

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390489 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.10

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.08.05

(54) ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ПО
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМУ ФРАГМЕНТУ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-
a]ПИРИМИДИНА

(31) P2000254

(32) 2020.08.05

(33) HU

(86) PCT/IB2021/057180

(87) WO 2022/029666 2022.02.10

(71) Заявитель:

РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

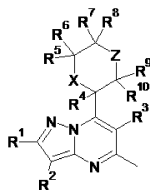
(72) Изобретатель:

Борза Иштван, Элеш Янош, Роман
Виктор, Петро Йозеф Левенте, Гегё
Чаба Лехель, Беньей Дьюла Агтила
(HU)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к новым производным пиразоло[1,5-a]пиримидина, имеющим формулу (I), или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам, которые служат положительными аллостерическими модуляторами рецептора GABA_B (рецептора В гамма-аминомасляной кислоты). Изобретение также относится к способу получения таких соединений и к ключевым промежуточным соединениям, применяемым в этом способе. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, необязательно в комбинации с двумя или более различными терапевтическими агентами, и к применению таких соединений в способах лечения заболеваний и состояний, опосредуемых и модулируемых положительным аллостерическим механизмом рецептора GABA_B. Изобретение также относится к способу получения медикаментов, подходящих для лечения таких расстройств.



A1

202390489

202390489

A1

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ЗАМЕЩЕННЫЕ ПО ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОМУ ФРАГМЕНТУ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ПИРИМИДИНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к новым производным
5 пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, имеющим формулу (I), или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам, которые служат положительными аллостерическими модуляторами рецептора GABA_B (англ. gamma-aminobutyric acid B receptor, т.е. рецептора B гамма-аминомасляной кислоты).
10 Изобретение также относится к способу получения таких соединений, а также к ключевым промежуточным соединениям для этого способа. Изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, необязательно в комбинации с двумя или более различными терапевтическими агентами, и к применению таких соединений в способах лечения
15 заболеваний и состояний, опосредуемых и модулируемых положительным аллостерическим механизмом рецептора GABA_B. Изобретение также относится к способу получения медикаментов, подходящих для лечения таких расстройств.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В центральной нервной системе гамма-аминомасляная кислота (рус.: ГАМК,
20 англ.: GABA) является основным нейромедиатором торможения и играет ключевую роль в модулировании активности нейронов. Она воздействует на три рецепторные системы: родственные ионотропные рецепторы GABA_A и GABA_C и отдельный метаботропный рецептор GABA_B (Hill, Bowery, Nature 1981, 290, 149-152). Последние из названных, рецепторы GABA_B распределены повсеместно в центральной
25 нервной системе млекопитающих и имеют разные уровни экспрессии в различных областях мозга (Bowery с соавт., Neuroscience 1987, 20, 365-385). Рецепторы GABA_B обнаруживаются как в пресинаптической, так и в постсинаптической областях и играют важную роль в тонком регулировании передачи нервных импульсов. Большая часть рецепторов GABA_B группируется вокруг возбуждающих синапсов,
30 либо на краю пресинаптической терминали, либо на дендритных шипиках с противоположной стороны от глутаматергических уплотнений (Ulrich, Bettler, Curr. Opin. Neurobiol. 2007, 17, 298-303).

Рецепторы GABA_B относятся к Семейству 3 (C) сопряженных с G-белком рецепторов (англ. G-protein coupled receptor, сокр. GPCR), также включающему метаботропные рецепторы глутамата (mGluR), кальций-чувствительные рецепторы, вкусовые рецепторы и ряд сиротских рецепторов, проявляя наивысшую, приблизительно 30% гомологию по отношению к mGluR (Bettler с соавт., *Physiol. Rev.* 2004, 84, 835-867). Рецепторы GABA_B являются гетеродимерами, состоящими из двух схожих, но все-таки различающихся субъединиц B1 и B2. Субъединица B1 имеет множество сплайс-вариантов, но только два из них (B1a и B1b) имеют выраженную физиологическую значимость. Эти изоформы отличаются только своим

10 внеклеточным доменом, содержащим два мотива Sushi, которые регулируют подклеточную локализацию рецептора (Vigot с соавт., *Neuron* 2006, 50, 589-601; Biermann с соавт., *J. Neurosci.* 2010, 30, 1385-1394). Субъединица B1 связывается с эндогенным нейромедиатором-лигандом GABA, а также с другими ортостерическими агонистами (такими как баклофен, SKF97541) и антагонистами

15 (такими как факлофен, саклофен). Субъединица B1 отвечает за внутриклеточную передачу сигнала, опосредуемую активацией G-белка, и полагают, что она связывается с аллостерическими модуляторами (Binet с соавт., *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 29085-29091; Dupuis с соавт., *Mol. Pharmacol.* 2006, 70, 2027-2036). Участком, на который воздействуют соединения CGP7930 и GS39783, являющиеся

20 положительными аллостерическими модуляторами GABA_B, разработанными в Компании Novartis, является семиспиральный трансмембранный домен субъединицы B2; конкретные участки связывания других, неродственных хемотипов положительных аллостерических модуляторов неизвестны.

Основным синаптическим действием рецепторов GABA_B является

25 пресинаптическая блокада высвобождения нейромедиаторов (GABA, а также глутамата) и постсинаптическая гиперполяризация (Gassmann, Bettler, в публикации: *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*, 2007). Эти воздействия являются результатом ингибирования пресинаптического притока кальция и стимуляции постсинаптических калиевых каналов внутреннего выпрямления (англ. G-protein-

30 regulated inwardly rectifying potassium channel, сокращенно GIRK), соответственно. Функции ионных каналов опосредуются в пределах мембраны посредством активации $\beta\gamma$ субъединиц белков G_i/G_o. Кроме этого, рецепторы GABA_B также передают сигнал через α субъединицу тех же G-белков, которая ингибирует аденилатциклазу и замедляет рекрутинг синаптических пузырьков (Chalifoux, Carter,

35 *Curr. Opin. Neurobiol.* 2011, 21, 339-442). Наряду с этими быстрыми клеточными

явлениями, рецепторы GABA_B также регулируют цитоплазматические киназы, включая митоген-активированную протеинкиназу, и, таким образом, оказывают долговременное влияние на пластичность синаптических связей.

Для лучшего понимания физиологической важности рецепторов GABA_B на поведенческом уровне, выводили мышей с нокаутным (заблокированным) геном, имеющих селективные мутации в субъединицах B1, B1a, B1b и B2. Мыши, не имеющие субъединиц B1, демонстрировали повышенную тревожность в ситуациях, сопряженных с исследованием пространства (темно-светлая камера, опыты с лестницей), усиленную панику, спонтанные судороги, повышенную чувствительность к боли, гиперлокомоцию и нарушение памяти (Schuler с соавт., *Neuron* 2001, 31, 47-58). Мыши, у которых отсутствует экспрессия субъединиц GABA_{B2}, ведут себя аналогично мышам с нокаутными B1 субъединицами; эти животные чрезмерно тревожны, проявляют спонтанную судорожную активность, повышенную чувствительность к боли, гиперлокомоцию и нарушение памяти (Mombereau с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2004, 497, 119-120; Mombereau с соавт., *Neuroreport* 2005, 16, 307-310; Gassmann с соавт., *J. Neurosci.* 2004, 24, 6086-6097). На основании вышесказанного можно заключить, что система рецепторов GABA_B играет главную роль в регулировании нейронной возбудимости, что приводит к изменениям в различных аспектах внешнего поведения.

Единственным одобренным и выведенным на рынок селективным лигандом рецептора GABA_B является ортостерический агонист, рацемический баклофен. Баклофен был одобрен как действующий на центральную нервную систему мышечный релаксант, применяемый для уменьшения спастичности, связанной с церебральным параличом, рассеянным склерозом и повреждениями спинного мозга. Кроме указанных областей применения, баклофен может обладать потенциальным терапевтическим полезным действием при лечении состояний, включающих астму, боли, ожирение, компульсивное переедание, наркоманию и алкоголизм, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, кашель, воспаление, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь и недержание мочи (например, Breslow с соавт., *Am. J. Psychiatry* 1989, 146, 353-356; Drake с соавт., *Ann. Pharmacother.* 2003, 37, 1177-1181; Leggio с соавт., *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2010, 9, 33-44). Несмотря на то, что баклофен имеет полезный потенциал при некоторых терапевтических показаниях, к сожалению, он также имеет ряд нежелательных свойств, которые включают плохое проникновение через гематоэнцефалический барьер, узкое терапевтическое окно, снижение

чувствительности рецепторов, развитие нечувствительности к основному действию и синдром отмены после прекращения применения (Vacher, Bettler, Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord. 2003, 2, 248-259; Ross с соавт., Neurocrit. Care 2011, 14, 103-108; Keegan с соавт., Neuropharmacology 2015, 95, 492-502).

5 Аллостерическая модуляция является альтернативой селективной стимуляции GPCR, но не имеет нежелательных свойств, присущих ортостерическим лигандам (Conn с соавт., Nat Rev 2009, 8, 41-54; Wang с соавт., J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009, 331, 340-348). Аллостерические модуляторы связываются с рецепторами на участках, отличающихся от участка связывания эндогенных (ортостерических)

10 лигандов, и в основном эффективно действуют, если агонист также связан с рецептором. Это влияет на временную и пространственную схему действия, которая, в свою очередь, влияет на поведенческие и адаптивные ответные реакции организма на аллостерическую стимуляцию. Ожидается, что в отличие от ортостерического агонизма, аллостерическая модуляция целевых субстратов будет

15 приводить к менее выраженным побочным эффектам, меньшему снижению чувствительности и меньшей нечувствительности. Действительно, в предклинических испытаниях положительного аллостерического модулятора GS39783 рецептора GABA_B было показано, что это соединение может иметь благоприятный профиль побочных эффектов (Cryan с соавт., J. Pharmacol. Exp.

20 Ther. 2004, 310, 952-963), может быть предотвращено снижение чувствительности рецептора (Gjoni, Urwyler, Neuropharmacology 2008, 55:1293-1299), и при длительном введении нечувствительность может не развиваться (Mombereau с соавт., Neuropsychopharmacology 2004, 29, 1050-1062). Эти результаты показывают, что положительные аллостерические модуляторы рецептора GABA_B могут найти

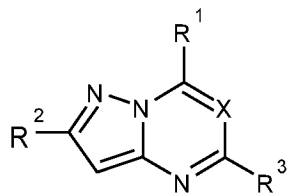
25 применение в качестве новых химических веществ, не обладающих нежелательными свойствами ортостерических лигандов, таких как баклофен.

В некоторых патентах и патентных заявках описаны положительные аллостерические модуляторы GABA_B, которые имеют различные химические структуры. Производные пиримидина в качестве положительных аллостерических

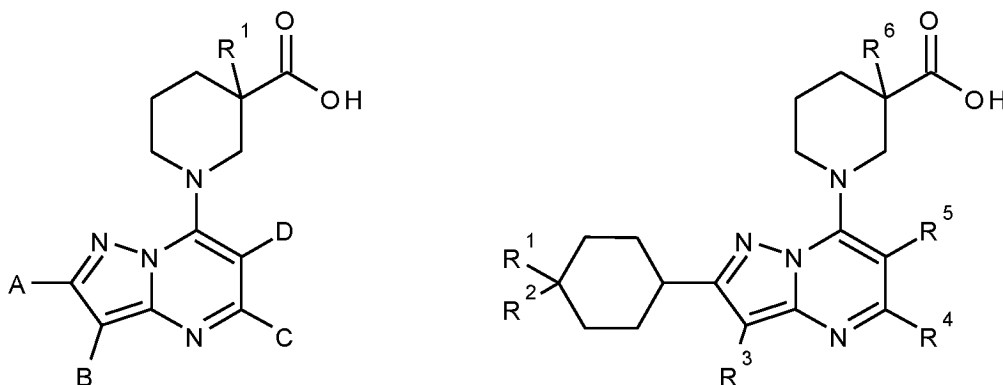
30 модуляторов рецептора GABA_B были описаны в документах WO 2005/094828 и WO 2006/136442. Производные тиено[3,2-*b*]пиримидина и [1,3]тиазоло[5,4-*d*]пиримидина в качестве положительных аллостерических модуляторов рецептора GABA_B были описаны в документе WO 2015/056771 (US 2015/0111876). Производные пиразоло[1,5-*a*]пиримидина были описаны в

35 документе US 2016/0304527 A1.

В документе WO 2017069270, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., в качестве положительных аллостерических модуляторов рецепторов GABA_B описаны производные пиразоло[1,5-а]пиримидина и пиразоло[1,5-а][1,3,5]триазина. В большинстве примеров заместитель R₁ присоединен к ядру через связь углерод-азот



В двух недавно опубликованных Richter Gedeon Nyrt. патентных заявках (WO2018167629 и WO2018167630) описаны пиразолопиримидины, проявляющие положительную аллостерическую активность в отношении рецепторов GABA_B. Эти примеры представляют собой карбоновые кислоты, в которых гетероцикл присоединен к пиразоло[1,5-а]пиримидиновому ядру через атом азота



Задача настоящего изобретения также состоит в предоставлении соединений, имеющих высокое сродство к рецепторам GABA_B. Неожиданно авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединения, в которых центральный ароматический бицикл соединен в положении 7 через атом углерода с необязательно замещенным шестичленным насыщенным гетероциклическим кольцом, содержащим 1 или 2 гетероатома, выбранные из N, O или S, проявляют активность в наномолярных концентрациях. В документах WO 2018167629, WO 2018167630 или WO 2017069270 не упоминается о возможности такой структурной модификации с целью получения соединений, имеющих формулу (I).

Наиболее структурно близкие соединения описаны в документе WO 2017069270, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., как примеры A148, A225, B14, B23,

В30, В31, В35. В этом патентном документе указано, что достаточно активные соединения имеют связь углерод-азот между ядром и заместителем R₁, или, в случае углерод-углеродной связи, в положении X ядра должен содержаться дополнительный атом N. Эти соединения (примеры А148, А225, В14, В23, В30, В31, В35) являются менее активными соединениями.

С точки зрения специалиста маловероятно, что указанное в заголовке замещение в ядре пиразоло[1,5-а]пиримидина обеспечивает высокую фармацевтическую активность.

Описанные выше полезные эффекты, полученные *in vitro*, дополнительно подтверждаются неожиданным обнаружением того, что некоторые примеры осуществления настоящего изобретения оказывают весьма благотворное влияние на поведение в опытах с расстройствами, вызванными пренатальным введением вальпроата, в которых создают модель основных симптомов расстройств аутистического спектра. Таким образом, авторами настоящего изобретения было показано, что соединения согласно изобретению обладают терапевтическим потенциалом в отношении основных симптомов расстройств аутистического спектра у человека.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

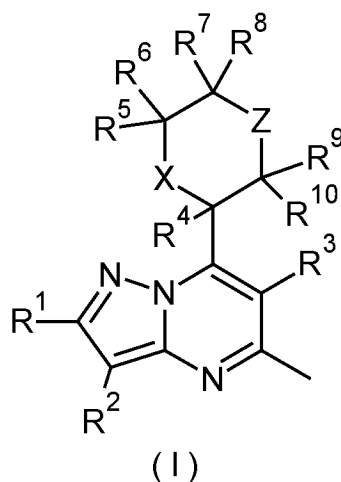
Настоящее изобретение относится к гетероциклическим производным, имеющим карбоцикло-пиразолопиримидиновый скелет. Авторы изобретения обнаружили, что эти соединения в основном проявляют активность в наномолярных концентрациях.

Авторы изобретения идентифицировали класс производных пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющих высокое сродство к рецепторам GABA_B и играющих уникальную роль в лечении психических расстройств, расстройств нервно-психического развития, неврологических расстройств и других расстройств центральной нервной системы, а также расстройств периферической нервной системы, при которых стимуляция рецептора GABA_B может оказывать терапевтически полезное действие.

Авторы изобретения идентифицировали новые соединения, способные проникать в мозг. Настоящее изобретение относится к соединениям, которые представляют собой положительные аллостерические модуляторы рецептора GABA_B, и к их синтезу. Соединения согласно настоящему изобретению пригодны

для лечения психических расстройств, расстройств нервно-психического развития, неврологических расстройств и других расстройств центральной нервной системы, а также расстройств периферической нервной системы, при которых стимуляция рецептора GABA_B может оказывать терапевтически полезное действие.

5 Настоящее изобретение относится к производным пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющим формулу (I):



где

10 R¹ представляет собой фенильную или циклогексильную группу, замещенную C₁-C₆алкилом или галогено-C₁-C₆алкилом;

R² представляет собой H или галоген;

R³ представляет собой H или C₁-C₆алкил;

R⁴ представляет собой H; C₁-C₆алкил или галогено-C₁-C₆алкил;

каждый из R⁵ и R⁶ может независимо представлять собой H; C₁-C₆алкил или галоген;

15 каждый из R⁷ и R⁸ может независимо представлять собой H или C₁-C₆алкил;

каждый из R⁹ и R¹⁰ может независимо представлять собой H или C₁-C₆алкил, или R⁹ и R¹⁰ совместно могут образовывать оксогруппу;

20 X представляет собой -CR^xR^y или -O- или -S(O)_n- группу, где каждый из R^x и R^y может независимо представлять собой H или C₁-C₆алкильную группу, и где n равен 0, или 1, или 2;

Z представляет собой -NR-; или -O-; или -S(O)₂- группу, где

R может представлять собой H или $-C(O)R^{11}$ или $-S(O)_2R^{12}$ группу; аминокарбонил- C_1-C_3 алкил; карбокси- C_1-C_3 алкил; циано- C_1-C_3 алкил; C_1-C_5 (цикло)алкил; насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O, или $-C(NH)(NH_2)$ группу;

- 5 где R^{11} может представлять собой H; C_1-C_3 алкил; C_1-C_3 алкокси; C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкил; C_1-C_3 алкокси- C_1-C_3 алкокси; метансульфонил- C_1-C_3 алкил; или R^{11} может представлять собой насыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O или S; или amino, mono- или
- 10 диалкиламиногруппу; amino- C_1-C_3 алкил; гидрокси- C_1-C_3 алкил, замещенный группой NH_2 ;

где R^{12} может представлять собой C_1-C_3 алкил; amino- или диалкиламиногруппу;

R^4 и CR^x могут образовывать циклоалкильное кольцо;

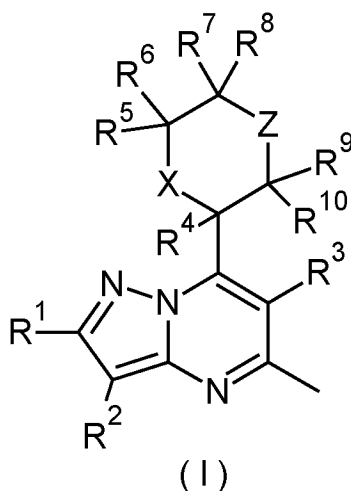
- или к фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам
- 15 указанных производных.

- Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, имеющие формулу (I), или их фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы,
- 20 энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты.

- Кроме того, настоящее изобретение относится к синтезу соединений, имеющих формулу (I), их оптических антиподов или рацематов и/или солей; к получению фармацевтических композиций, включающих эти соединения, и к химическим и фармацевтическим способам получения медикаментов, содержащих
- 25 эти соединения, а также к способам лечения с применением этих соединений, где применение означает введение млекопитающему, получающему лечение – включая человека – страдающему психическим расстройством, расстройством нервно-психического развития, неврологическим расстройством и другими расстройствами центральной нервной системы, а также расстройствами периферической нервной
- 30 системы, при которых стимуляция рецептора $GABA_B$ может оказывать терапевтически полезное действие, эффективного количества соединений, имеющих формулу (I) и их оптических антиподов или рацематов и/или солей согласно настоящему изобретению, как таковых или в виде медикамента.

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к производным пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющим формулу (I):



5

где

R^1 представляет собой фенильную или циклогексильную группу, замещенную C_1 - C_6 алкилом или галогено- C_1 - C_6 алкилом;

R^2 представляет собой H или галоген;

10 R^3 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;

R^4 представляет собой H; C_1 - C_6 алкил или галогено- C_1 - C_6 алкил;

каждый из R^5 и R^6 может независимо представлять собой H; C_1 - C_6 алкил или галоген;

каждый из R^7 и R^8 может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкил;

каждый из R^9 и R^{10} может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкил, или R^9
15 и R^{10} совместно могут образовывать оксогруппу;

X представляет собой $-CR^xR^y$ или $-O-$ или $-S(O)_n-$ группу, где каждый из R^x и R^y может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкильную группу, и где n равен 0, или 1, или 2;

Z представляет собой $-NR-$; или $-O-$; или $-S(O)_2-$ группу, где

R может представлять собой H или $-C(O)R^{11}$ или $-S(O)_2R^{12}$ группу; аминокарбонил- C_1 - C_3 алкил; карбокси- C_1 - C_3 алкил; циано- C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_5 (цикло)алкил; насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один O, или $-C(NH)(NH_2)$ группу;

- 5 где R^{11} может представлять собой H; C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_3 алкокси; дейтеро- C_1 - C_3 алкокси; C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_3 алкокси- C_1 - C_3 алкокси; метансульфонил- C_1 - C_3 алкил; или R^{11} может представлять собой насыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O или S; или amino, mono- или dialkylaminoгруппу; amino- C_1 - C_3 алкил; гидроксид- C_1 - C_3 алкил, замещенный группой NH_2 ;
- 10

где R^{12} может представлять собой C_1 - C_3 алкил; amino- или dialkylaminoгруппу;

R^4 и CR^x могут образовывать циклоалкильное кольцо;

- или к фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам указанных производных.
- 15

Употребляемый в настоящем описании отдельно или как часть названия другой группы термин “галоген” или “галогено” означает хлор, бром, фтор и йод.

- Употребляемый в настоящем описании термин “ C_1 - C_6 алкил” относится к разветвленным или неразветвленным алкильным группам, включающим от одного до шести атомов углерода, примеры которых включают, без ограничений: метильные, этильные, пропильные, n-пропильные и изопропильные и различные бутильные группы.
- 20

- Употребляемый в настоящем описании термин “ C_1 - C_6 алкокси” относится к разветвленным или неразветвленным алкильным группам, включающим от одного до шести атомов углерода, соединенных через атом кислорода, примеры которых включают, без ограничений: метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси и трет-бутокси.
- 25

- Употребляемый в настоящем описании термин “млекопитающее” относится к любому из членов класса “Mammalia”, включая человека, но не ограничиваясь им.
- 30

Термин “соль” относится к нетоксичным солям присоединения основания соединений согласно изобретению, которые обычно получают по реакции кислоты с подходящим органическим или неорганическим основанием.

