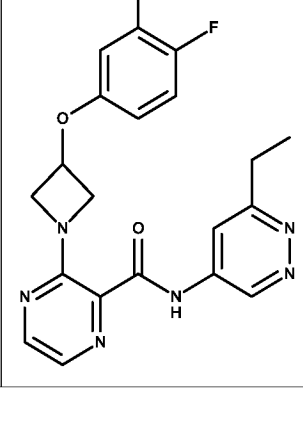
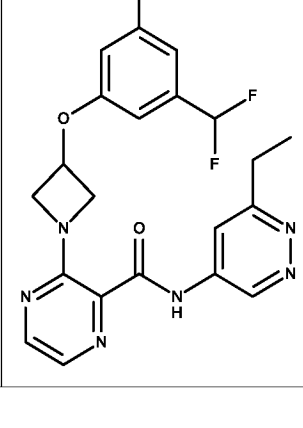
R^4 является выбранным из группы R^{4c} , которая состоит из
 C_{1-2} -алкил-.

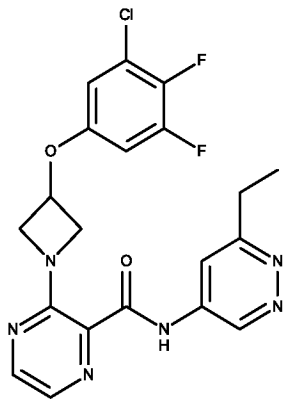
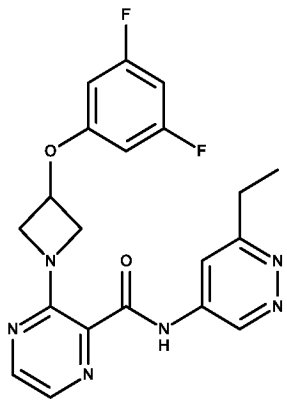
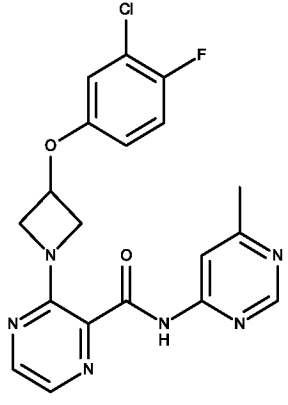
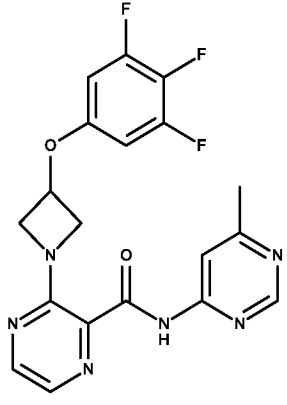
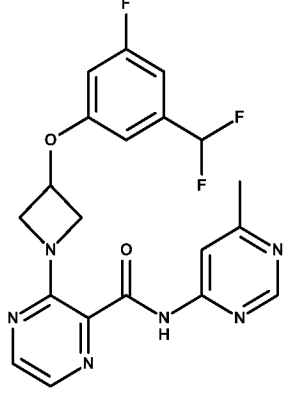
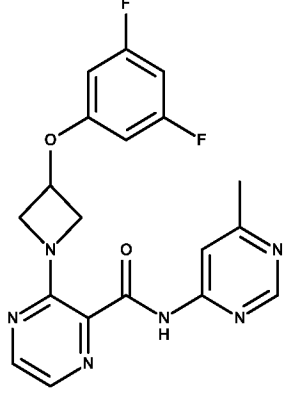
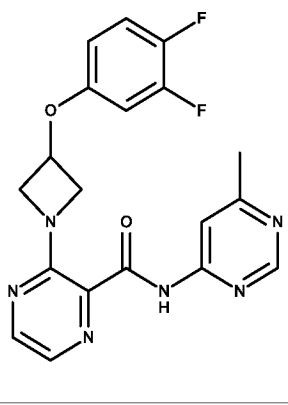
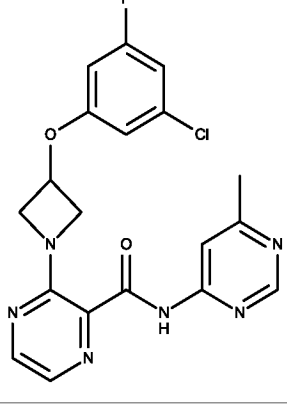
или его соли.