5 Объем настоящего изобретения включает все стереоизомеры, геометрические изомеры и таутомерические формы соединений, имеющих формулу (I), включая соединения, обладающие более чем одним видом изомерии, и смеси одного или более таких веществ.

10 Традиционные методики получения/выделения индивидуальных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с применением, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого разрешения (ВЭЖХ).

15 Термин “фармацевтически приемлемый” означает ингредиент, который используют при получении фармацевтической композиции, который обычно безопасен, нетоксичен и не является ни с биологической, ни с иной точки зрения нежелательным, и включает ингредиенты, приемлемые для применения в ветеринарии, а также в фармацевтических продуктах, используемых человеком.

20 Термин “фармацевтическая композиция” относится к смеси соединения согласно изобретению с другими химическими компонентами, такими как фармацевтически приемлемые вспомогательные материалы, например, разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения субъекту.

Термин “вспомогательное вещество” относится к химическому соединению, которое облегчает встраивание соединения в клетки или ткани.

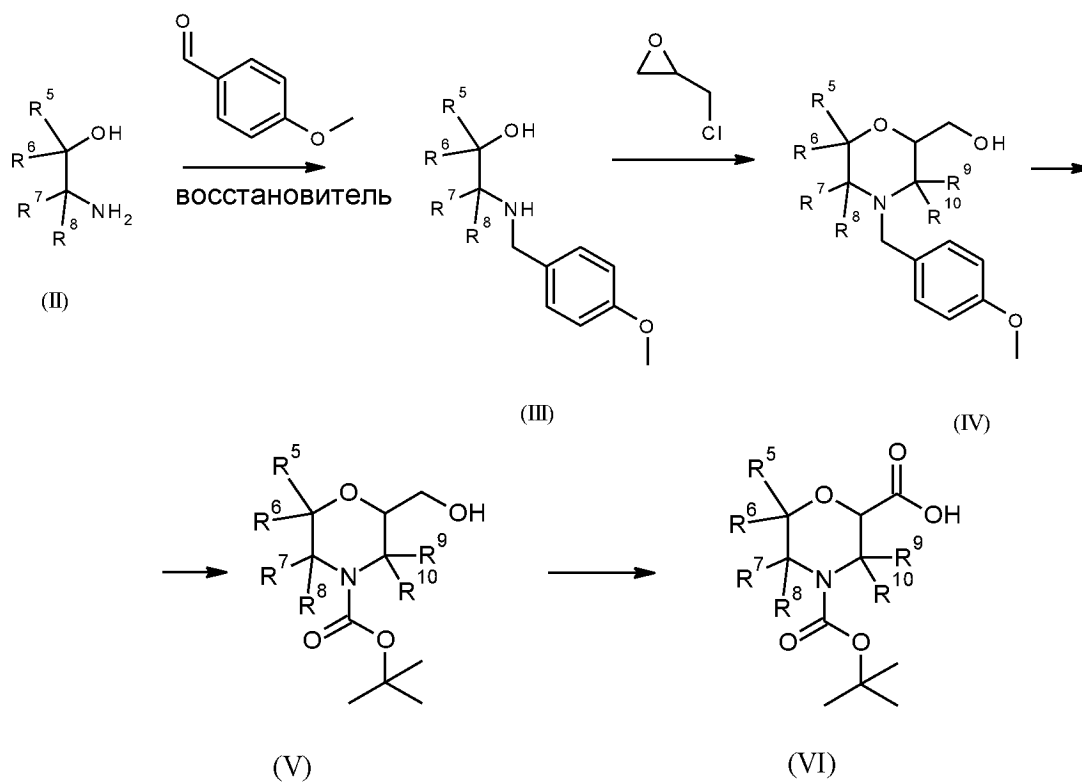
25 Употребляемый в настоящем описании термин “лечение” означает применение эффективной терапии для уменьшения, облегчения или устранения симптомов, связанных с заболеваниями и состояниями, опосредуемыми и модулируемыми положительным аллостерическим механизмом рецептора GABA_B.

30 Другой аспект настоящего изобретения относится к синтезу соединений, имеющих формулу (I).

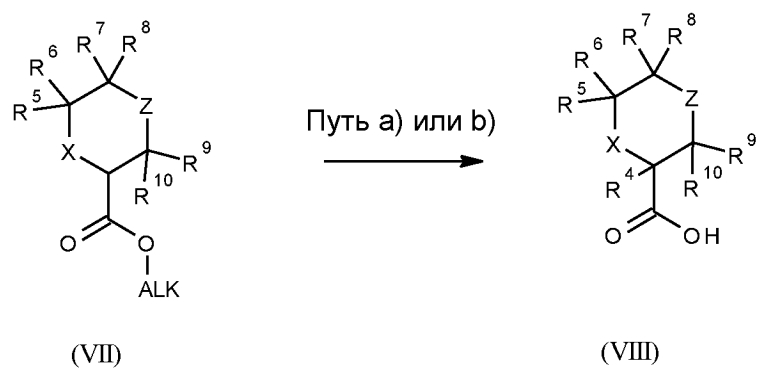
Соединения согласно настоящему изобретению были синтезированы в соответствии с путями и схемами синтеза, приведенными ниже.

Соответственно, соединения, имеющие формулу (I) согласно изобретению, могут быть синтезированы в соответствии с одной из приведенных ниже последовательностей:

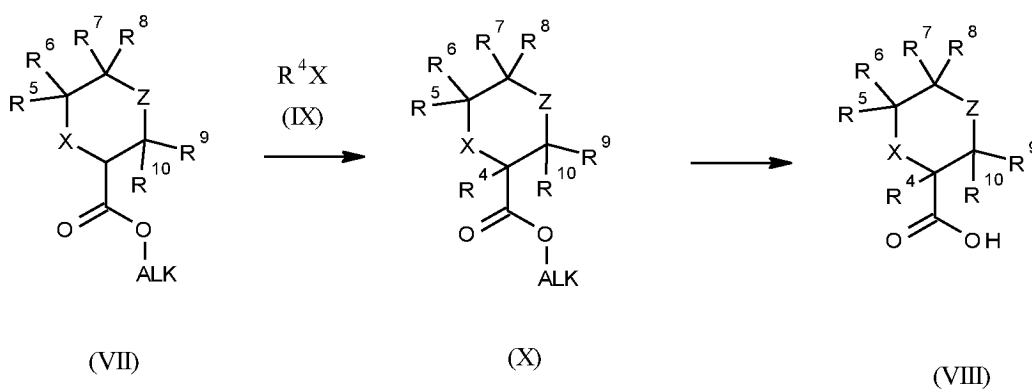
Если $R^9=R^{10}=H$; $X=O$ и $Z=NR$, то



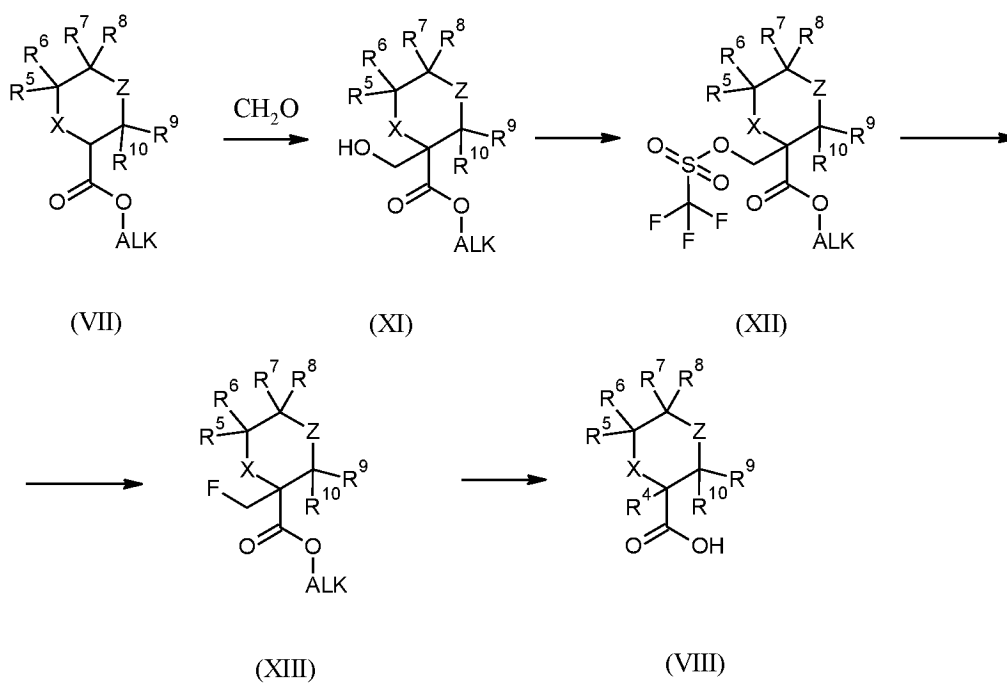
Если R^4 не представляет собой H



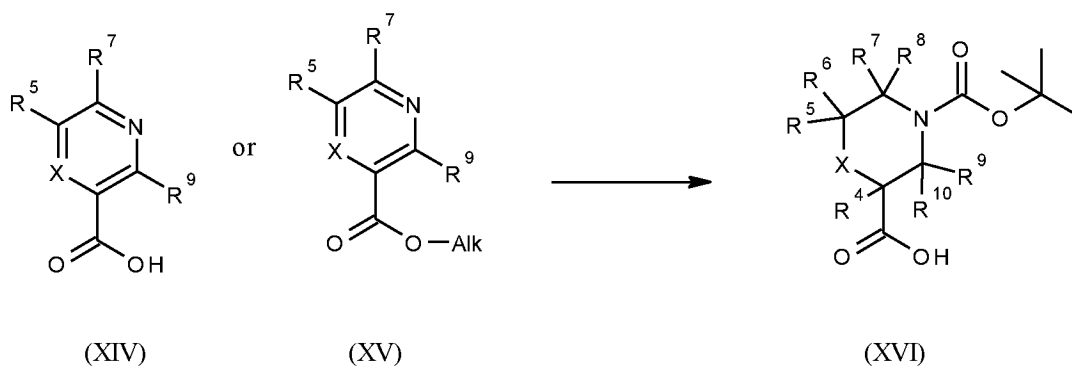
Путь а):



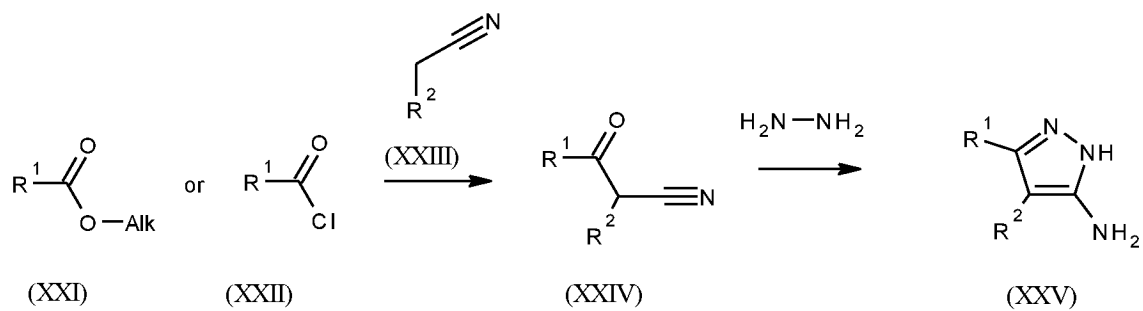
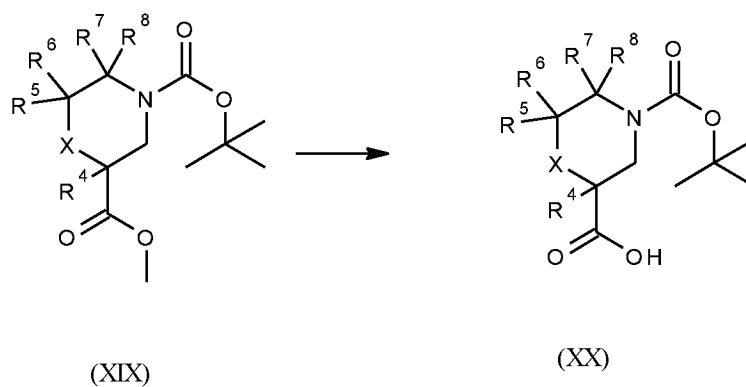
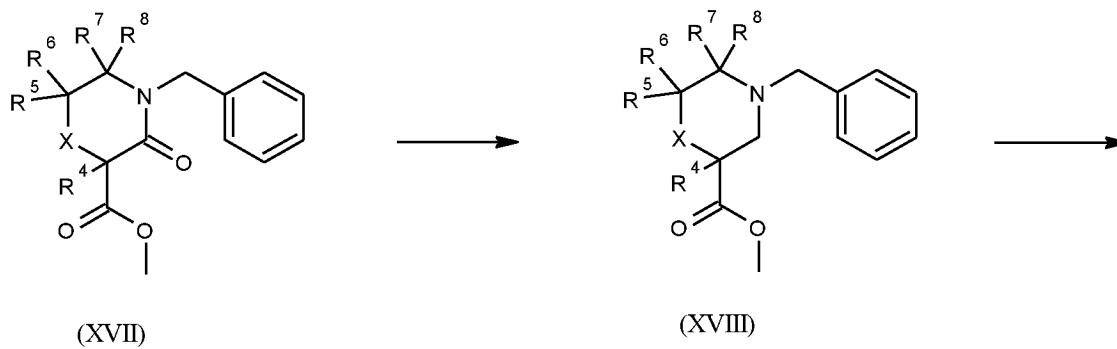
Путь b):



5

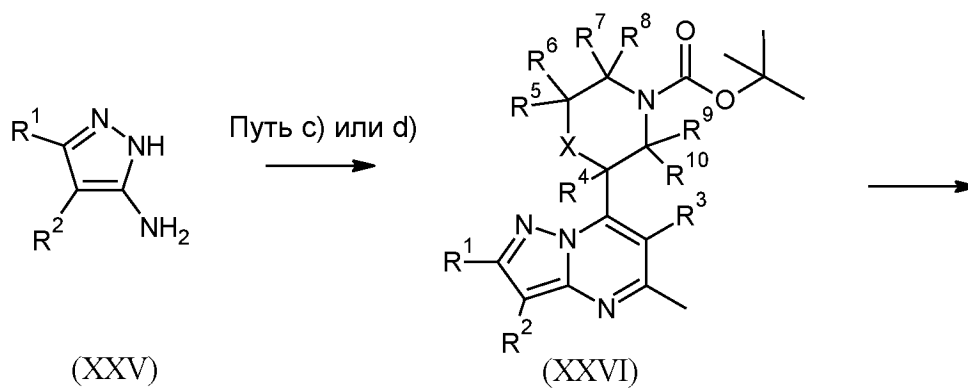
Если $R^4=R^6=R^8=R^{10}=H$; $X=CR^xR^y$; $R^y=H$ и $Z=NR$, то

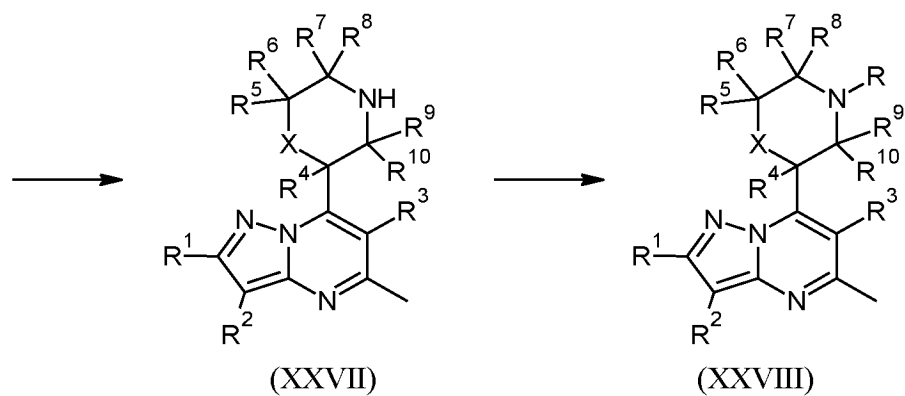
Если $R^4=H$; $X=CR^xR^y$ и $Z=NR$, то



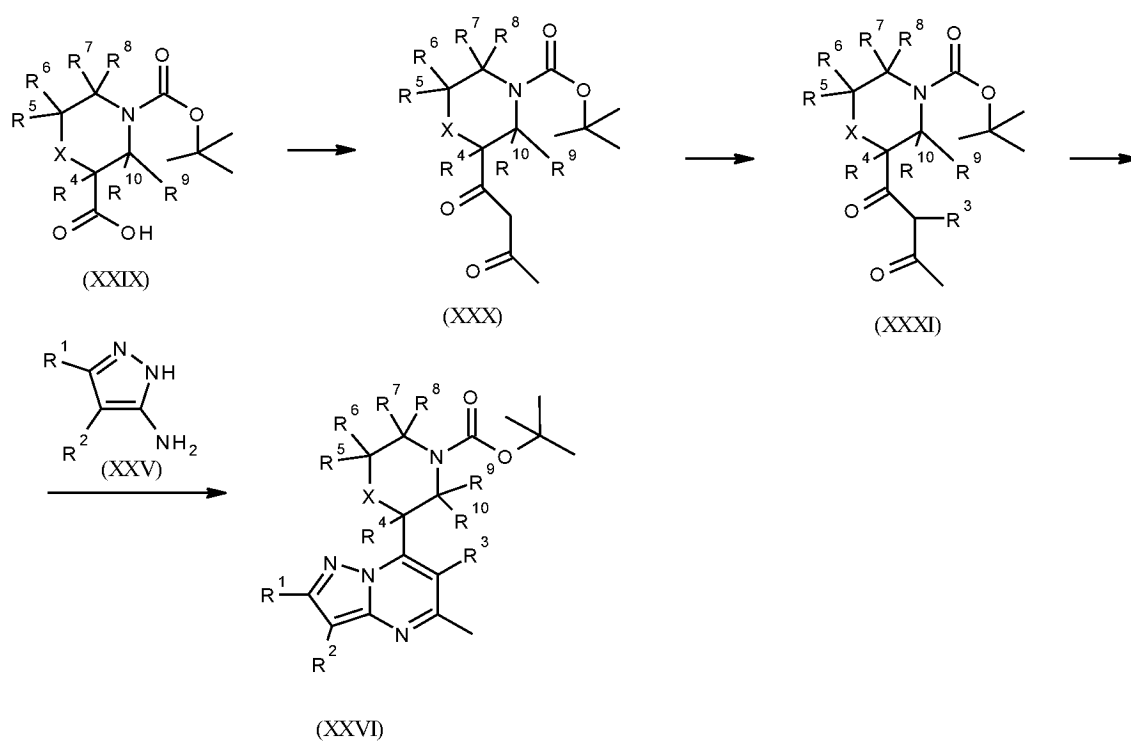
5

Если $Z=NR$, и X не представляет собой $-S(O)_n-$, то

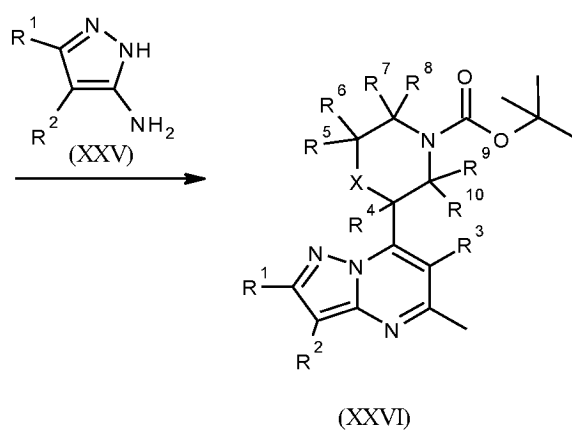
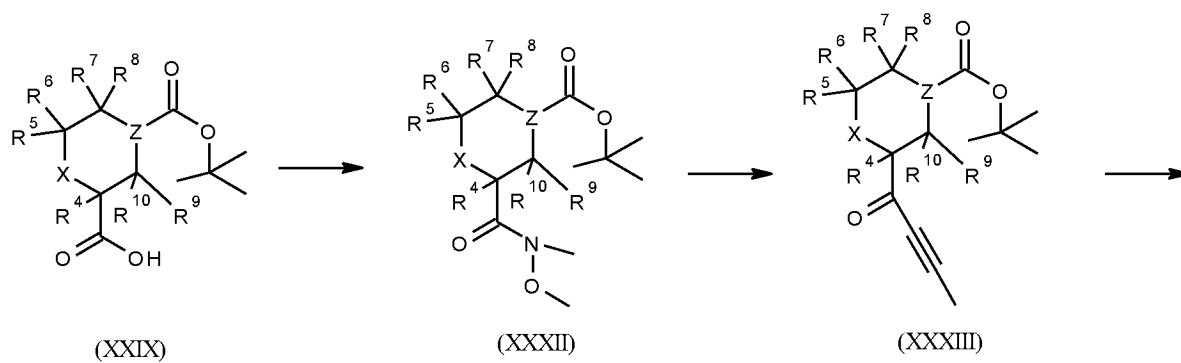




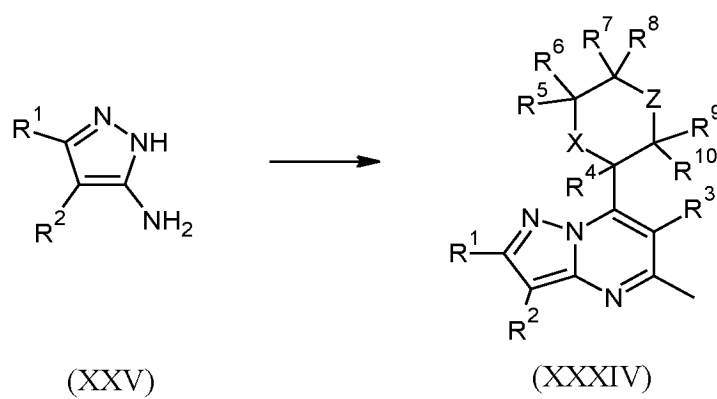
Путь с):



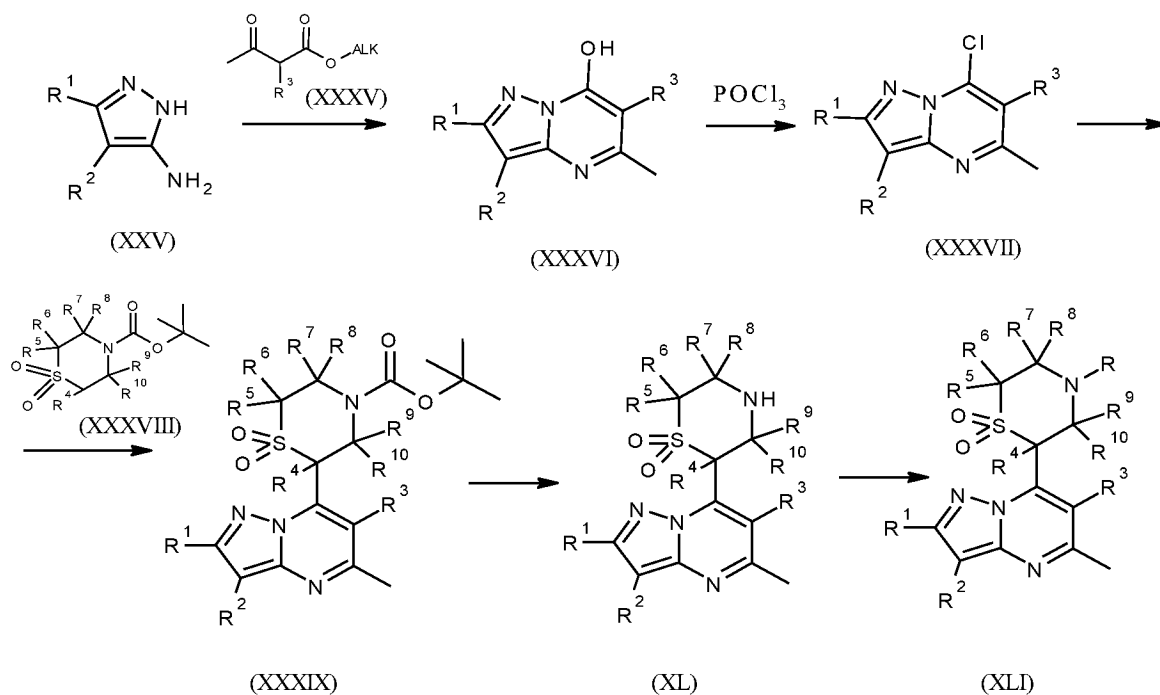
Путь d):



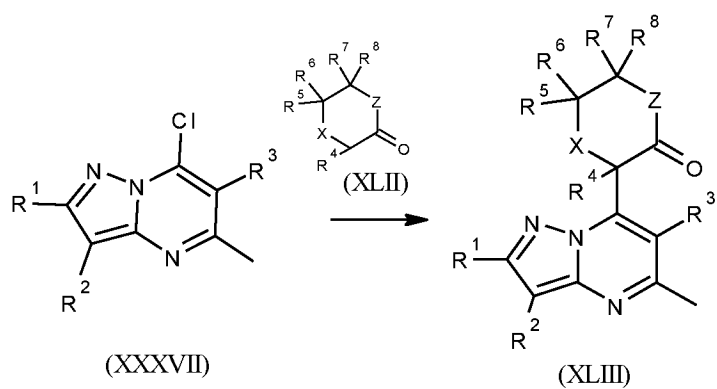
Если $Z=O$ или $-S(O)_2-$, то



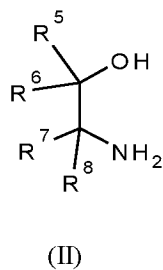
Если $X=S(O)_2$ и $Z=NR$, то



Если R^9 и R^{10} совместно образуют оксогруппу:

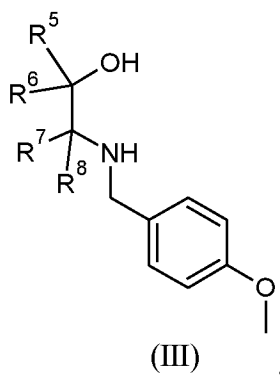


- 5 Если $R^9=R^{10}=H$; $X=O$ и $Z=NR$, то: проводят реакцию производного β -аминоспирта, имеющего формулу (II)

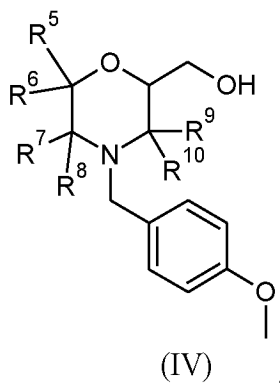


где значения групп R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с 4-метоксибенальдегидом и затем с восстановителем.

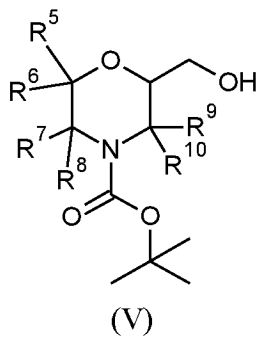
Полученное таким образом производное β -аминоспирта, имеющее формулу (III)



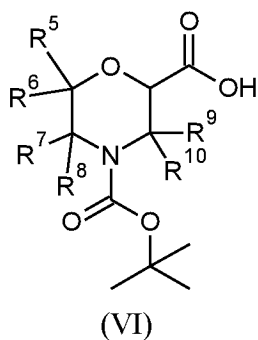
вводят в реакцию с эпихлоргидрином с образованием соединения, имеющего формулу (IV)



Полученное таким образом производное морфолина, имеющее формулу (IV), вводят в реакцию с водородом и затем с ди-*трет*-бутилдикарбонатом, получая соединение, имеющее формулу (V)

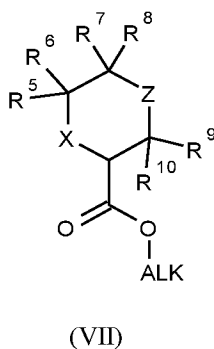


Полученное таким образом производное морфолина, имеющее формулу (V), окисляют до производного карбоновой кислоты, имеющего формулу (VI)



Если R^4 не представляет собой H, то:

- 5 Путь а): проводят реакцию производного сложного эфира карбоновой кислоты, имеющего формулу (VII)



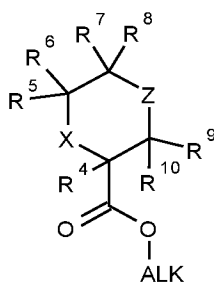
где обозначения R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, Z приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с алкилгалогенидом, имеющим формулу (IX)

10



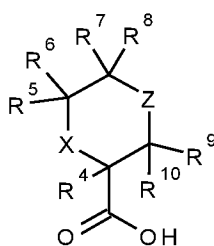
где обозначение R^4 приведено выше при описании соединения, имеющего формулу (I).

- 15 Полученный таким образом гетероцикл, имеющий формулу (X), подвергают гидролизу



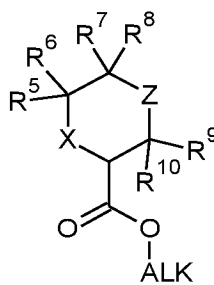
(X) ,

получая производное карбоновой кислоты, имеющее формулу (VII)



(VIII) .

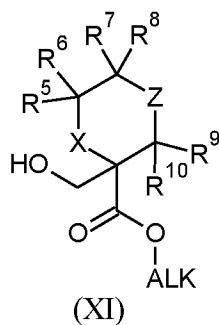
Путь b): проводят реакцию производного сложного эфира карбоновой
5 кислоты, имеющего формулу (VII)



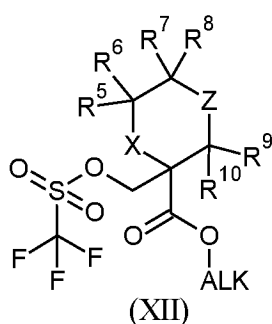
(VII) ,

где обозначения R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, Z приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с формальдегидом.

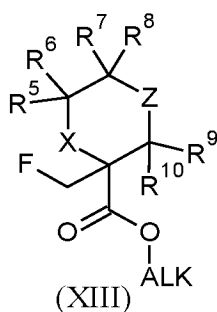
Полученное таким образом гидроксиметильное производное, имеющее
10 формулу (XI)



вводят в реакцию с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты, получая соединение, имеющее формулу (XII)

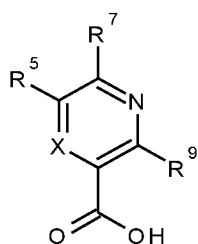


- 5 Полученное таким образом производное трифлата, имеющее формулу (XII), вводят в реакцию с фторидом тетрабутиламмония, получая соединение, имеющее формулу (XIII)



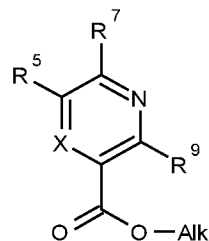
- 10 Полученное таким образом фторметильное производное, имеющее формулу (XIII), подвергают гидролизу, получая производное карбоновой кислоты, имеющее формулу (VIII).

Если $R^4=R^6=R^8=R^{10}=H$; $X=CR^xR^y$; $R^y=H$ и $Z=NR$, то проводят реакцию производного никотиновой кислоты, имеющего формулу (XIV), или производного сложного эфира никотиновой кислоты, имеющего формулу (XV)



(XIV)

или

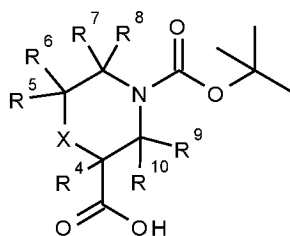


(XV)

где обозначения R^5 , R^7 , R^9 приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с водородом и затем с ди-*трет*-бутилдикарбонатом. Если продуктом является сложный эфир карбоновой кислоты, то его подвергают гидролизу, получая

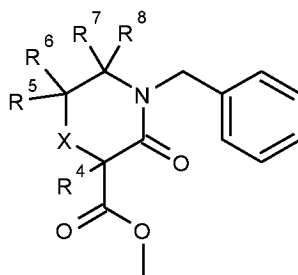
5

производное пиперидина, имеющее формулу (XVI)



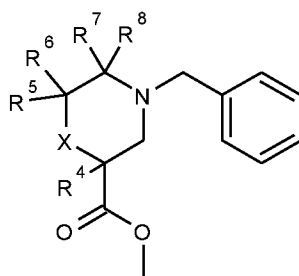
(XVI)

Если $R^4=H$; $X=CR^xR^y$ и $Z=NR$, то проводят реакцию производного лактама, имеющего формулу (XVII)



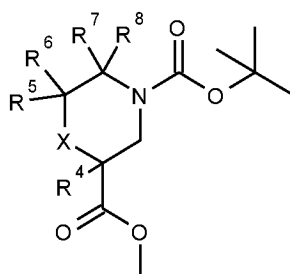
(XVII)

10 где обозначения R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с восстановителем, получая производное пиперидина, имеющее формулу (XVIII)



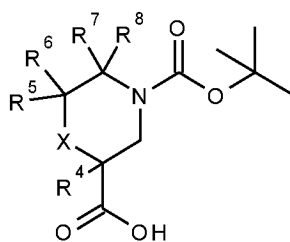
(XVIII)

Полученное таким образом производное пиперидина, имеющее формулу (XVIII), вводят в реакцию с водородом, затем с ди-*трет*-бутилдикарбонатом, получая производное пиперидина, имеющее формулу (XIX)



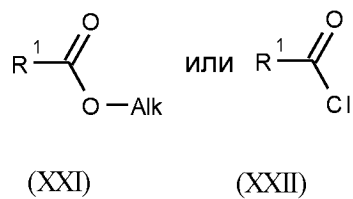
(XIX)

Сложный эфир карбоновой кислоты подвергают гидролизу, получая производное пиперидина (XX)

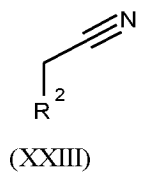


(XX)

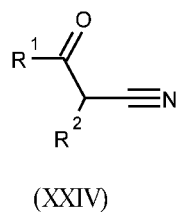
Проводят реакцию производного сложного эфира карбоновой кислоты, имеющего формулу (XXI), или производного хлорида карбоновой кислоты, имеющего формулу (XXII)



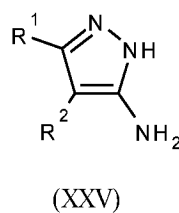
где обозначение R^1 приведено выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с производным ацетонитрила, имеющим формулу (XXIII)



- 5 где обозначение R^2 приведено выше при описании соединения, имеющего формулу (I), после чего полученное таким образом производное ацилацетонитрила, имеющее формулу (XXIV)

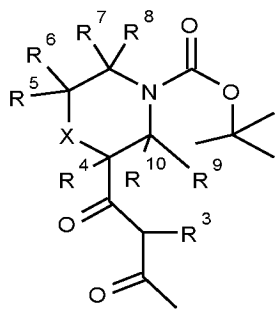


- 10 вводят в реакцию с гидразингидратом, получая соединение, имеющее формулу (XXV)



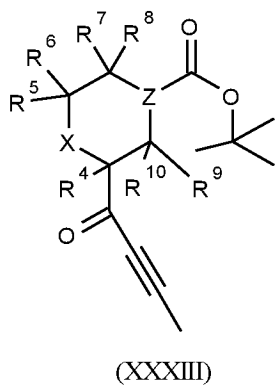
Если $\text{Z}=\text{NR}$, и X не представляет собой $\text{S}(\text{O})_n$, то проводят реакцию производного аминопиразола, имеющего формулу (XXV), либо

с) с производным ацетилаcetона, имеющим формулу (XXXI)

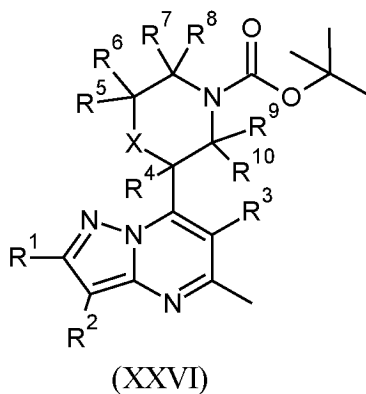


где обозначения R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), либо

5 d) с алкиновым производным, имеющим формулу (XXXIII)

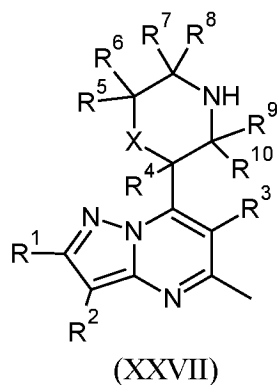


где обозначения R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), получая производное пирозоло[1,5-а]пиримидина, имеющее формулу (XXVI)

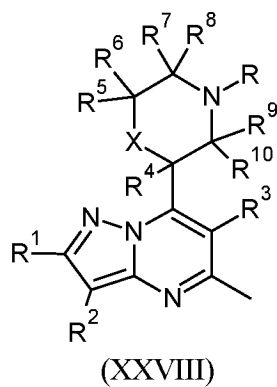


10

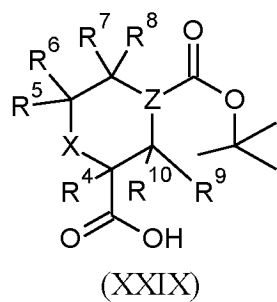
Полученное таким образом соединение обрабатывают сильной кислотой для образования аминопроизводного, имеющего формулу (XXVII)



Полученное таким образом соединение обрабатывают подходящими реагентами, получая соответствующие соединения, имеющие формулу (XXVIII)

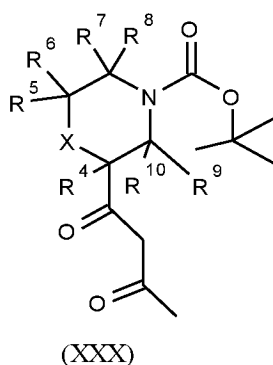


- 5 Путь с): проводят реакцию производного карбоновой кислоты, имеющего формулу (XXIX)

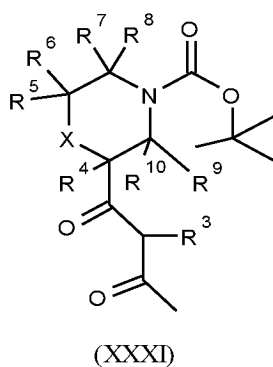


где обозначения R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с ацетоном.

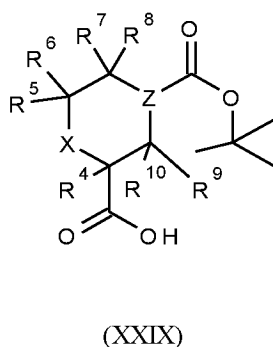
Полученное таким образом производное ацетилаcetона, имеющее формулу (XXX)



5 вводят в реакцию с подходящим алкилгалогенидом, получая производное ацетилаcetона, имеющее формулу (XXXI)

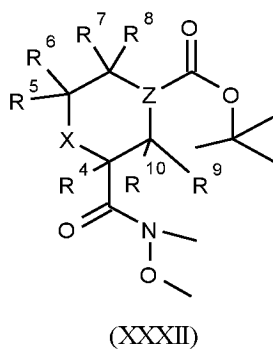


Путь d): проводят реакцию производного карбоновой кислоты, имеющего формулу (XXIX)

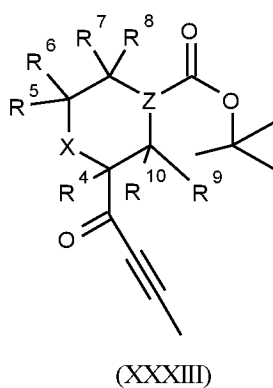


10 где обозначения R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), с N,O-диметиламином.

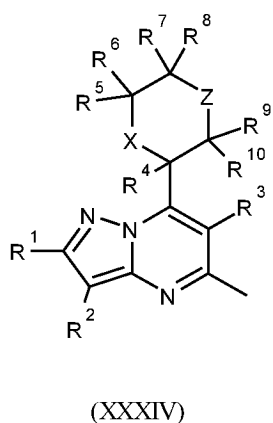
Полученное таким образом производное амида Вайнреба, имеющее формулу (XXXII)



вводят в реакцию с 1-пропинилмагнийбромидом, получая алкиновое производное, имеющее формулу (XXXIII)

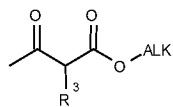


- 5 Если $Z=O$ или $S(O)_2$: проводят реакцию производного аминопиразола, имеющего формулу (XXV), с подходящим производным ацетилаcetона или подходящим производным алкина, получая производное пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющее формулу (XXXIV)



- 10 где обозначения R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , X, Z приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I).

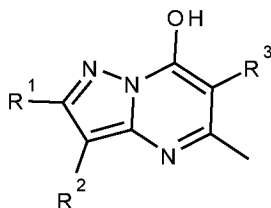
Если $X=S(O)_2$ и $Z=NR$, то проводят реакцию производного аминопиразола, имеющего формулу (XXV), с ацилуксусным сложным эфиром, имеющим формулу (XXXV)



(XXXV)

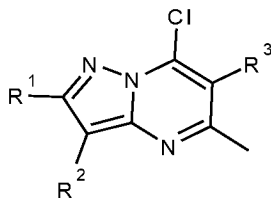
- 5 где обозначение R^3 приведено выше при описании соединения, имеющего формулу (I).

Полученное таким образом соединение, имеющее формулу (XXXVI)



(XXXVI)

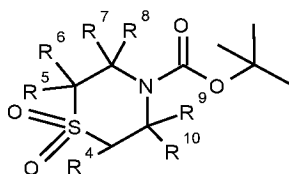
подвергают хлорированию, получая хлорпроизводное, имеющее формулу (XXXVII)



(XXXVII)

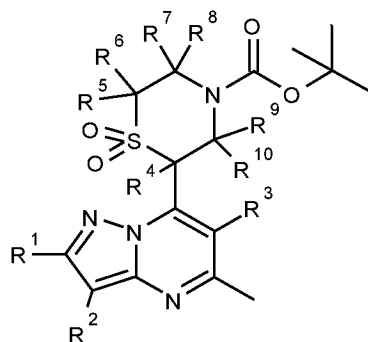
10

Полученное таким образом соединение вводят в реакцию с сульфонным производным соединения (XXXVII)



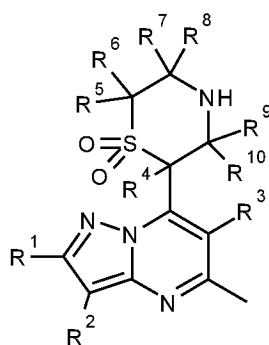
(XXXVIII)

где обозначения R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), что приводит к получению сульфонного производного соединения (XXXIX)



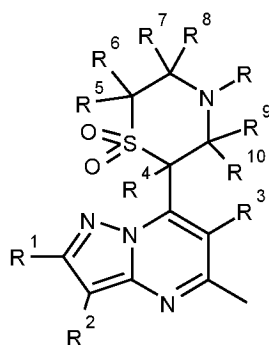
(XXXIX)

- 5 Полученное таким образом соединение обрабатывают сильной кислотой, получая аминопроизводное, имеющее формулу (XL)



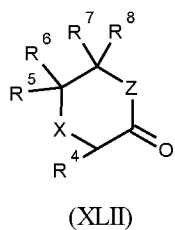
(XL)

Полученное таким образом соединение обрабатывают подходящими реагентами, получая соответствующие соединения, имеющие формулу (XLI)

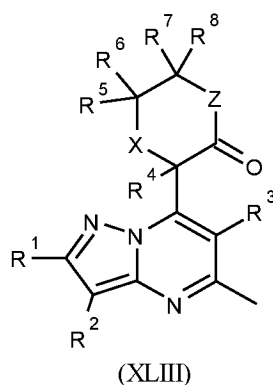


(XLI)

Если R^9 и R^{10} совместно образуют оксогруппу: проводят реакцию хлорпроизводного, имеющего формулу (XXXVII), с гетероциклическим соединением, имеющим формулу (XLII)



- 5 где обозначения R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 приведены выше при описании соединения, имеющего формулу (I), получая соответствующие соединения, имеющие формулу (XLIII)



- 10 Синтез производного карбоновой кислоты, имеющего формулу (VI), может быть проведен следующим образом:

- Реакцию производного β -аминоспирта, имеющего формулу (II), с 4-метоксибензальдегидом предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, метаноле. Восстановителем предпочтительно является NaBH_4 . Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают (реакцию "гасят") добавлением воды. Продукт (III) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

- 20 Замыкание цикла производного β -аминоспирта, имеющего формулу (III), предпочтительно выполняют в подходящем растворителе, например, толуоле в присутствии эпихлоргидрина, подходящей кислоты Льюиса, например, LiClO_4 , и

подходящего основания, например, NaOMe в MeOH. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 24 до 48 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии.