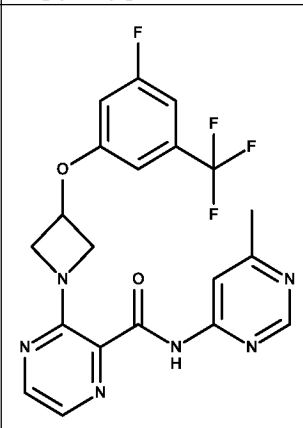
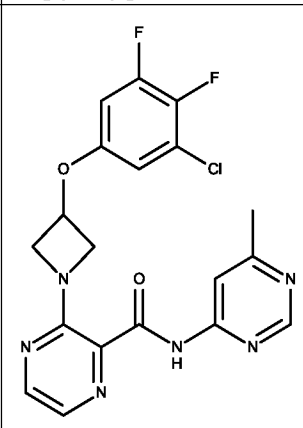
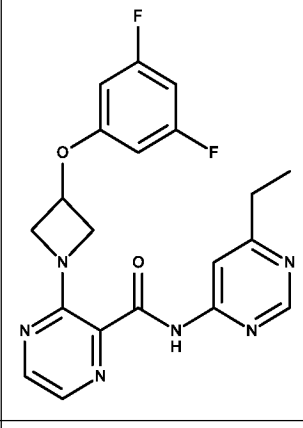
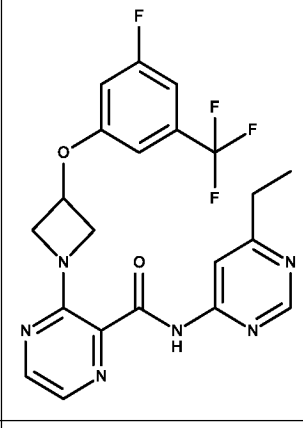
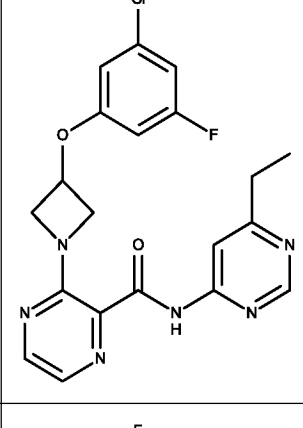
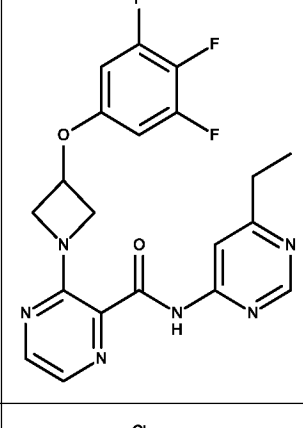
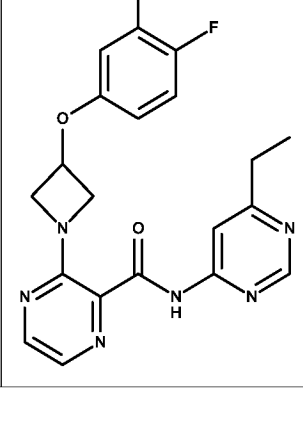
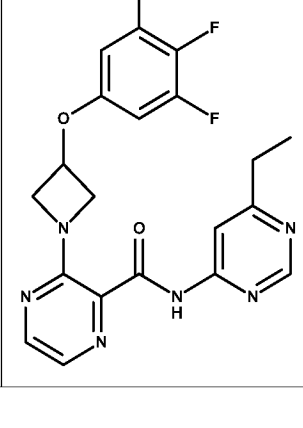
7. Соединение, выбранное из группы, которая состоит из