- 5 Протекание реакции останавливают добавлением насыщенного раствора NH_4Cl . Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (IV) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, циклогексан/этилацетат.
- 10

- Гидрирование производного морфолина, имеющего формулу (IV), предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, этаноле, в присутствии подходящего катализатора, например, палладия на угле, в присутствии ди-*трет*-бутилдикарбоната. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной
- 15 температуре, предпочтительно под давлением от 5 до 10 бар (что составляет от $5 \cdot 10^5$ Па до 10^6 Па). Необходимая продолжительность реакции составляет от 24 до 72 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Неочищенный продукт извлекают после фильтрования через слой целита. Продукт (V) очищают колоночной хроматографией. Колоночную
- 20 хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, циклогексан/этилацетат.

- Окисление производного морфолина, имеющего формулу (V), предпочтительно проводят в системе подходящих растворителей, например, в
- 25 дихлорметане/воде, предпочтительно в присутствии радикала TEMPO (сокр. от англ. "(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl)oxyl", т.е. 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила) и (диацетоксид)бензола. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций
- 30 отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (VI) перекристаллизовывают из подходящего растворителя, предпочтительно гексана.

Синтез производного карбоновой кислоты, имеющего формулу (VIII), может быть выполнен различными путями:

Путь а):

Реакцию производного сложного эфира карбоновой кислоты, имеющего формулу (VII), с производным алкилгалогенида, имеющим формулу (IX), предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране, предпочтительно в присутствии сильного основания, например, бис(триметилсилил)амида лития. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением насыщенного раствора NH_4Cl . Продукт (X) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Полученное производное сложного эфира карбоновой кислоты, имеющее формулу (X), подвергают гидролизу в смеси подходящих растворителей, например, в этаноле/воде, в присутствии щелочи, например, гидроксида натрия. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь подкисляют до $\text{pH}=3$ подходящей кислотой, например, лимонной кислотой. Продукт (VIII) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Путь b):

Реакцию производного сложного эфира карбоновой кислоты, имеющего формулу (VII), с формальдегидом предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране, предпочтительно в присутствии сильного основания, например, бис(триметилсилил)амида лития. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением насыщенного раствора NH_4Cl . Продукт (XI) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Получение производного трифторметансульфокислоты и гидроксиметильного соединения, имеющего формулу (XI), например, под действием ангидрида трифторметансульфокислоты, предпочтительно проводят в подходящем

растворителе, например, дихлорметане, предпочтительно в присутствии основания, например, пиридина. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением 1М раствора HCl. Продукт (XII) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Фторирование трифлатного производного, имеющего формулу (XII), фторидом тетрабутиламмония предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (XIII) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, циклогексан/этилацетат.

Полученное производное сложного эфира карбоновой кислоты, имеющее формулу (XIII), подвергают гидролизу в смеси подходящих растворителей, например, этанола/воды, в присутствии щелочи, например, гидроксида натрия. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь подкисляют до pH=3 подходящей кислотой, например, лимонной кислотой. Продукт (VIII) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Синтез производного карбоновой кислоты, имеющего формулу (XVI), может быть проведен следующим образом:

Реакцию производного никотиновой кислоты, имеющего формулу (XIV), или производного сложного эфира никотиновой кислоты, имеющего формулу (XV), с водородом предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, воде или спирте, в присутствии подходящего катализатора, например, оксида платины

- (IV). Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре, предпочтительно под давлением от 5 до 10 бар (что составляет от $5 \cdot 10^5$ Па до 10^6 Па). Необходимая продолжительность реакции составляет от 24 до 72 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии.
- 5 Продукт извлекают после фильтрования через слой целита. Реакцию с ди-*трет*-бутилдикарбонатом предпочтительно проводят в подходящем растворителе или системе растворителей, например, в тетрагидрофуране с водой, необязательно в присутствии основания, например, бикарбоната натрия. Продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Если продукт представляет
- 10 собой сложный эфир карбоновой кислоты, то его подвергают гидролизу в системе подходящих растворителей, например, в этаноле/воде, в присутствии щелочи, например, гидроксида натрия. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью
- 15 тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь подкисляют до pH=3 подходящей кислотой, например, лимонной кислотой. Продукт (XVI) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Синтез производного карбоновой кислоты, имеющего формулу (XX), может быть проведен следующим образом:

- 20 Реакцию лактама, имеющего формулу (XVII), с подходящим восстановителем, например, NaBH_4 с комплексом трифторида бора и диэтилового эфира, предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от -15°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции
- 25 составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Продукт (XVIII) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

- 30 Гидрирование производного пиперидина, имеющего формулу (XVIII), предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, метаноле, в присутствии подходящего катализатора, например, палладия на угле, в присутствии ди-*трет*-бутилдикарбоната. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре, предпочтительно под давлением от 5 до 10 бар (что составляет от $5 \cdot 10^5$ Па до 10^6 Па). Необходимая продолжительность реакции составляет от 24 до

72 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Неочищенный продукт извлекают после фильтрования через слой целита. Продукт (XIX) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, циклогексан/этилацетат.

Полученное производное сложного эфира карбоновой кислоты, имеющее формулу (XIX), предпочтительно подвергают гидролизу в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране, в присутствии триметилсиланоата калия. Реакцию проводят при температуре кипения. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь подкисляют до pH=4 подходящей кислотой, например, лимонной кислотой. Продукт (XX) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Синтез производного аминопиразола, имеющего формулу (XXV), может быть проведен следующим образом:

Реакцию производного сложного эфира карбоновой кислоты, имеющего формулу (XXI), или производного хлорида карбоновой кислоты, имеющего формулу (XXII), с ацетонитрильным производным, имеющим формулу (XXIII), предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, тетрагидрофуране, предпочтительно в присутствии сильного основания например, *n*-бутиллития, бис(триметилсилил)амида лития. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды и соляной кислоты (~pH 2-3) или насыщенного раствора хлорида аммония. Полученный ацилацетонитрил, имеющий формулу (XXIV), извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

Реакцию циклоконденсации ацилацетонитрила, имеющего формулу (XXIV), с гидразингидратом, приводящую к образованию производных аминопиразола, имеющих формулу (XXV), предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, этаноле. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 6

часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Продукт (XXV) извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

- 5 Синтез производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVI), может быть осуществлен следующим образом:

Путь с):

- 10 Реакцию циклоконденсации производного аминопиразола, имеющего формулу (XXV), с производными ацетилацетона, имеющими формулу (XXXI), предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, толуоле, в присутствии подходящего катализатора, например, моногидрата пара-
толуолсульфоновой кислоты. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Продукт (XXVI) очищают колоночной хроматографией. Колоночную
15 хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, циклогексан/этилацетат.

Путь d):

- 20 Реакцию циклоконденсации производного аминопиразола, имеющего формулу (XXV), с алкиновыми производными, имеющими формулу (XXXIII), предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, этаноле, в присутствии подходящего основания, например, пирролидина, и подходящей кислоты, например, уксусной кислоты. Реакцию предпочтительно проводят при 60°C. Необходимая продолжительность реакции составляет от 4 до 16 часов.
25 Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Продукт (XXVI) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, циклогексан/этилацетат.

- 30 Синтез производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVIII), может быть проведен следующим образом:

Реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVI), с сильной кислотой, например, трифторуксусной кислотой, предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, дихлорметане. Реакцию проводят при температуре, находящейся в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

5 Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением 2М раствора гидроксида натрия (~pH 12-14). Полученное производное пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющее формулу (XXVII), извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем.

10 Производное пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющее формулу (XXVII), может быть превращено в производное пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющее формулу (XXVIII), следующими путями:

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с метилбромацетатом в
15 присутствии основания, например, *N,N*-диизопропилэтиламина, предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, толуоле. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимая продолжительность реакции составляет от 4 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции
20 останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Неочищенный продукт очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, ацетон/дихлорметан. Продукт подвергают гидролизу в
25 присутствии соляной кислоты, в подходящем растворителе, например, воде, получая производное пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющее формулу (XXVIII).

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с аминокислотами, защищенными *N*-Boc, в присутствии основания, например, *N,N*-
30 диизопропилэтиламина, проводят в подходящем растворителе, например, диметилформамиде, применяя подходящий агент сочетания, например, HBTU (англ. (2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate, рус. гексафторфосфат (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония). Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимая

продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан. Продукт вводят в реакцию с сильной кислотой, например, трифторуксусной кислотой, в подходящем растворителе, например, дихлорметане. Реакцию предпочтительно проводят при температуре от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Продукт (XXVIII) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан.

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с ацилхлоридами в присутствии основания, например, триэтиламина, предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, дихлорметане. Реакцию предпочтительно проводят при температуре от 0°C до комнатной температуры. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (XXVIII) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан.

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с муравьиной кислотой, предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, толуоле. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимая продолжительность реакции составляет от 4 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (XXVIII) очищают

колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан.

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с карбоновыми кислотами в присутствии основания, например, *N,N*-диизопропилэтиламина, проводят в подходящем растворителе, например, диметилформамиде, применяя подходящий агент сочетания, например, HBTU. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (XXVIII) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан.

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с гидрохлоридом 1-амидинопиразола в присутствии основания, например, *N,N*-диизопропилэтиламина, предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, диметилформамиде. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Продукт (XXVIII) извлекают фильтрованием.

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии восстановителя, например, триацетоксиборгидрида натрия в присутствии уксусной кислоты предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, 1,2-дихлорэтаноле. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (XXVIII) очищают колоночной хроматографией. Колоночную

хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан.

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с (триметилсилил)изоцианатом предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, дихлорметане. Реакцию предпочтительно проводят при комнатной температуре. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (XXVIII) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан.

В некоторых примерах осуществления реакцию производного пиразоло[1,5-а]пиримидина, имеющего формулу (XXVII), с сульфамидом предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например, диоксане. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимая продолжительность реакции составляет от 1 до 16 часов. Протекание реакций отслеживают с помощью тонкослойной хроматографии. Протекание реакции останавливают добавлением воды. Неочищенный продукт извлекают экстракцией подходящим органическим растворителем. Продукт (XXVIII) очищают колоночной хроматографией. Колоночную хроматографию проводят на нормальной фазе, применяя Kieselgel 60 в качестве адсорбента и различные системы растворителей, например, метанол/дихлорметан.

Соединения согласно настоящему изобретению и их оптические антиподы или рацематы и/или соли могут быть применены как таковые или в виде подходящих фармацевтических композиций.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения, имеющие формулу (I), или их оптические антиподы или рацематы и/или соли в качестве активного ингредиента, где композиции предназначены для лечения некоторых расстройств, связанных с положительным аллостерическим модуляторным воздействием на рецептор GABA_B.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены субъекту совместно в комбинации с двумя или более различными терапевтическими агентами (например, наиболее предпочтительно, антипсихотические средства и психостимулирующие средства; и предпочтительно антидепрессанты, средства, уменьшающие тревожность, гипотензивные средства, противосудорожные средства, седативные средства и наркотические средства).

Подходящие пути введения могут включать, например, пероральное, ректальное введение, введение через слизистые оболочки, трансдермальное или интестинальное введение; парентеральную доставку, включающую внутримышечные, подкожные, внутривенные, костномозговые инъекции, а также внутрисуставные, внутриоболочечные, прямые интравентрикулярные, внутрибрюшинные, интраназальные или внутриглазные инъекции и глазные капли.

В альтернативном варианте соединения могут быть введены локально, а не системно, например, непосредственной инъекцией соединения в почку или сердце, часто в виде композиции с модифицированным высвобождением. Кроме того, лекарственное средство может быть введено в виде системы с адресуемым носителем, например, в липосоме, в которой заключено ткань-специфичное антитело. Липосомы селективно переносят активный агент в целевой орган, где они абсорбируются.

Фармацевтические композиции могут быть введены различными способами и в различных фармацевтических формах. Соединение согласно изобретению может быть введено как таковое или в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, в виде единственной дозы или совокупности доз. Дозировка, необходимая для достижения терапевтического эффекта, может варьироваться в широком диапазоне и в каждом конкретном случае должна соответствовать индивидуальным требованиям с учетом стадии заболевания, состояния и массы тела пациента, подвергаемого лечению, а также чувствительности пациента к активному ингредиенту, пути введения и количеству введений в сутки.

Для простоты введения предпочтительно, если фармацевтические композиции включают единичные дозированные формы, содержащие количество активного ингредиента, подходящее для однократного введения, или количество, кратное дозе для однократного введения, или половину, одну треть или четверть такого количества. Такими единичным дозированными формами являются, например, таблетки, в которых могут быть изготовлены разделяющие желобки для

удобства разделения таблетки пополам или на четыре части для точного дозирования требуемого количества активного ингредиента.

5 Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент согласно настоящему изобретению, обычно содержат от 0,01 до 500 мг активного ингредиента в одной единичной дозированной форме. Разумеется, в некоторых композициях количество активного ингредиента может превышать верхний или нижний пределы, указанные выше.

10 Дополнительный аспект изобретения относится к фармацевтическому получению медикаментов, содержащих соединения, имеющие формулу (I), или их оптические антиподы или рацематы и/или соли.

15 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических дозированных лекарственных форм, примеры которых включают, без ограничений, твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки (например, 20 буккальные, сублингвальные, шипучие, жевательные, диспергируемые в полости рта (рассасываемые), лиофилизированные), капсулы, леденцы, пастилки, пилюли, диспергируемые в полости рта (рассасываемые) пленки, гранулы, порошки; жидкие лекарственные формы для перорального введения, такие как растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, капли для перорального введения; дозированные 20 лекарственные формы для парентерального введения, такие как внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, подкожные инъекции; другие дозированные лекарственные формы, такие как глазные капли, полутвердые офтальмологические препараты, трансдермальные дозированные лекарственные формы, суппозитории, ректальные капсулы, ректальные растворы, эмульсии и суспензии и т.д.

25 Один из примеров осуществления изобретения относится к фармацевтическим дозированным лекарственным формам, специально предназначенным для применения в педиатрии, таким как, без ограничений, растворы, сиропы, эликсиры, суспензии, порошки для получения суспензий, диспергируемые или шипучие таблетки, жевательные таблетки, таблетки для 30 рассасывания, таблетки или таблетки с покрытием, дезинтегрируемые в полости рта порошки или гранулы, капсулы.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены уже известными способами, например, с применением

традиционных способов смешивания, растворения, эмульгирования, суспендирования, микрокапсулирования, лиофилизации, экструзии, ламинирования, нанесения пленочного покрытия, гранулирования, размалывания, инкапсулирования, дражирования или таблетирования.

- 5 Таким образом, фармацевтические композиции для применения в соответствии с настоящим изобретением, могут быть получены традиционными способами с применением одного или более физиологически приемлемых носителей, включающих вспомогательные вещества и дополнительные ингредиенты, которые облегчают получение из активных соединений препаратов, которые могут иметь фармацевтическое применение. Подходящие типы композиций 10 зависят от выбранного пути введения. Может быть применена любая из методик и может быть применено любое из вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области техники.

- 15 Подходящие вспомогательные вещества для получения дозированных лекарственных форм могут быть выбраны из следующих категорий, примеры которых включают, но не ограничиваются следующими: наполнители таблеток и капсул, связующие вещества таблеток и капсул, агенты, модифицирующие высвобождение лекарственного средства, дезинтегрирующие агенты, скользящие средства, смазывающие средства, подсластители, агенты, маскирующие вкус, 20 вкусовые добавки, материалы покрытия, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, буферные агенты, комплексообразующие агенты, эмульгирующие агенты, вспомогательные вещества для лиофилизации, агенты для микрокапсулирования, основы для мазей, усилители проникновения, солюбилизующие вещества, растворители, материалы для суппозиториев, 25 суспендирующие агенты.

- Один из примеров осуществления изобретения относится к применению специальных вспомогательных веществ, которые могут улучшать растворимость, растворение, проникновение, адсорбцию или биодоступность активного ингредиента (ингредиентов), примеры которых включают, без ограничений, 30 гидрофильные полимеры, вспомогательные вещества, улучшающие экструзию из расплава, поверхностно-активные вещества, буферные агенты, комплексообразующие агенты, эмульгирующие агенты, вспомогательные вещества для лиофилизации, суперразрыхлители, агенты для микрокапсулирования,

усилители проникновения, солюбилизирующие вещества, сорастворители, суспендирующие агенты.

Описанные выше ингредиенты и различные последовательности получения приведены лишь для иллюстрации. Также могут быть применены другие материалы, методики обработки и подобные способы, хорошо известные в данной области техники.

Соединения согласно изобретению эффективны при лечении психических расстройств, расстройств нервно-психического развития, неврологических и других расстройств центральной нервной системы, а также расстройств периферической нервной системы, при которых стимуляция рецептора GABA_B может оказывать терапевтически полезное действие.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ связывания [³⁵S]GTPγS *in vitro* в кортикальных мембранах крыс

Кортикальные слои свежесобранного мозга крыс иссекали на охлажденной до температуры льда поверхности и немедленно гомогенизировали с помощью стеклянного гомогенизатора Dounce в охлажденном до температуры льда буфере, содержащем 50 mM Tris (тригидроксиметиламинометана), 5 mM MgCl₂ и 1 mM ЭДТА (pH=7,6). Гомогенаты ткани центрифугировали при 40000 g в течение 15 минут при 4°C. Для удаления эндогенного GABA гранулы мембран повторно суспендировали в том же буфере, и мембраны инкубировали в течение 10 минут при 30°C и встряхивании на водяной бане. Гомогенаты вновь центрифугировали в тех же условиях. Готовые гранулы повторно суспендировали в охлажденном до температуры льда буфере (pH=7,6), содержащем 50 mM Tris, 100 mM NaCl, 7 mM MgCl₂, 1 mM ЭДТА и 1 mM дитиотреитола (ДТТ), получая концентрацию 20 мг массы ткани/мл, и замораживали при -70°C до начала использования. Анализ проводили в буфере, содержащем 50 mM Tris (pH=7,4), 100 mM NaCl, 7 mM MgCl₂, 1 mM ЭДТА и 1 mM ДТТ. Каждая аналитическая пробирка содержала 150 мкл GDP (гуанозин-5'-дифосфата) (в конечной концентрации 50 мкМ), 100 мкл лиганда и 125 мкл суспензии мембран (250 мкг ткани в одной пробирке). Для установления равновесия, аналитические пробирки подвергали предварительной инкубации в течение 10 минут при 30°C. Неспецифичное связывание определяли в присутствии 10 мкМ GTPγS; базовое связывание определяли только в присутствии буфера. После добавления в пробирки 50 пикоМоль [³⁵S]GTPγS в объеме 25 мкл, мембраны

инкубировали в течение еще 60 минут при 30°C. Анализ заканчивали быстрым фильтрованием через Packard UniFilter GF/B, применяя харвестер Packard, и четыре
 5 раза промывали 1 мл буфера, охлажденного до температуры льда. После сушки
 фильтров при 40°C в течение 1 часа, к фильтрам добавляли 40 мкл Microscint
 (Packard), и определяли радиоактивность фильтров с помощью устройства
 TopCount NXT (PerkinElmer, Waltham, MA; Alper and Nelson, *Eur. J. Pharmacol.* 1998,
 343, 303-312; Rinken с соавт., *Biochem. Pharmacol.* 1999, 57, 155-162). На основании
 собранных таким образом данных определяли величину EC₅₀ положительного
 аллостерического модулятора (PAM, от англ. "positive allosteric modulator") для
 10 каждого соединения, которую выбирали как первичную точку прекращения
 активности *in vitro*.

В Таблице 1 приведены соединения согласно настоящему изобретению,
 исследованные в анализе связывания [³⁵S]GTPγS.

Таблица 1

Пример	Эффективность PAM <i>in vitro</i>	Пример	Эффективность PAM <i>in vitro</i>	Пример	Эффективность PAM <i>in vitro</i>
1	++	50	++	93	+++
2	++	51	++	94	+++
3	+++	52	+++	95	+++
4	++	53	+++	96	+++
5	+	54	++	97	++
6	++	55	++	98	+++
7	++	56	+++	99	++
8	+++	57	++	100	++
9	+	58	+	101	-
10	+++	59	++	102	+
11	++	60	++	103	++
12	+++	61	++	104	++
17	+++	62	++	105	+++
18	++	63	++	106	++
19	++	64	+++	107	+++
21	+++	65	+++	108	++
22	++	66	+	109	++
23	++	67	++	110	+++

Пример	Эффективность PAM <i>in vitro</i>	Пример	Эффективность PAM <i>in vitro</i>	Пример	Эффективность PAM <i>in vitro</i>
24	+++	68	+	111	++
25	+	69	++	112	++
26	++	70	++	113	++
27	++	71	+++	114	++
28	+	72	++	116	++
29	++	73	+++	117	+
30	+++	74	++	118	++
32	++	75	+	119	++
33	++	76	++	120	++
34	+	77	+	121	++
35	+	78	++	122	++
36	+++	79	++	123	++
37	++	80	++	124	++++
38	++	81	++	125	++
39	++	82	+	126	++
40	+	83	++	127	++
41	+	84	++	128	+++
42	+	85	++	129	++
43	++	86	++	130	++
44	+	87	++++	132	+
45	++	88	++	158	++
46	++	89	++	159	++
47	++	90	++++	160	++
48	++	91	+	161	++
49	+++	92	+		

+ PAM EC₅₀ < 100 нМ

++ 100 нМ ≤ PAM EC₅₀ < 1000 нМ

+++ 1000 нМ ≤ PAM EC₅₀ < 10000 нМ

++++ 10000 нМ ≤ PAM EC₅₀

Ультразвуковые сигналы (УС), издаваемые взрослыми крысами при
электроболевым раздражении лап

В условиях стресса взрослые крысы издают ультразвуковые сигналы на частоте 22 кГц, интенсивность которых может быть снижена с помощью различных фармакологических воздействий (De Vry с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 1993, 249, 331–339; Sanchez, *Eur. J. Pharmacol.* 2003, 463, 133–143). Проведенные ранее неопубликованные эксперименты показывают, что лиганды рецептора GABA_B также могут ингибировать издаваемые сигналы, вызываемые электроболевым раздражением лап, которое применяют в качестве стрессогенного фактора. Таким образом, для оценки *in vivo* эффективности воздействия лигандов рецептора GABA_B на центральную нервную систему использовали анализ вызываемых электроболевым раздражением лап сигналов, издаваемых взрослыми крысами. Оценки поведения проводили на самцах крыс породы Wistar (200–250 г, Tóxicoor, Hungary или Janvier, France). Крыс размещали группами по четыре в пластиковых клетках с крышами в виде проволочной сетки, находящихся в лабораторном боксе, снабженном регулированием температуры и освещения для поддержания жизнеобеспечения животных (22 ± 2 °С, 12-часовой светотемновой цикл, свет включали в 6:00 утра), с неограниченным доступом к коммерчески доступному гранулированному корму для крыс и водопроводной воде. Исследования были одобрены Местным Комитетом по этике Компании Gedeon Richter Plc. и были проведены в строгом соответствии с Европейскими директивами 2010/63/EU по содержанию и использованию лабораторных животных при проведении экспериментальных процедур, и было сделано все возможное для минимизации количества животных, а также для минимизации их страданий. Для того, чтобы животные издавали ультразвуки, после периода адаптации, составляющего 30 секунд, лапы животных, помещенных в звукопоглощающую шоковую камеру (Experimetria, 40x40x80 см), раздражали электрическими импульсами (6 импульсов, 1 секунда, 0,8 мА каждый, интервал между импульсами 10 секунд). Исследуемые соединения вводили перорально в дозировке 10 мг/кг в виде препарата твердой дисперсии или суспензии в Tween80 в дистиллированной воде за 1 час до подачи импульсов. Звуковые сигналы обрабатывали сразу после последнего электроболевого раздражения лап в течение 10 минут системой Metris Sonotrack, а также регистрировали полное время, в течение которого крысы издавали сигналы. Сигналы, издаваемые животными параллельной группы, получавшими носитель,

считали контрольной величиной, и для каждого соединения вычисляли процент ингибирования.

В Таблице приведены 2 соединения согласно настоящему изобретению, применявшиеся в исследовании УС.

5

Таблица 2

Пример	Ингибирование УС, %	Исследуемая доза (мг/кг, перорально)
5	88%	1
9	71%	1
32	68%	3
39	33%	3
42	91%	10
43	41%	10
47	63%	10
58	44%	1
66	49%	1
68	39%	1
75	19%	1
82	86%	1
91	89%	1
111	44%	1
112	72%	1
113	66%	1
116	0%	1
117	73%	1
132	65%	1
158	35%	3

Модель для исследования расстройств аутистического спектра (РАС) с
пренатальным введением вальпроата

10 Эксперименты с пренатальным введением вальпроата отличаются удобной конструкцией и внешней достоверностью, и, таким образом, их широко применяют в качестве модели РАС (Christensen с соавт., JAMA 2013, 309, 1696-1703; Rouillet с

соавт., *Neurotox. Teratol.* 2013, 36, 45-56). Согласно этому способу, самкам крыс породы Wistar (Harlan UK), оплодотворенным в определенный момент времени, вводили единственную дозу вальпроевой кислоты (ВПК, 600 мг/кг, интраперитонеально) в сутки 12,5 беременности. Детенышей-самцов содержали в соответствии со стандартными лабораторными условиями до начала проведения исследования, которое крысы проходили в возрасте 59 суток от роду. Животных размещали группами по четыре в традиционные клетки и содержали при 22–24°C в стандартном 12-часовом светотемновом цикле (07:30-19:30), с неограниченным доступом к корму и воде. После введения исследуемого лекарственного средства, поведение родившихся детенышей исследовали в опытах по социальному предпочтению на 59 сутки после рождения. Исследование социальных предпочтений является широко применяемым экспериментом для оценки аутистического поведения у грызунов (Nadler с соавт., *Genes Brain Behav.* 2007, 3, 303-314; Bambini-Junior с соавт., *Brain Res.* 2011, 1408, 8-16). Вкратце, в этом исследовании подопытному животному разрешают исследовать представителя того же вида, который находится за разделяющей перфорированной стенкой или в аналогичном пространстве, которое, однако, не содержит целевого представителя того же вида. В период проведения опыта животное с аутистическим расстройством (такой как крыса, в пренатальный период подвергшаяся воздействию вальпроата) затрачивает на социальное исследование мало времени.

Неожиданно авторами настоящего изобретения было обнаружено, что примеры соединений согласно настоящему изобретению оказывают серьезное полезное воздействие на поведение подопытных животных в рассмотренном предклиническом исследовании заболевания, в котором моделируются основные симптомы РАС. Таким образом, авторами настоящего изобретения было показано, что эти соединения могут быть потенциально полезны для терапии основных симптомов РАС у человека.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Изобретение дополнительно раскрыто в приведенных ниже Примерах. Следует понимать, что приведенные Примеры служат только для иллюстрации. Из приведенного выше описания и Примеров специалист в данной области техники может понять основные характеристики изобретения и, не выходя за пределы объема изобретения, может произвести различные изменения и модификации для адаптации изобретения к различным вариантам применения и условиям. Таким

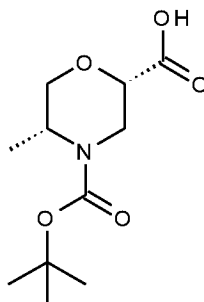
образом, изобретение не ограничено иллюстративными примерами, рассмотренными ниже, и ограничено лишь объемом прилагаемых пунктов формулы изобретения.

В целом, соединения, имеющие формулу (I), могут быть получены способами, хорошо известными специалисту в данной области техники и/или способами, описанными ниже в разделе “Примеры” и/или “Промежуточные соединения”. Специалист в данной области техники может легко подобрать растворители, величины температуры, давления и другие условия реакции. Исходные материалы коммерчески доступны и/или могут быть легко синтезированы специалистом в данной области техники.

Настоящее изобретение иллюстрируют приведенные ниже неограничивающие примеры.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Промежуточное соединение 1



(2S,5R)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота

а) (2R)-2-{[(4-метоксифенил)метил]амино}пропан-1-ол

В атмосфере азота к раствору 6,00 г (80 ммоль) (R)-2-амино-1-пропанола в 60 мл метанола добавляли 10,3 г (75,9 ммоль) 4-метоксибензальдегида. По завершении добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем порциями при 0°C добавляли 3,02 г (80 ммоль) NaBH₄. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов.

Протекание реакции останавливали медленным добавлением 70 мл дистиллированной воды при 0°C. Метанол испаряли, и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали

дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 13,77 г (88%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) (т.е. газовая хроматография с масс-спектрометрией и электронной ионизацией) m/z 196,2 $[MН^+]$.

5 b) (2*S*,5*R*)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол

Полученный как описано выше (2*R*)-2-[(4-метоксифенил)метил]амино}пропан-1-ол суспендировали в 100 мл толуола и добавляли 3,98 г (43 ммоль) (*R*)-эпихлоргидрина, и затем добавляли 4,58 г (43 ммоль) $LiClO_4$. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, затем добавляли 30 мл раствора метилата натрия (25% масс. в CH_3OH). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли 100 мл насыщенного водного NH_4Cl и затем добавляли 30 мл дистиллированной воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в циклогексане (градиент от 0 до 100%), получая 4,01 г (52%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 252,2 $[MН^+]$.

c) *трет*-бутил (2*S*,5*R*)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилат

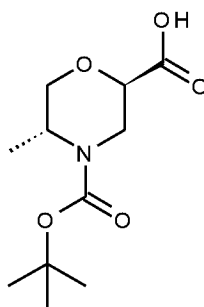
Полученный как описано выше [(2*S*,5*R*)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол растворяли в 100 мл этанола и гидрировали под давлением 10 бар (т.е. 10^6 Па) в присутствии 500 мг 10% Pd/C и 5,22 г (23,9 ммоль) BOC_2O (ди-*трет*-бутилдикарбонат) в течение 2 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в циклогексане (градиент от 0 до 100%), получая 1,55 г (42%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 232,2 $[MН^+]$.

d) (2*S*,5*R*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил)-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота

Полученный как описано выше *трет*-бутил-(2*S*,5*R*)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилат растворяли в 50 мл дихлорметана и 25 мл дистиллированной воды. К реакционной смеси при 0°C добавляли 210 мг (1,34 ммоль) TEMPO и 4,97 г (15,4 ммоль) (диацетоксид)бензола. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой

температуре в течение 18 часов. Реакцию останавливали добавлением 10 мл метанола. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток размешивали с гексаном и фильтровали, получая 1,02 г (62%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 246,1 $[MН^+]$.

Промежуточное соединение 2



(2R,5R)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота

10 а) [(2R,5R)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол

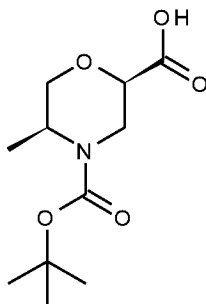
Указанное в заголовке соединение получают из (2R)-2-[[4-метоксифенил)метил]амино]пропан-1-ола и (S)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

б) *трет*-бутил (2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилат

15 Указанное в заголовке соединение получают из [(2R,5R)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол способом, описанным для Промежуточного соединения 1с

с) (2R,5R)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота

20 Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-(2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 3**(2R,5S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота****a) (2S)-2-[[4-метоксифенил]метил]амино}пропан-1-ол**

- 5 Указанное в заголовке соединение получают из (S)-2-амино-1-пропанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1а.

b) [(2R,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол

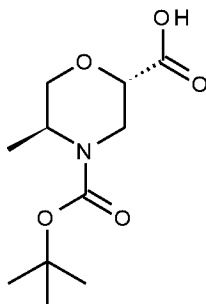
- 10 Указанное в заголовке соединение получают из (2S)-2-[[4-метоксифенил]метил]амино}пропан-1-ола и (S)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

c) *трет*-бутил-(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-[(2R,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

- 15 d) **(2R,5S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота**

Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 4**(2S,5S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота**а) [(2S,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанол

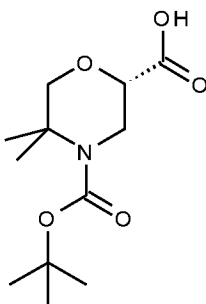
5 Указанное в заголовке соединение получают из (2S)-2-[[4-метоксифенил)метил]амино]пропан-1-ола и (R)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

b) *трет*-бутил-(2S,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из [(2S,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

с) (2R,5R)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилморфолин-2-карбоновая кислота

15 Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-(2S,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 5**(2S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5,5-диметилморфолин-2-карбоновая кислота**

a) 2-(бензиламино)-2-метилпропан-1-ол

Указанное в заголовке соединение получают из 2-амино-2-метилпропан-1-ола способом, описанным для Промежуточного соединения 1а

b) [(2S)-4-бензил-5,5-диметилморфолин-2-ил]метанол

5 Указанное в заголовке соединение получают из 2-(бензиламино)-2-метилпропан-1-ола и (R)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

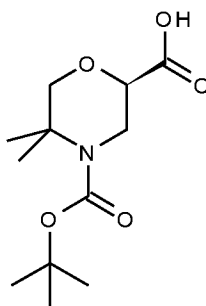
c) трет-бутил-(2S)-2-(гидроксиметил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из трет-бутил-[(2S)-4-бензил-5,5-диметилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

e) (2S)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-5,5-диметилморфолин-2-карбоновая кислота

15 Указанное в заголовке соединение получают из трет-бутил-(2S)-2-(гидроксиметил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 6



(2R)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-5,5-диметилморфолин-2-карбоновая кислота

a) [(2R)-4-бензил-5,5-диметилморфолин-2-ил]метанол

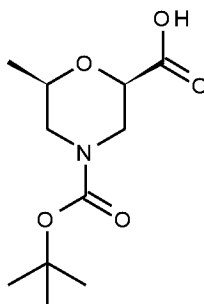
20 Указанное в заголовке соединение получают из 2-(бензиламино)-2-метилпропан-1-ола и (S)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

b) трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из трет-бутил-[(2R)-4-бензил-5,5-диметилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

5 с) (2R)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-5,5-диметилморфолин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из трет-бутил-(2R)-2-(гидроксиметил)-5,5-диметилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 7

10

(2R,6R)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-6-метилморфолин-2-карбоновая кислотаа) (2R)-1-[(4-метоксифенил)метил]амино}пропан-2-ол

Указанное в заголовке соединение получают из (R)-1-амино-2-пропанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1а.

15 б) [(2R,6R)-4-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилморфолин-2-ил]метанол

Указанное в заголовке соединение получают из (2R)-1-[(4-метоксифенил)метил]амино}пропан-2-ола и (S)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

с) трет-бутил-(2R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилат

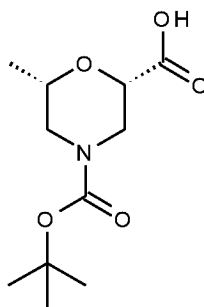
20 Указанное в заголовке соединение получают из трет-бутил-[(2R,6R)-4-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

d) (2R,6R)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-6-метилморфолин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-(2R,6R)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

5

Промежуточное соединение 8



(2S,6S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-6-метилморфолин-2-карбоновая кислота

a) (2S)-1-{[(4-метоксифенил)метил]амино}пропан-2-ол

Указанное в заголовке соединение получают из (S)-1-амино-2-пропанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1a.

10

b) [(2S,6S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилморфолин-2-ил]метанол

Указанное в заголовке соединение получают из (2S)-1-{[(4-метоксифенил)метил]амино}пропан-2-ола и (R)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

15

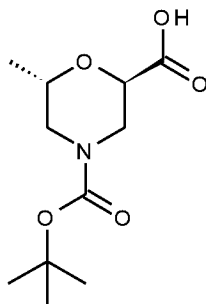
c) *трет*-бутил-(2S,6S)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-[(2S,6S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1c.

d) (2S,6S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-6-метилморфолин-2-карбоновая кислота

20

Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-(2S,6S)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 9**(2R,6S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-6-метилморфолин-2-карбоновая кислота**а) [(2R,6S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилморфолин-2-ил]метанол

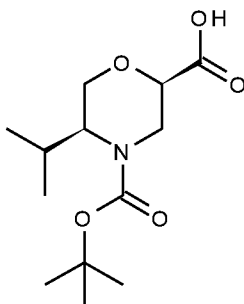
- 5 Указанное в заголовке соединение получают из (2S)-1-[(4-метоксифенил)метил]амино}пропан-2-ола и (S)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

b) *трет*-бутил-(2R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилат

- 10 Указанное в заголовке соединение получают из [(2R,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-6-метилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

c) (2R,6S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-6-метилморфолин-2-карбоновая кислота

- 15 Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-(2R,6S)-2-(гидроксиметил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 10**(2R,5S)-4-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-(пропан-2-ил)морфолин-2-карбоновая кислота**

а) (2S)-2-[[4-метоксифенил]метил]амино}-3-метилбутан-1-ол

Указанное в заголовке соединение получают из (S)-2-амино-3-метил-1-бутанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1а.

б) [(2R,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метанол

5 Указанное в заголовке соединение получают из (2S)-2-[[4-метоксифенил]метил]амино}-3-метилбутан-1-ола и (S)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

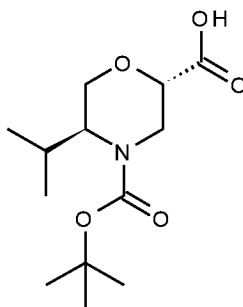
с) трет-бутил-(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(пропан-2-ил)морфолин-4-карбоксилат

10 Указанное в заголовке соединение получают из [(2R,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

д) (2R,5S)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-5-(пропан-2-ил)морфолин-2-карбоновая кислота

15 Указанное в заголовке соединение получают из трет-бутил-(2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(пропан-2-ил)морфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

Промежуточное соединение 11



(2S,5S)-4-[(трет-бутокси)карбонил]-5-(пропан-2-ил)морфолин-2-карбоновая кислота

20

а) [(2S,5S)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-(пропан-2-ил)морфолин-2-ил]метанол

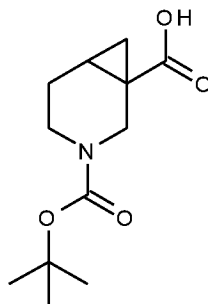
Указанное в заголовке соединение получают из (2S)-2-[[4-метоксифенил]метил]амино}пропан-1-ола и (R)-эпихлоргидрина способом, описанным для Промежуточного соединения 1b.

b) *трет*-бутил-(2*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-(пропан-2-ил)морфолин-4-карбоксилат

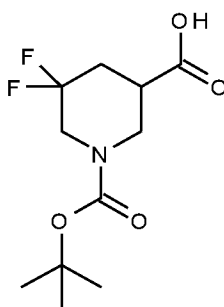
Указанное в заголовке соединение получают из [(2*S*,5*S*)-4-[(4-метоксифенил)метил]-5-метилморфолин-2-ил]метанола способом, описанным для Промежуточного соединения 1с.

5 c) (2*S*,5*S*)-4-[(*трет*-бутоксикарбонил]-5-(пропан-2-ил)морфолин-2-карбоновая кислота

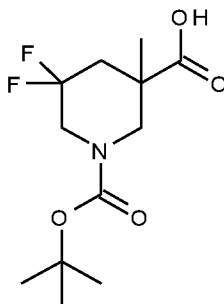
Указанное в заголовке соединение получают из *трет*-бутил-(2*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-(пропан-2-ил)морфолин-4-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 1d.

10 Промежуточное соединение 123-[(*трет*-бутоксикарбонил]-3-азабицикло[4.1.0]гептан-1-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в публикации *Tetrahedron*, **2010**, 66, 5492-5497.

15 Промежуточное соединение 131-[(*трет*-бутоксикарбонил]-5,5-дифторпиперидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в документе WO 2015/164508.

Промежуточное соединение 14**1-[(*трет*-бутоксикарбонил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота**5 а) 1-*трет*-бутил 3-метил-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

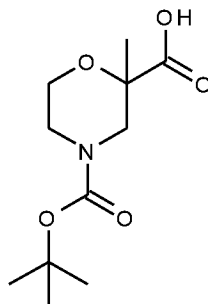
В атмосфере азота к раствору 2,18 г (7,8 ммоль) 1-*трет*-бутил-3-метил-5,5-дифторпиперидин-1,3-дикарбоксилата (полученного, как описано в документе WO 2015/164508) в 50 мл сухого тетрагидрофурана добавляли по каплям при температуре от -78°C до -65°C 8,6 мл 1М бис(триметилсилил)амида лития в растворе тетрагидрофурана (8,6 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и затем добавляли по каплям 0,73 мл (11,7 ммоль) йодметана. Полученную таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Протекание реакции останавливали добавлением 25 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 10 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 2,22 г (97%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 294,1 $[M]^+$.

20 б) 1-[(*трет*-бутоксикарбонил)-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

Полученный как описано выше *трет*-бутил-1-*трет*-бутил-3-метил-5,5-дифтор-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат растворяли в 30 мл метанола. По каплям при 0°C добавляли 30,3 мл 2М водного гидроксида натрия (15,1 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH=3 лимонной кислотой, метанол испаряли. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной

водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 2,20 г (100%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 280,1 $[M]^+$.

Промежуточное соединение 15

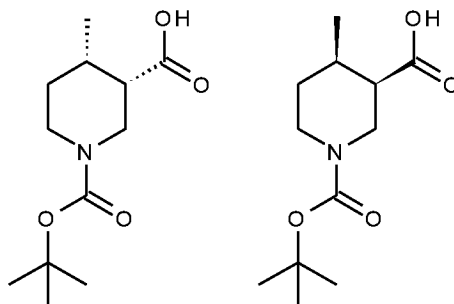


5

4-[(*трет*-бутоксикарбонил)-2-метилморфолин-2-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в документе WO 2011/26917.

Промежуточное соединение 16



10

цис-1-[(*трет*-бутоксикарбонил)-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

а) гидрохлорид *цис*-4-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты

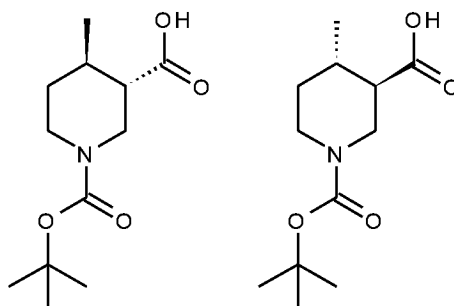
Раствор 15 г (86,6 ммоль) гидрохлорида 4-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты в 100 мл дистиллированной воды гидрировали под давлением 10 бар (т.е. 10^6 Па) в присутствии 1,5 г $PtO_2 \cdot x H_2O$ в течение 12 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, получая 16,6 г (100%) указанного в заголовке соединения.

15

б) цис-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

33,29 г (185,3 ммоль) *цис*-4-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты растворяли 300 мл дистиллированной воды и 200 мл тетрагидрофурана. Добавляли 39,3 г (371 ммоль) Na_2CO_3 , и затем при 0°C добавляли 40,4 г (185 ммоль) BOC_2O , растворенного в 100 мл тетрагидрофурана. Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH=3 лимонной кислотой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 29,40 г (65%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 243,2 $[\text{M}^+]$.

Промежуточное соединение 17



транс-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

а) 1-трет-бутил-3-метил-цис-4-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

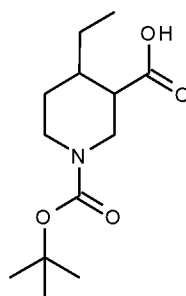
К раствору 1,22 г (5 ммоль) *цис*-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 15) в 6 мл диметилформамида добавляли 6,52 г (20 ммоль) Cs_2CO_3 и 2,5 мл (40 ммоль) йодметана. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли 50 мл дистиллированной воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 1,29 г (100%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 258,2 $[\text{M}^+]$.

b) транс-1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

В атмосфере азота к раствору 0,76 г (3 ммоль) 1-трет-бутил-3-метил-цис-4-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата в 25 мл сухого тетрагидрофурана при температуре от -78°C до -65°C добавляли по каплям 10 мл 1М трет-бутилата калия в растворе тетрагидрофурана (10 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 2 часов и добавляли по каплям 8 мл дистиллированной воды, 8 мл метанола, 5 мл 10 М водного гидроксида натрия (50 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH=3 лимонной кислотой, метанол испаряли. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате и добавляли этанольный раствор аммиака. Осажденные кристаллы отфильтровывали и распределяли между 10% раствором лимонной кислоты и этилацетатом. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 0,59 г (82%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 244,1 [MН⁺].

20

Промежуточное соединение 18



1-[(трет-бутокси)карбонил]-4-этилпиперидин-3-карбоновая кислота

а) гидрохлорид 4-этилпиперидин-3-карбоновой кислоты

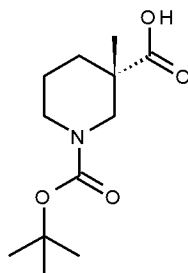
Указанное в заголовке соединение получают из 4-этилпиперидин-3-карбоновой кислоты способом, описанным для Промежуточного соединения 16а.

25

b) 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-4-этилпиперидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из гидрохлорида 4-этилпиперидин-3-карбоновой кислоты способом, описанным для Промежуточного соединения 16b.