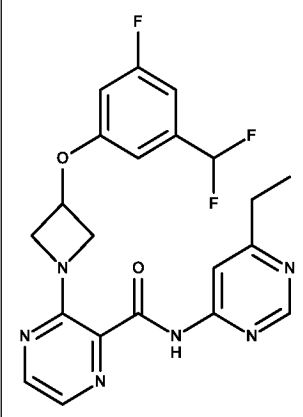
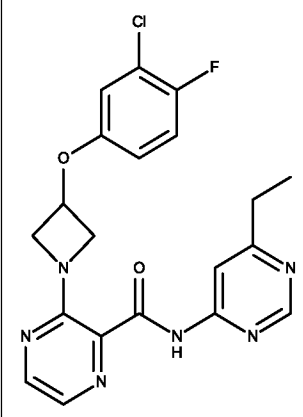
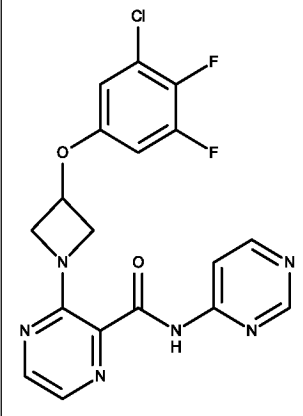
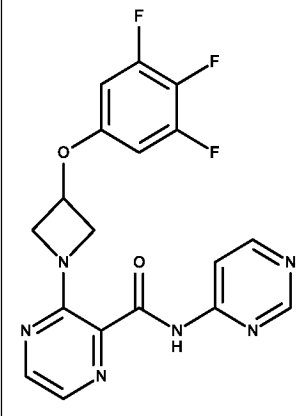
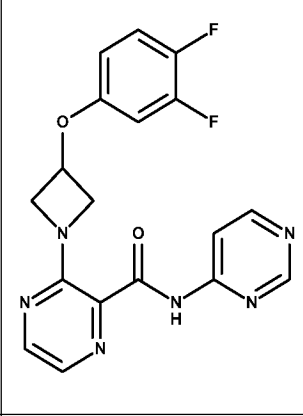
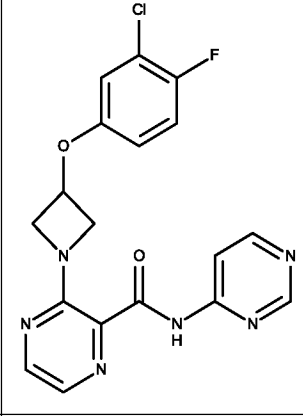
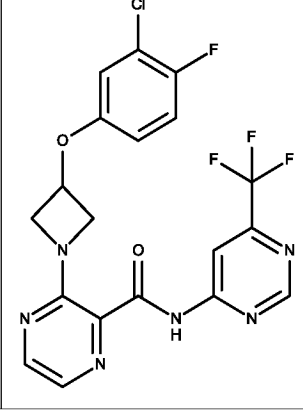
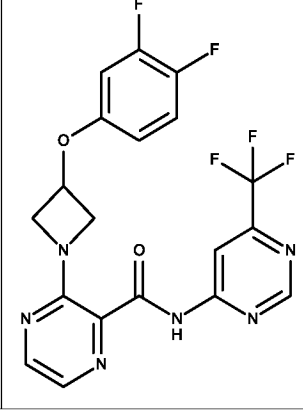
№	Структура	№	Структура
I		II	
III		IV	
V		VI	

№	Структура	№	Структура
VII		VIII	
IX		X	
XI		XII	
XIII		XIV	

№	Структура	№	Структура
XV		XVI	
XVII		XVIII	
XIX		XX	
XXI		XXII	

№	Структура	№	Структура
XXIII		XXIV	
XXV		XXVI	
XXVII		XXVIII	
XXIX		XXX	

№	Структура	№	Структура
XXXI		XXXII	
XXXII I		XXXIV	
XXXV		XXXVI	
XXXVII		XXXVIII	

№	Структура	№	Структура
XXXIX		XL	
XLI		XLII	
XLIII		XLIV	
XLV		XLVI	

8. Фармацевтически приемлемая соль соединения в соответствии с пунктом 7.

9. Соединение в соответствии с любым одним или более пунктами 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

10. Фармацевтическая композиция, содержащая, по крайней мере, одно соединение в соответствии с любым одним или более пунктами 1-7 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или более фармацевтически приемлемым(и) носителем(ями).

11. Соединение в соответствии с любым одним или более пунктами 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция в соответствии с пунктом 10 для применения при предотвращении или лечении шизофрении; положительных симптомов, связанных с шизофренией, шизоаффективными, шизофреноподобными и шизотипическими расстройствами, резистентной к лечению шизофренией, синдромом ослабленного психоза и расстройством аутистического спектра; для усиления лечения положительных симптомов, связанных с шизофренией, усиления антипсихотических средств; негативных симптомов, связанных с шизофренией, шизофреноподобными и шизотипическими расстройствами, резистентной к лечению шизофренией, синдромом ослабленного психоза и расстройством аутистического спектра; когнитивных нарушений, связанных с шизофренией (CIAS), шизоаффективными, шизофреноподобными и шизотипическими расстройствами, резистентной к лечению шизофренией, синдромом ослабленного психоза и расстройством аутистического спектра; резистентной к лечению шизофрении; шизоаффективного расстройства; шизофреноподобного расстройства; шизотипического расстройства; медикаментозного психоза; биполярного расстройства; синдрома ослабленного психоза и нервно-психических симптомов, связанных с болезнью Альцгеймера; болезнью Паркинсона; сосудистой деменцией и фронтотемпоральной деменцией; расстройством аутистического спектра (РАС); расстройства контроля над импульсами, вызванного агонистами

рецептора D2; расстройства, связанного с азартными играми, вызванными агонистами рецепторов D2, синдрома Туретта; когнитивных расстройств, связанных с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, сосудистой деменцией и лобно-височной деменцией; депрессии; дефицита внимания с 5 гиперактивностью; большого депрессивного расстройства; наркотической зависимости; тревожности; мании при биполярном расстройстве; острой мании; возбуждения; отстраненности; и лечения симптомов, связанных с гиподлительностью (например, гиподлительностью, связанной со злоупотреблением наркотиками) и/или гиперкинетическими симптомами.