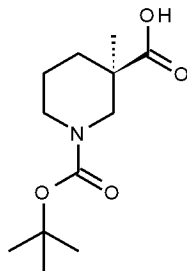
5

Промежуточное соединение 19(3S)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислотаa) 1-*трет*-бутил-3-этил-(3S)-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

К суспензии 7,1 г (34,2 ммоль) гидрохлорида этил-(3S)-3-метилпиперидин-3-карбоксилата (полученного, как описано в документе WO 2018/167631) в 100 мл дихлорметана при 0°C добавляли 10,5 мл (75,2 ммоль) триэтиламина и 8,21 г (37,6 ммоль) BOC_2O . Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь промывали дистиллированной водой, 10% раствором лимонной кислоты, соевым раствором и концентрировали в вакууме, получая 9,68 г (104%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 272,2 $[\text{M}^+]$.

b) (3S)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

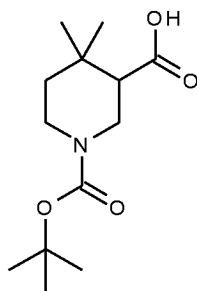
Полученный как описано выше 1-*трет*-бутил-3-этил-(3S)-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат растворяли в 200 мл этанола и по каплям при 0°C добавляли 65 мл 4М водного гидроксида натрия (300 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли до pH=3 лимонной кислотой, этанол испаряли. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 8,0 г (96%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 244,1 $[\text{M}^+]$.

Промежуточное соединение 20**(3R)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота**а) 1-*трет*-бутил-3-этил-(3R)-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

5 Указанное в заголовке соединение получают из гидрохлорида (3R)-3-метилпиперидин-3-карбоксилата (полученного, как описано в документе WO 2018/167631) способом, описанным для Промежуточного соединения 19а.

b) (3R)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

10 Указанное в заголовке соединение получают из 1-*трет*-бутил-3-этил-(3R)-3-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат способом, описанным для Промежуточного соединения 19а.

Промежуточное соединение 21**1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-4,4-диметилпиперидин-3-карбоновая кислота**15 а) метил-1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3-карбоксилат

В атмосфере азота к раствору 2,20 г (8 ммоль) метил-1-бензил-4,4-диметил-6-оксопиперидин-3-карбоксилата (полученного, как описано в публикации *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3957-3962) в 22 мл сухого тетрагидрофурана по каплям при -15°C добавляли 0,92 г (24,4 ммоль) NaBH₄ и 3,96 мл комплекса трифторида бора и диэтилового эфира. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной

20

температуры и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли 15 мл дистиллированной воды, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом; объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 18,7 г (89%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 262,2 $[M]^+$.

b) 1-трет-бутил-3-метил-4,4-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

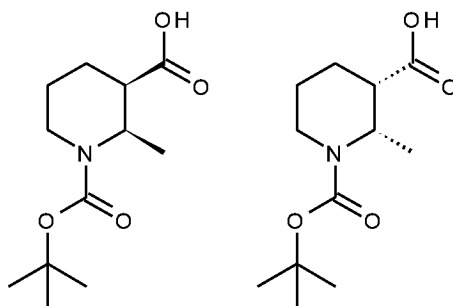
Полученный как описано выше метил-1-бензил-4,4-диметилпиперидин-3-карбоксилат растворяли в 20 мл метанола и гидрировали под давлением 10 бар (10^6 Па) в присутствии 0,4 г 10% Pd/C и 1,60 г (7,1 ммоль) $VOCl_2$ при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме, и очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 20% этилацетатом в циклогексане и получая 0,89 г (47%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 271,2 $[M]^+$.

c) 1-[(трет-бутокси)карбонил]-4,4-диметилпиперидин-3-карбоновая кислота

К раствору 0,48 г (1,9 ммоль) 1-трет-бутил-3-метил-4,4-диметилпиперидин-1,3-дикарбоксилата в 15 мл сухого тетрагидрофурана добавляли 0,49 г (3,7 ммоль) триметилсиланоата калия, и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа. Добавляли дистиллированную воду, и реакционную смесь подкисляли до pH=4 уксусной кислотой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 0,39 г (85%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 258,2 $[M]^+$.

25

Промежуточное соединение 22



цис-1-[(трет-бутокси)карбонил]-2-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

а) этил-цис-2-метилпиперидин-3-карбоксилат

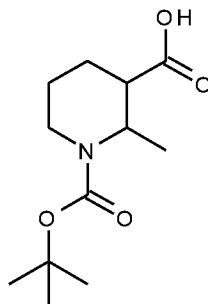
Раствор 4,27 г (25,8 ммоль) этил-2-метилпиперидин-3-карбоксилата в 40 мл дистиллированной воды гидрировали под давлением 10 бар (10^6 Па) в присутствии 0,3 г $\text{PtO}_2 \times \text{H}_2\text{O}$ в течение 12 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали
 5 через целит и концентрировали в вакууме, получая 3,94 г (89%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 172,1 $[\text{MH}^+]$.

b) 1-трет-бутил-3-этил-цис-2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

Полученный как описано выше этил-цис-2-метилпиперидин-3-карбоксилат растворяли в 20 мл дистиллированной воды и 40 мл тетрагидрофурана. При 0°C
 10 добавляли 2,00 г (23,8 ммоль) NaHCO_3 и 5,00 г (22,9 ммоль) BOC_2O . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли 30 мл дистиллированной воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной
 15 водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 3,57 г (57%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 272,2 $[\text{MH}^+]$.

с) цис-1-[(трет-бутоксикарбонил)-2-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

Полученный как описано выше 1-трет-бутил-3-этил-цис-2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат растворяли в 50 мл этанола. При 0°C по каплям добавляли 10 мл
 20 6М водного гидроксида натрия (60 ммоль). Полученную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь подкисляли до $\text{pH}=3$ 1М раствором HCl и этанол испаряли. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором,
 25 сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 2,81 г (88%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 244,1 $[\text{MH}^+]$.

Промежуточное соединение 23**1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-2-метилпиперидин-3-карбоновая кислота****а) этил-2-метилпиперидин-3-карбоксилат**

5 В атмосфере азота к раствору 23,00 г (160,63 ммоль) этил-*цис*-2-метилпиперидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение 22а) в 50 мл этанола добавляли 2,00 г (87 ммоль) натрия, растворенного в 50 мл этанола. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде

10 масла. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе.

б) 1-*трет*-бутил-3-этил-2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат

Полученный как описано выше этил-2-метилпиперидин-3-карбоксилат растворяли в 200 мл тетрагидрофурана и добавляли 200 мл дистиллированной воды и 13,00 г (60 ммоль) BOC_2O . Реакционную смесь перемешивали в течение 16

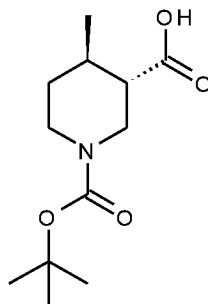
15 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли до $\text{pH}=3$ 1М раствором HCl и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 33% этилацетатом в циклогексане,

20 затем снова дихлорметаном, получая 2,3 г (16%) указанного в заголовке соединения.

с) 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-2-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из 1-*трет*-бутил-3-этил-2-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата способом, описанным для Промежуточного

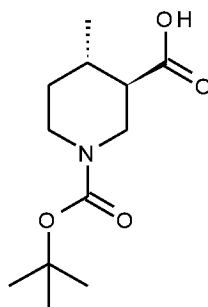
25 соединения 22с.

Промежуточное соединение 24**(3S,4R)-1-[(*т*рет-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота****а) 1-*т*рет-бутил-3-метил-(3S,4R)-4-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат**

5 Указанное в заголовке соединение получают из метил-(3S,4R)-4-метилпиперидин-3-карбоксилата (полученного, как описано в документе US 2010/0093706) способом, описанным для Промежуточного соединения 22b.

б) (3S,4R)-1-[(*т*рет-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

10 Указанное в заголовке соединение получают из метил-1-*т*рет-бутил-3-метил-(3S,4R)-4-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 22с.

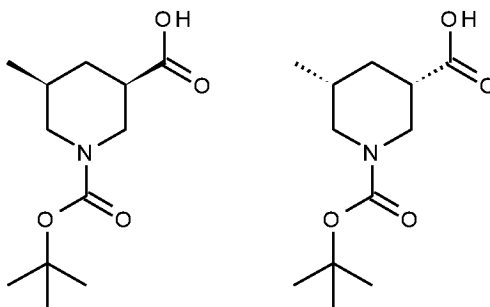
Промежуточное соединение 25**(3R,4S)-1-[(*т*рет-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота****а) 1-*т*рет-бутил-3-метил-(3R,4S)-4-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилат**

15 Указанное в заголовке соединение получают из метил-(3R,4S)-4-метилпиперидин-3-карбоксилата (полученного, как описано в документе US 2010/0093706) способом, описанным для Промежуточного соединения 22.

b) (3R,4S)-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-4-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из метил-1-*трет*-бутил-3-метил-(3R,4S)-4-метилпиперидин-1,3-дикарбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 22с.

5

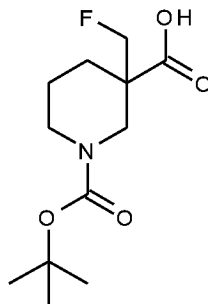
Промежуточное соединение 26*цис*-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилпиперидин-3-карбоновая кислотаа) *цис*-5-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

10 Раствор 1,00 г (7,3 ммоль) 5-метилпиперидин-3-карбоновой кислоты в 20 мл уксусной кислоты гидрировали под давлением 10 бар (10^6 Па) в присутствии 0,2 г $\text{PtO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в течение 12 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, получая 1,00 г (96%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 144,1 [M^+].

b) *цис*-1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-5-метилпиперидин-3-карбоновая кислота

15 Полученную как описано выше *цис*-5-метилпиперидин-3-карбоновую кислоту растворяли в 10 мл дистиллированной воды и 10 мл тетрагидрофурана. При 0°C добавляли 1,52 г (7 ммоль) VOAc_2 . Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов. Добавляли 30 мл дистиллированной воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 0,45 г (25%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 244,1 [M^+].

20

Промежуточное соединение 27**1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-(фторметил)пиперидин-3-карбоновая кислота****а) 1-*трет*-бутил-3-этил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат**

5 Указанное в заголовке соединение получают из 1-*трет*-бутил-3-этилпиперидин-1,3-дикарбоксилата и параформальдегида способом, описанным для Промежуточного соединения 14а.

б) 1-*трет*-бутил-3-этил-3-[(1,1,2-трифторэтансульфонил)окси]метил}-пиперидин-1,3-дикарбоксилат

10 В атмосфере азота к перемешиваемому раствору 0,296 г (1,03 ммоль) этил-3-(гидроксиметил)пиперидин-3-карбоксилата и 0,120 мл (1,48 ммоль) пиридина в 5 мл дихлорметана по каплям при температуре от -78°C до -65°C добавляли 0,230 мл (1,48 ммоль) ангидрида трифторметансульфоновой кислоты. По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 5 минут, оставляли

15 нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Протекание реакции останавливали добавлением 1М раствора соляной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном, объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая

20 указанное в заголовке соединение в виде масла. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе.

в) 1-*трет*-бутил-3-этил-3-(фторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилат

 Полученный как описано выше 1-*трет*-бутил-3-этил-3-[(1,1,2-трифторэтансульфонил)окси]метил}пиперидин-1,3-дикарбоксилат растворяли в 4 мл

25 тетрагидрофурана и добавляли 1,25 мл (1,25 ммоль) 1М фторида тетрабутиламмония в тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали в

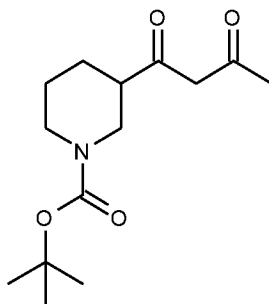
течение 1 часа при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя 33% этилацетата в циклогексане и получая 0,121 г (40%) указанного в заголовке соединения.

d) 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]-3-(фторметил)пиперидин-3-карбоновая кислота

Указанное в заголовке соединение получают из 1-*трет*-бутил-3-этил-3-(фторметил)пиперидин-1,3-дикарбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 22с.

10

Промежуточное соединение 28



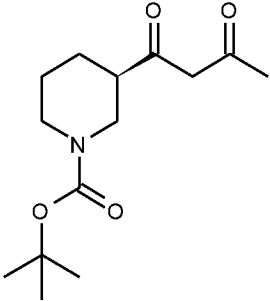
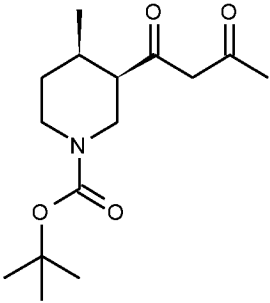
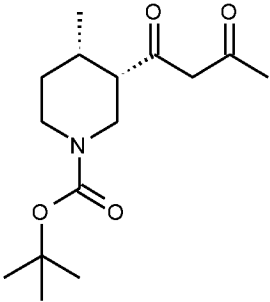
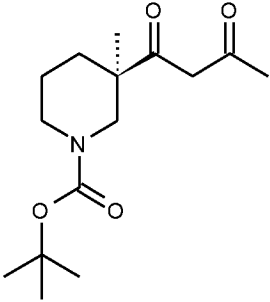
***трет*-бутил-3-(3-оксобутаноил)пиперидин-1-карбоксилат**

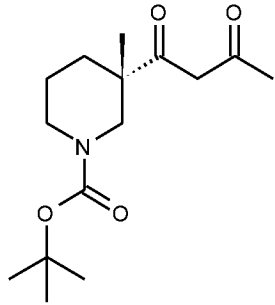
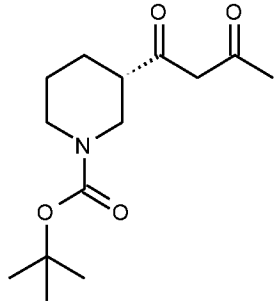
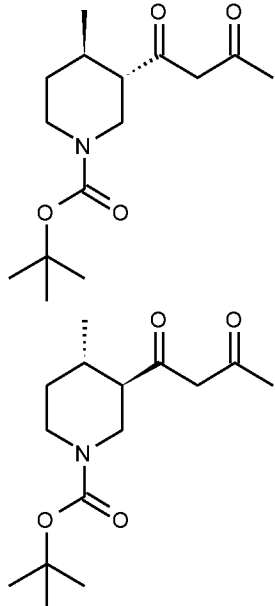
К раствору 5,00 г (21,8 ммоль) 1-[(*трет*-бутокси)карбонил]пиперидин-3-карбоновой кислоты в 30 мл сухого тетрагидрофурана при 0°C добавляли 3,89 г (24 ммоль) CDI (от англ. 1,1'-Carbonyldiimidazole, т.е. 1,1'-карбонилдиимидазола), реакцию смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. В отдельной колбе в атмосфере азота к раствору 24 мл 2М диизопропиламида лития в тетрагидрофуране/гептане/этилбензоле (48 ммоль) в 30 мл сухого тетрагидрофурана при температуре от -78°C до -65°C добавляли по каплям 3,2 мл (43,6 ммоль) ацетона. По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, и по каплям при температуре от -78°C до -65°C добавляли полученный раствор активированной кислоты. По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут и гасили добавлением 10%-ной лимонной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали

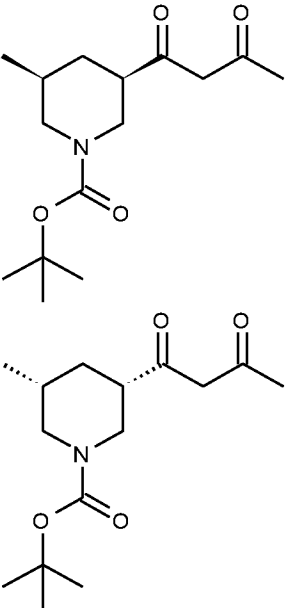
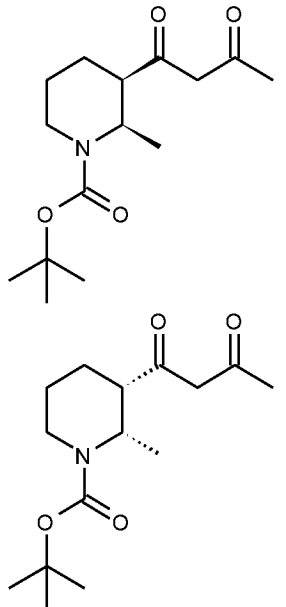
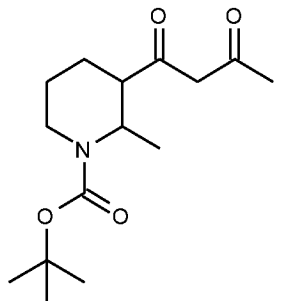
хроматографией на силикагеле, элюируя дихлорметаном, и получали 2,28 г (39%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 270,2 $[MН^+]$.

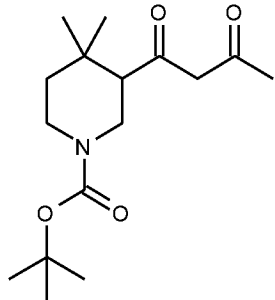
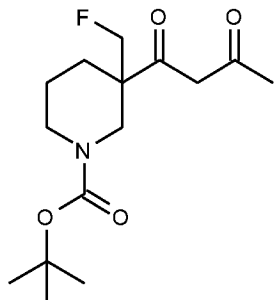
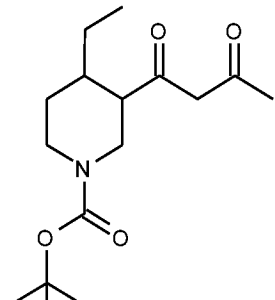
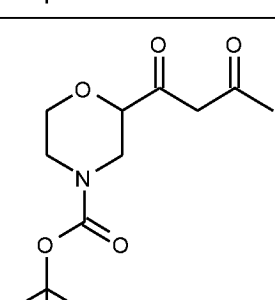
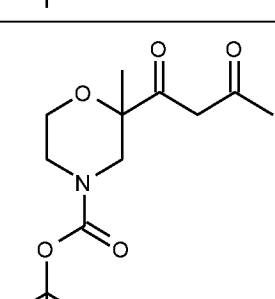
Соединения, представленные в Таблице 3, были получены из подходящей карбоновой кислоты и ацетона способом, описанным для Промежуточного соединения 28.

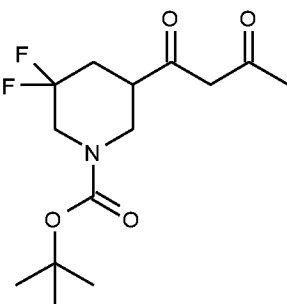
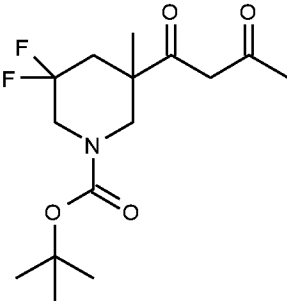
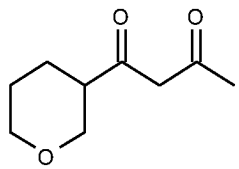
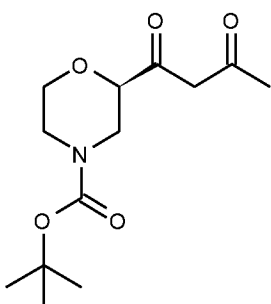
Таблица 3

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение (исходный материал)	ГХ-МС (ЭИ) m/z $[MН^+]$
29		(3R)-1-[(<i>т</i> рет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновая кислота	270,2
30	 	16	284,2
31		20	284,2

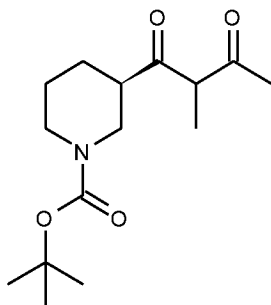
32		19	284,2
33		(3S)-1-[(<i>tert</i> - бутоксикарбонил)пиперидин- 3-карбоновая кислота	270,2
34		17	284,2

35		26	284,2
36		22	284,2
37		23	284,2

38		21	298,2
39		27	302,2
40		18	298,2
41		4-[(<i>трет</i> - бутоксикарбонил)морфолин- 2-карбоновая кислота	272,1
42		15	286,2

43		13	306,1
44		14	320,1
45		оксан-3-карбоновая кислота	171,1
46		(2R)-4-[(<i>трет</i> -бутокси)карбонил]морфолин-2-карбоновая кислота	272,1

Промежуточное соединение 47

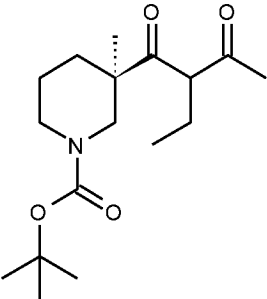
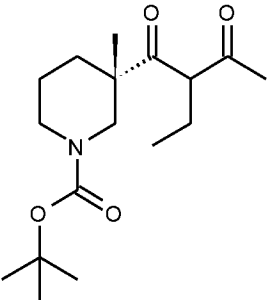


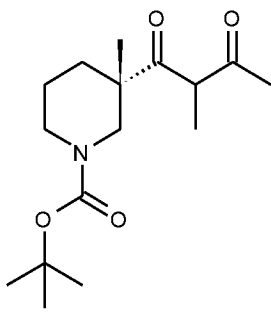
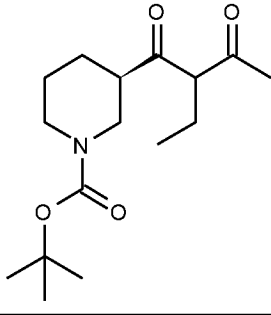
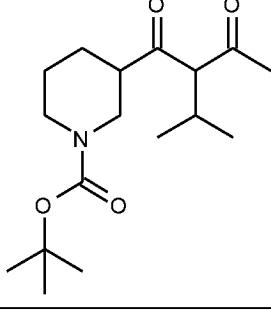
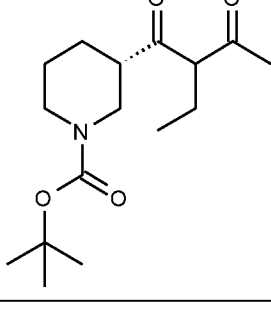
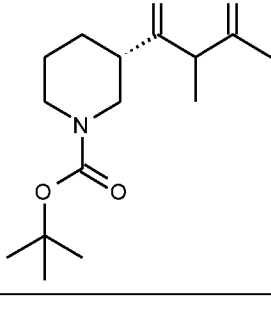
***трет*-бутил-(3R)-3-(2-метил-3-оксобутаноил)пиперидин-1-карбоксилат**

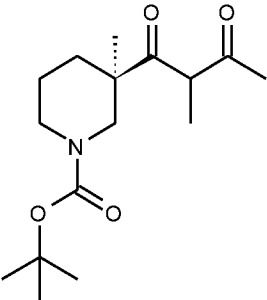
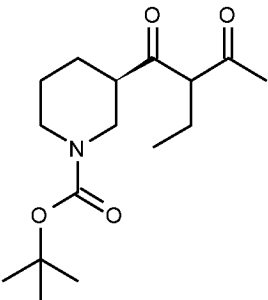
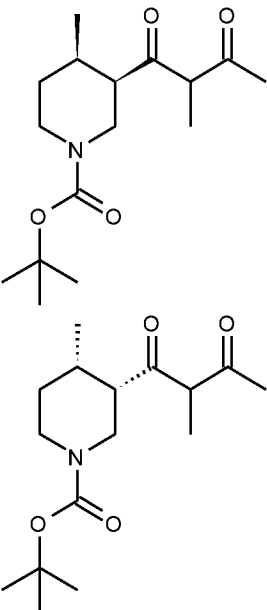
- К раствору 0,80 г (2,97 ммоль) *трет*-бутил-(3*R*)-3-(3-оксобутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 29) в 20 мл ацетона добавляли 0,56 мл (8,91 ммоль) йодметана и 1,23 г (8,91 ммоль) K_2CO_3 . Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов.
- 5 Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, ацетон испаряли, и остаток распределяли между дистиллированной водой и этилацетатом. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 0,70 г (83%) указанного
- 10 в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 284,2 $[MH^+]$.

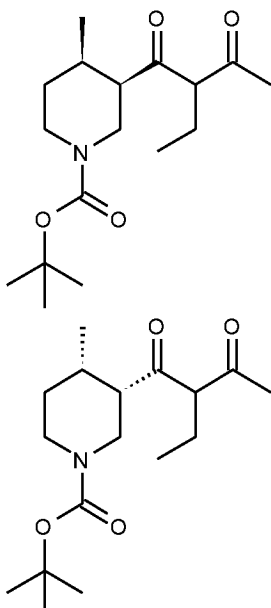
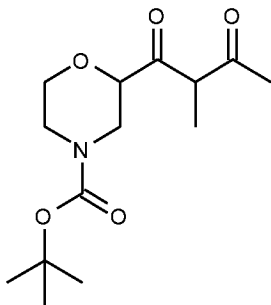
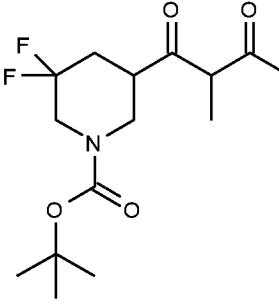
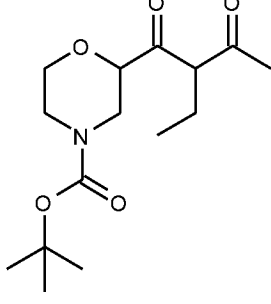
Соединения, представленные в Таблице 4, были получены из подходящего дикетона и йодаккана способом, описанным для Промежуточного соединения 47.

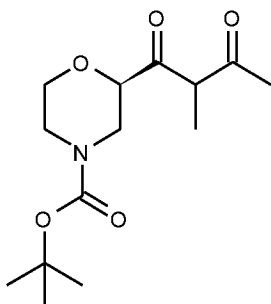
Таблица 4

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение (исходный материал)	ГХ-МС (ЭИ) m/z $[MH^+]$
48		31	312,2
49		32	312,2

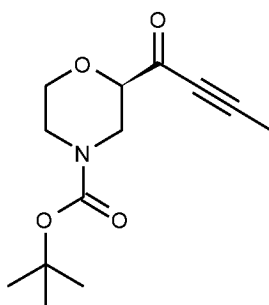
50		32	298,2
51		29	298,2
52		28	312,2
53		33	298,2
54		33	284,2

55		20	298,2
56		29	298,2
57		30	298,2

58		30	312,2
59		41	286,1
60		43	320,1
61		41	300,1

62		46	286,1
----	---	----	-------

Промежуточное соединение 63



трет-бутил-(2R)-2-(бут-2-иноил)морфолин-4-карбоксилат

5 а) трет-бутил-(2R)-2-[метокси(метил)карбамоил]морфолин-4-карбоксилат

В атмосфере азота к раствору 1,00 г (4,32 ммоль) (2R)-4-[(трет-бутоксикарбонил]морфолин-2-карбоновой кислоты в 10 мл диметилформамида при 0°C добавляли 1,27 г (13 ммоль) гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина, 3,77 мл (21,6 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, 1,8 г (4,76 ммоль) HBTU (гексафторфосфата 2-1H-бензотриазол-1-ил-1,1,3,3-тетраметилурония) и 0,73 г (4,76 ммоль) HOBT·H₂O. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли дистиллированную воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали 1М раствором HCl, 1М раствором NaOH, дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 1,00 г (84%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 275,2 [MН⁺].

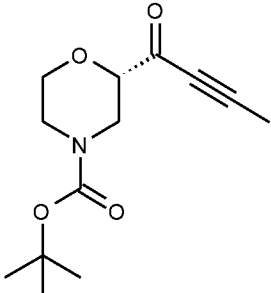
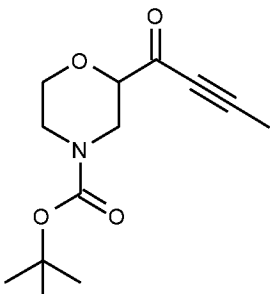
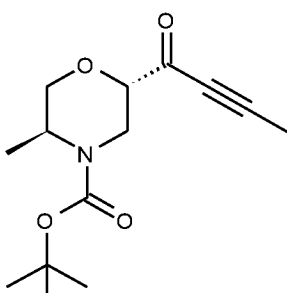
б) трет-бутил-(2R)-2-(бут-2-иноил)морфолин-4-карбоксилат

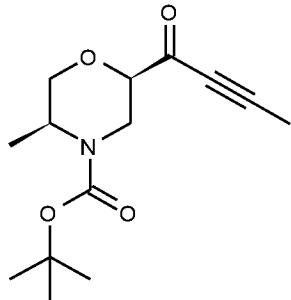
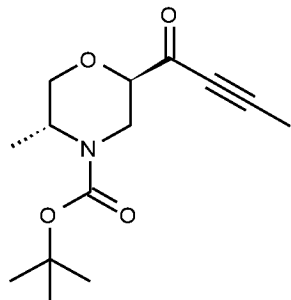
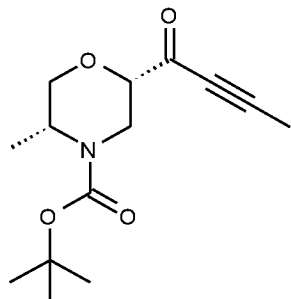
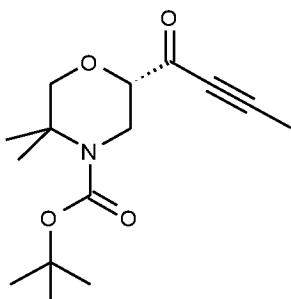
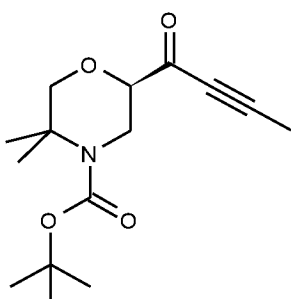
В атмосфере азота полученный как описано выше трет-бутил-(2R)-2-[метокси(метил)карбамоил]морфолин-4-карбоксилат растворяли в 20 мл сухого

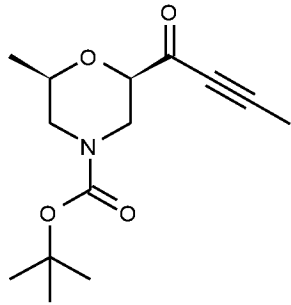
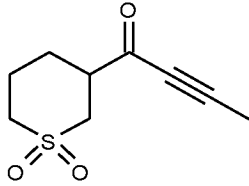
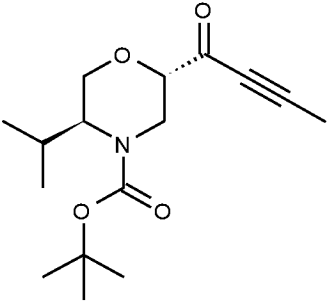
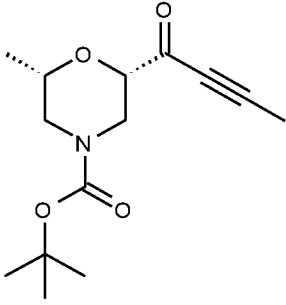
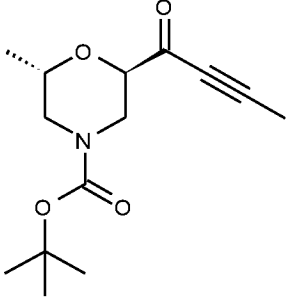
5 тетрагидрофурана и при 0°C добавляли по каплям 11 мл 0,5 М 1-пропинилмагнийбромида в тетрагидрофуране (5,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при 0°C и гасили добавлением 10 мл насыщенного раствора NH₄Cl и 5 мл дистиллированной воды. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 0,83 г (90%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 254,1 [МН⁺].

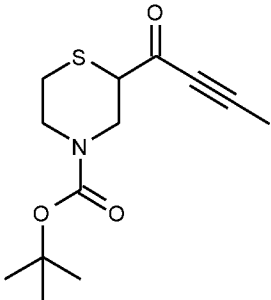
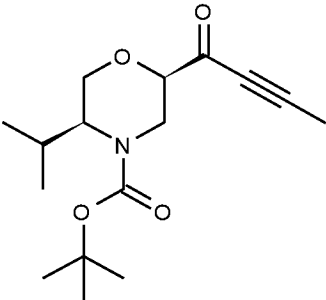
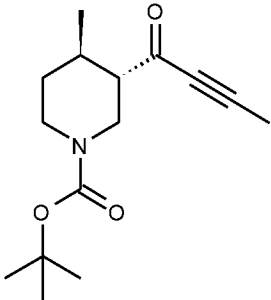
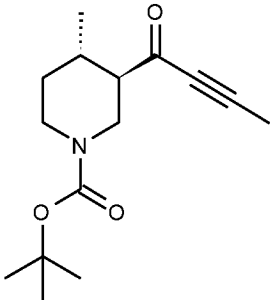
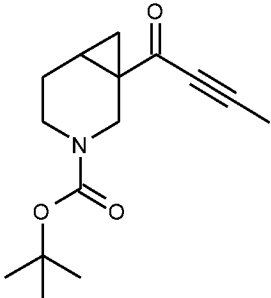
10 Соединения, представленные в Таблице 5, были получены из подходящего амида Вайнреба и 1-пропинилмагнийбромида способом, описанным для Промежуточного соединения 63.

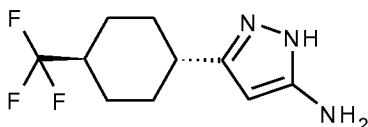
Таблица 5

Промежуточное соединение	Структура	Промежуточное соединение (исходный материал)	ГХ-МС (ЭИ) m/z [МН ⁺]
64		(2S)-4-[(<i>т</i> рет-бутокси)карбонил]морфолин-2-карбоновая кислота	254,1
65		4-[(<i>т</i> рет-бутокси)карбонил]морфолин-2-карбоновая кислота	254,1
66		4	268,1

67		3	268,1
68		2	268,1
69		1	268,1
70		5	282,1
71		6	282,1

72		7	268,1
73		1,1-диоксо-1λ ⁶ -тиан-3- карбоновая кислота	201,1
74		11	296,2
75		8	268,1
76		9	268,1

77		4-[(<i>трет</i> - бутокси)карбонил]тиоморфолин- 2-карбоновая кислота	248,1
78		10	296,2
79		24	266,2
80		25	266,2
81		12	264,3

Промежуточное соединение 82**3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин****а) метил-*транс*-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилат**

5 К раствору 10 г (51 ммоль) *транс*-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты в 150 мл метанола при -10°C по каплям добавляли 10 мл (137 ммоль) тионилхлорида. По завершении добавления смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток распределяли между

10 этилацетатом и водой. Объединенный органический слой промывали раствором NaHCO₃ и водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 8,96 г (84%) указанного в заголовке соединения. ГХ-МС (ЭИ) m/z 211,2 [MН⁺].

б) 3-оксо-3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил

15 В атмосфере азота к смеси 9,1 мл (174 ммоль) ацетонитрила и 260 мл сухого тетрагидрофурана при температуре от -78°C до -65°C добавляли по каплям раствор 51 мл 2,5М *n*-бутиллития в *n*-гексане (127 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и добавляли по каплям 8,96 г (42,6 ммоль) метил-*транс*-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксилата. Полученную

20 таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Протекание реакции останавливали добавлением 150 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Тетрагидрофуран испаряли, и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия,

25 фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе.

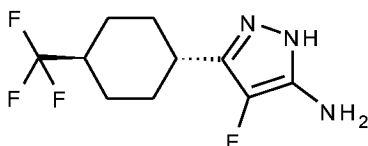
в) 3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин

Полученный как описано выше 3-оксо-3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил растворяли в 187 мл этанола и

30 добавляли 4,4 мл (167 ммоль) моногидрата гидразина. Реакционную смесь кипятили

с обратным холодильником в течение 16 часов в атмосфере инертного газа. Растворитель удаляли в вакууме, и сухой толуол испаряли из остатка несколько раз, получая 11,15 г указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) (т.е. жидкостная хроматография с масс-спектрометрией при ионизации электрораспылением) m/z 234,2 $[Mn^+]$.

Промежуточное соединение 83



4-фтор-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин

а) транс-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбонилхлорид

Смесь 5 г (25,5 ммоль) *транс* 4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоновой кислоты, 100 мл дихлорметана, 5 мл (68,5 ммоль) тионилхлорида и 0,1 мл диметилформамида кипятили с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, и сухой тетрагидрофуран испаряли из остатка несколько раз. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе.

б) 2-фтор-3-оксо-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил

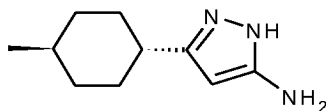
К раствору полученного как описано выше *транс*-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбонилхлорида и 1,5 мл (26,96 ммоль) фторацетонитрила в 50 мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере инертного газа при -78°C добавляли по каплям 50 мл (50 ммоль) 1М бис(триметилсилил)амида лития. По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и выливали в 200 мл воды. Величину pH смеси довели до 2 добавлением 1М соляной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе.

с) 4-фтор-3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин

Полученный как описано выше 2-фтор-3-оксо-3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пропаннитрил растворяли в 65 мл этанола и добавляли 4,4 мл (77 ммоль) моногидрата гидразина. Реакционную смесь кипятили с обратным

холодильником в течение 16 часов в атмосфере инертного газа. Растворитель удаляли в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде масла. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 252,2 $[M]^+$.

Промежуточное соединение 84



5

3-(*транс*-4-метилциклогексил)-1H-пиразол-5-амин

а) метил-*транс*-4-метилциклогексан-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из *транс*-4-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты способом, описанным для Промежуточного соединения 82а.

10

б) 3-оксо-3-(*транс*-4-метилциклогексил)пропаннитрил

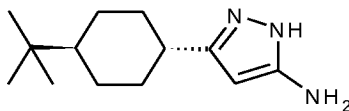
Указанное в заголовке соединение получают из метил-*транс*-4-метилциклогексан-1-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 82b.

с) 3-(*транс*-4-метилциклогексил)-1H-пиразол-5-амин

15

Указанное в заголовке соединение получают из 3-оксо-3-(*транс*-4-метилциклогексил)пропаннитрила способом, описанным для Промежуточного соединения 82с.

Промежуточное соединение 85



20

3-[(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексил)-1H-пиразол-5-амин

а) метил-*транс*-4-*трет*-бутилциклогексан-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получают из *транс*-4-*трет*-бутилциклогексан-1-карбоновой кислоты способом, описанным для Промежуточного соединения 82а.

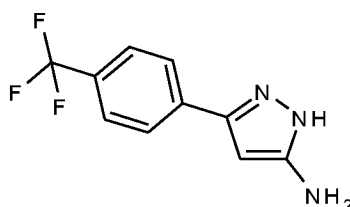
b) 3-оксо-3-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексил)пропаннитрил

Указанное в заголовке соединение получают из метил-*транс*-4-*трет*-бутилциклогексан-1-карбоксилата способом, описанным для Промежуточного соединения 82b.

5

c) 3-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексил)-1H-пиразол-5-амин

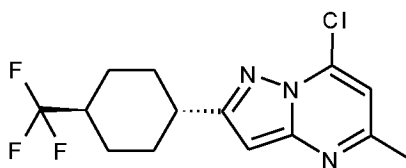
Указанное в заголовке соединение получают из 3-оксо-3-(*транс*-4-*трет*-бутилциклогексил)пропаннитрила способом, описанным для Промежуточного соединения 82с.

Промежуточное соединение 86

10

3-[4-(трифторметил)фенил]-1H-пиразол-5-амин

Указанное в заголовке соединение получают, как описано в документе WO 2018/167629.

Промежуточное соединение 87

15

7-хлор-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-
а]пиримидин

а) 5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол

К раствору 0,50 г (2,14 ммоль) 3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амина (Промежуточное соединение 82) в 30 мл толуола добавляли 0,30 мл (2,37 ммоль) этилацетоацетата и каталитическое количество моногидрата паратолуолсульфоновой кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов и оставляли нагреваться до комнатной

температуры. Осажденные кристаллы отфильтровывали, получая 0,51 г (79%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 300,1 $[M]^+$.

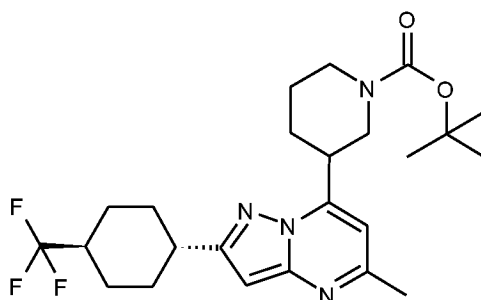
b) 7-хлор-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин

Полученный как описано выше 5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ол суспендировали в 10 мл толуола и добавляли 0,59 мл (3,40 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина и 0,80 мл (8,50 ммоль) фосфорилхлорида. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов и затем гасили добавлением льда. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 0,53 г (99%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 318,1 $[M]^+$.

Путь с)

15

Промежуточное соединение 88



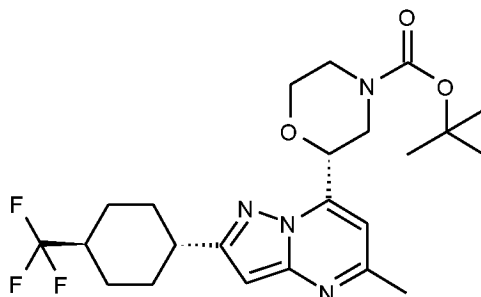
трет-бутил-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилат

К раствору 0,81 г (3 ммоль) трет-бутил-3-(3-оксобутаноил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 28) в 25 мл толуола добавляли 0,50 г (2,14 ммоль) 3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин (Промежуточное соединение 82) и 0,02 г (0,1 ммоль) моногидрата паратолуолсульфоновой кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов и растворитель испаряли. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 30% этилацетата в

циклогексане, получая 0,26 г (26%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 467,2 $[M]^+$.

Путь d)

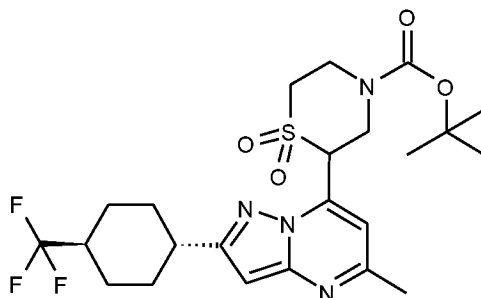
Промежуточное соединение 89



трет-бутил-(2R)-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбоксилат

К раствору 0,83 г (3,28 ммоль) трет-бутил-(2R)-2-(бут-2-иноил)морфолин-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 63) в 10 мл этанола добавляли 0,27 мл (3,28 ммоль) пирролидина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут и добавляли 0,77 г (3,28 ммоль) 3-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]-1H-пиразол-5-амин (Промежуточное соединение 82) и 1,5 мл уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, растворитель испаряли. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% этилацетата в циклогексане и получая 1,45 г (95%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 469,2 $[M]^+$.

Промежуточное соединение 90

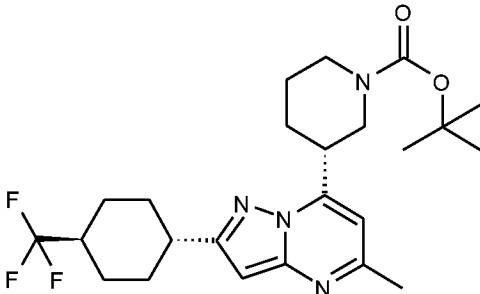


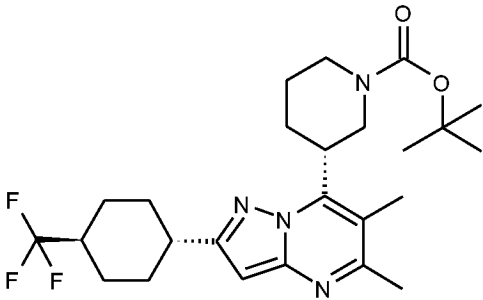
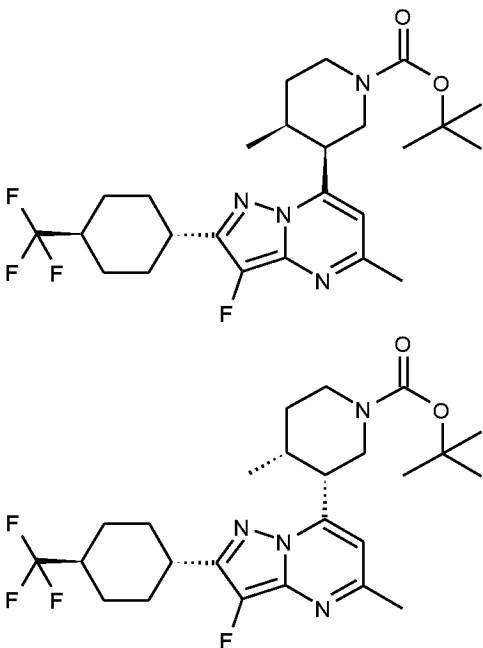
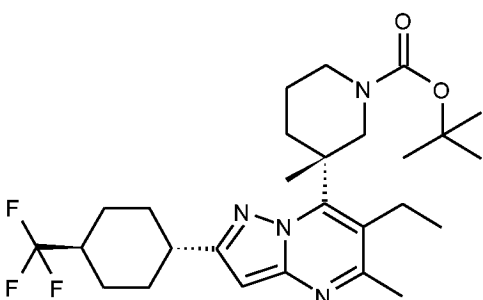
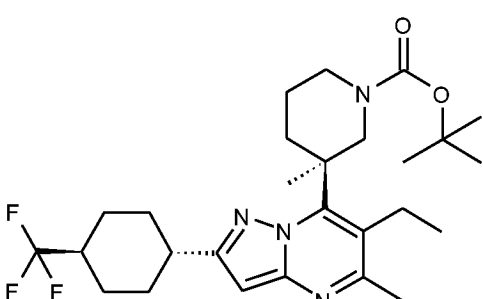
трет-бутил-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-карбоксилат

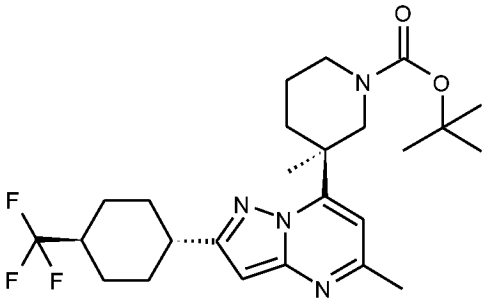
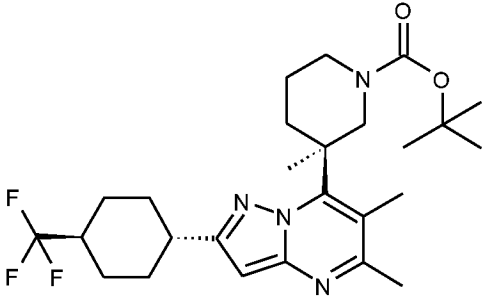
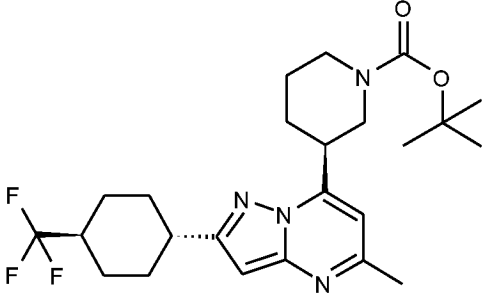
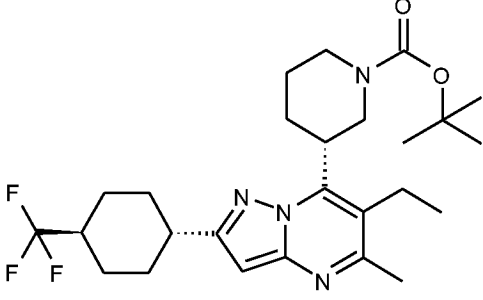
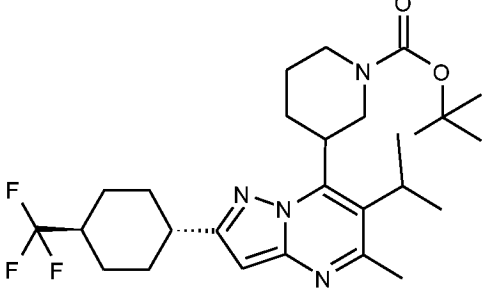
К раствору 1,12 г (4,75 ммоль) трет-бутил-1,1-диоксо-1λ⁶-тиоморфолин-4-карбоксилата (полученного, как описано в документе ЕР 1140904) в 30 мл сухого тетрагидрофурана при температуре от -78°C до -65°C добавляли по каплям 4,8 мл 1М раствор бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (4,8 ммоль). По завершении добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и добавляли 1,26 г (3,96 ммоль) 7-хлор-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидина (Промежуточное соединение 87). Полученную таким образом смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 18 часов. Протекание реакции останавливали добавлением 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 10 мл дистиллированной воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 35% этилацетата в циклогексане и получая 0,63 г (31%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 517,2 [МН⁺].

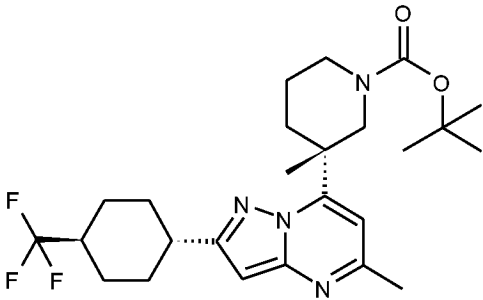
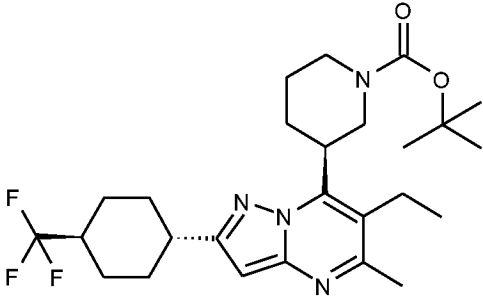
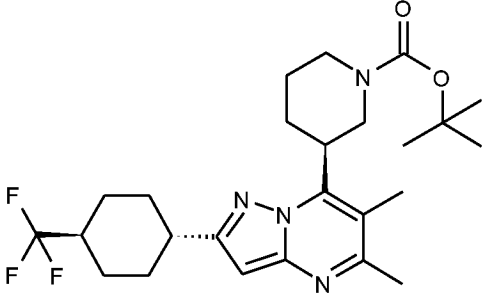
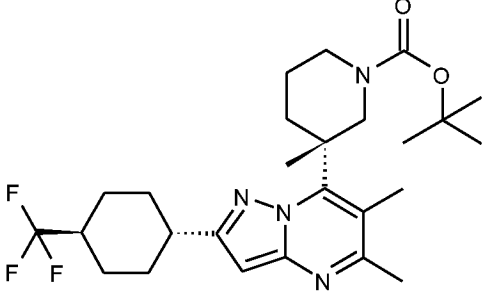
Промежуточные соединения 91–155 были получены способами, аналогичными способам получения Промежуточных соединений, описанным выше, и эти соединения перечислены ниже в Таблице 6.

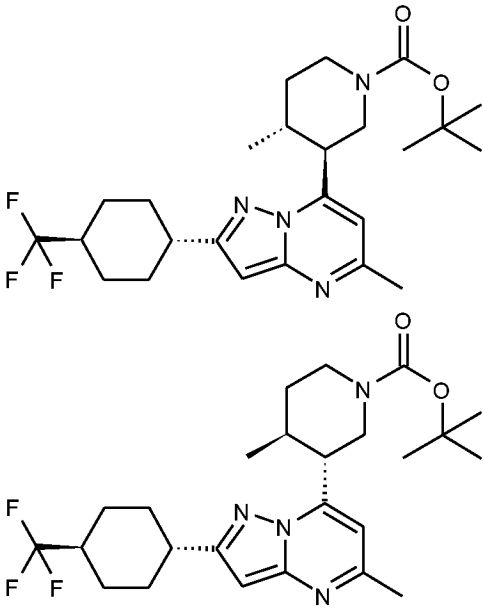
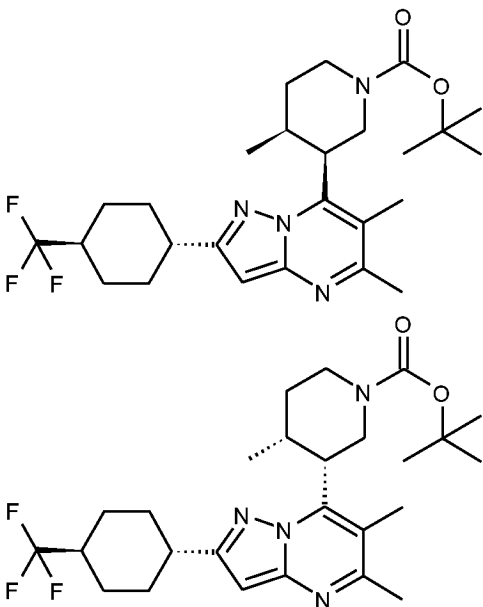
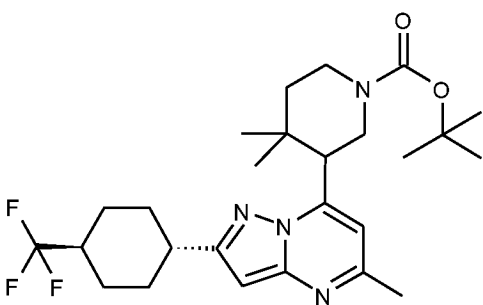
Таблица 6

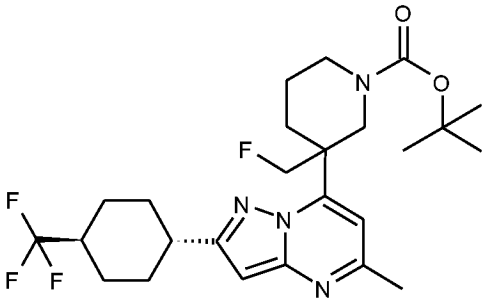
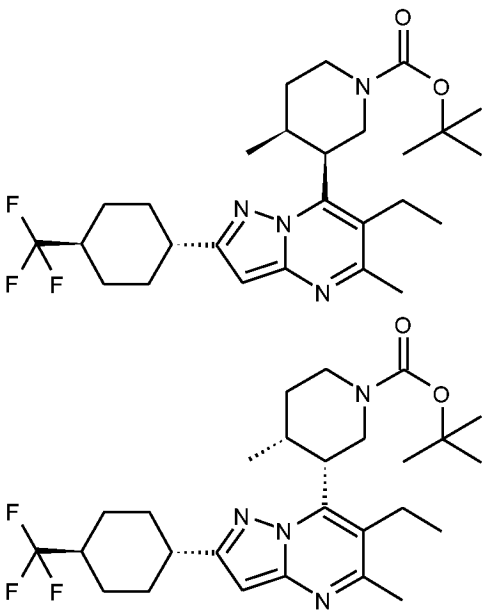
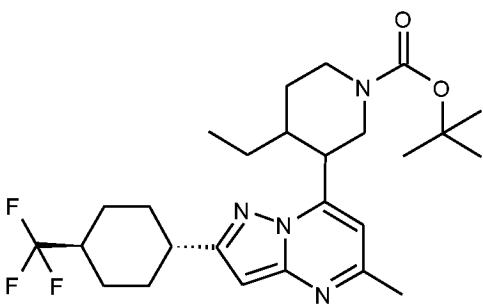
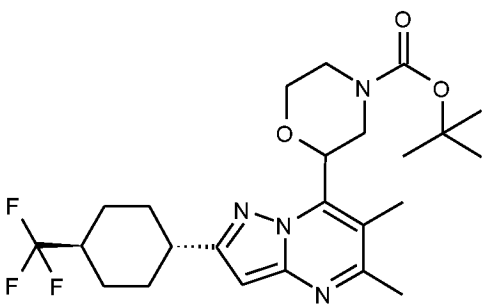
Промежуточное соединение	Структура	ЖХ-МС (ЭРИ) m/z [МН ⁺]	Промежуточные соединения (исходные материалы)	Путь
91		467,2	82+29	c

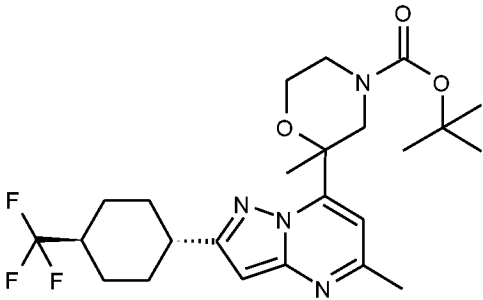
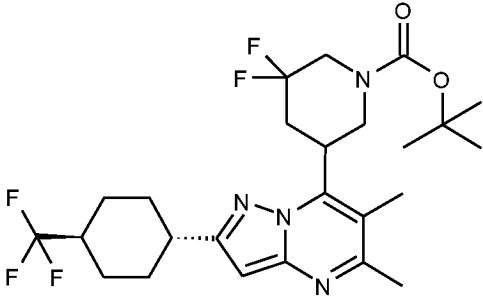
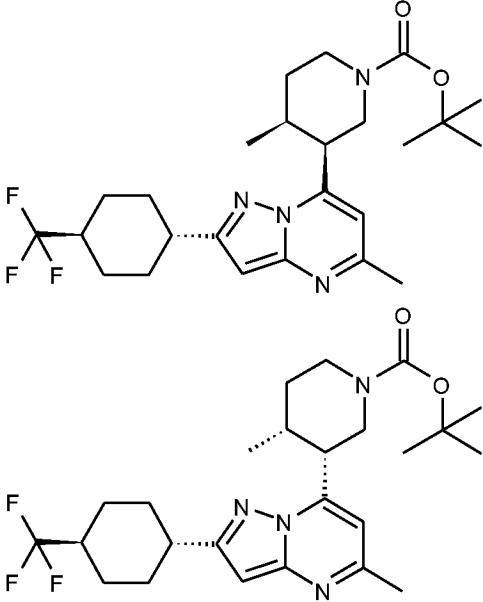
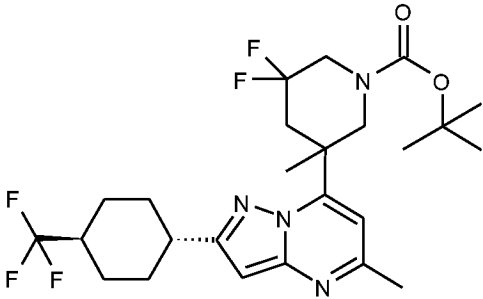
92		481,2	82+47	c
93		499,3	83+30	c
94		509,3	82+48	c
95		509,3	82+49	c

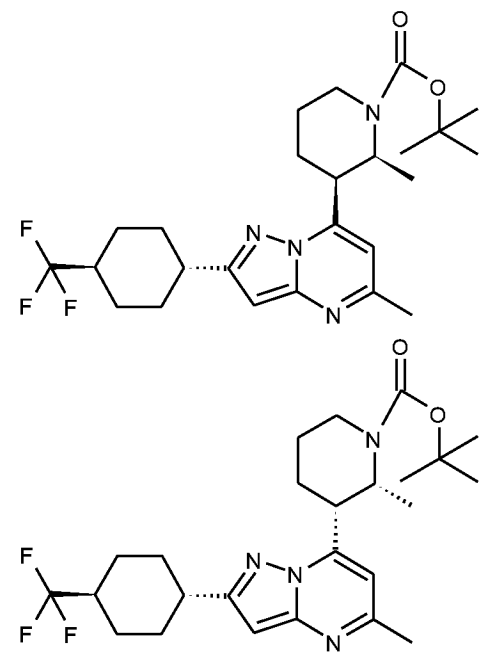
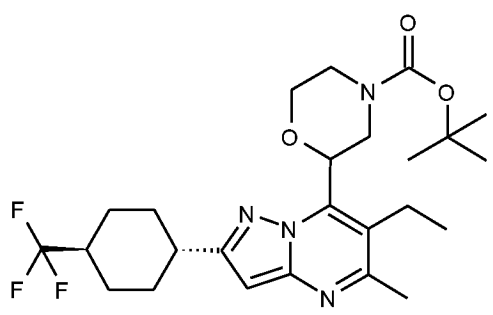
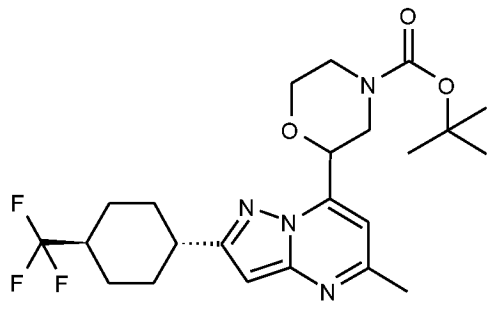
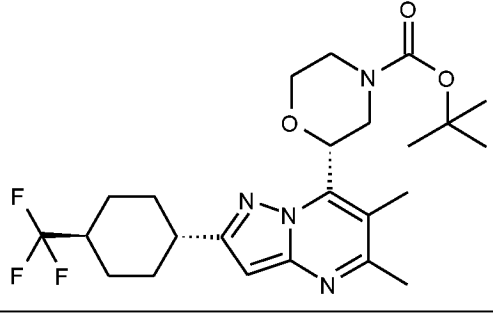
96		481,3	82+32	c
97		495,3	82+50	c
98		467,2	82+33	c
99		495,2	82+29	c
100		509,3	82+52	c

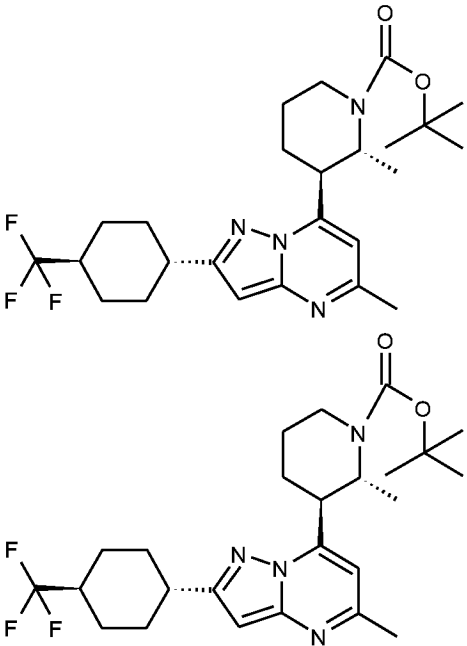
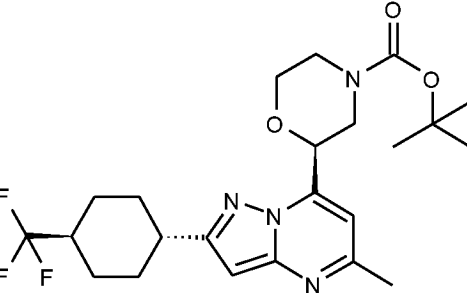
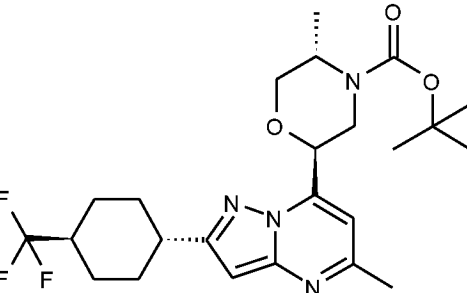
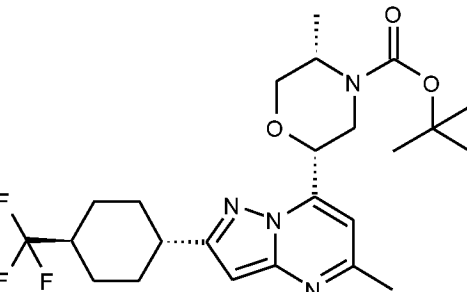
101		481,3	82+31	c
102		495,2	82+53	c
103		481,2	82+54	c
104		495,3	82+55	c

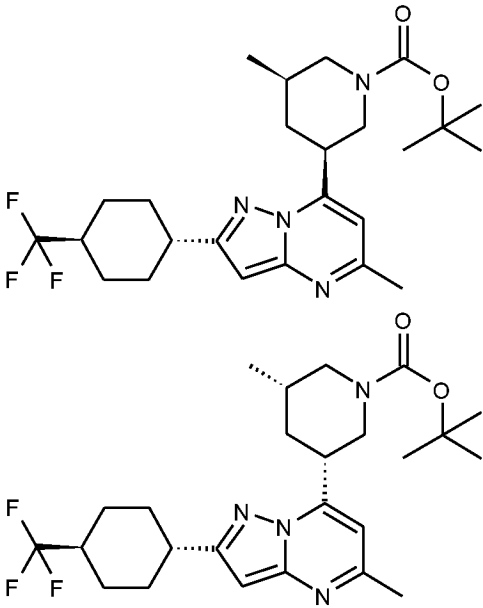
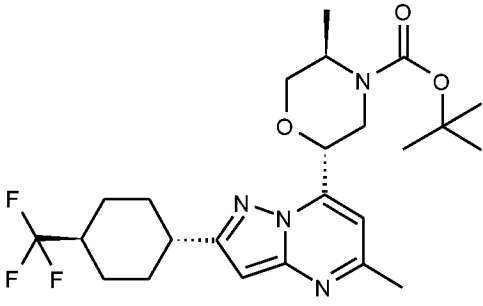
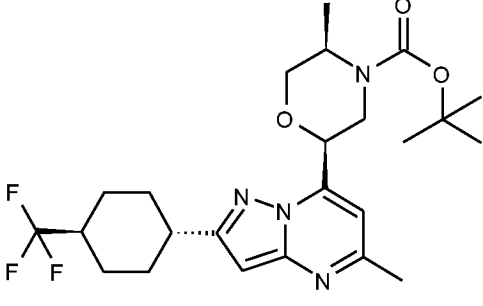
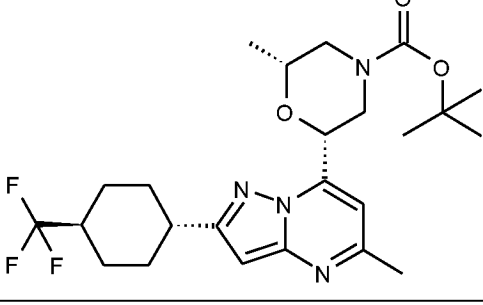
105		481,3	82+34	c
106		495,3	82+57	c
107		495,3	82+38	c

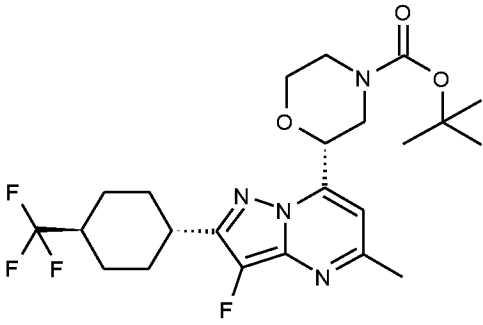
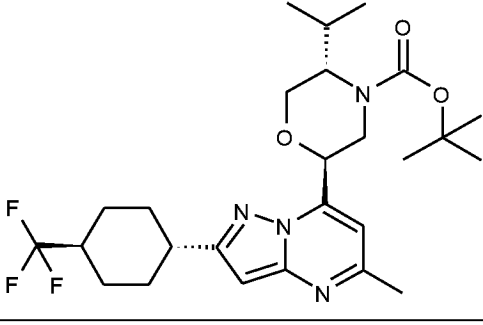
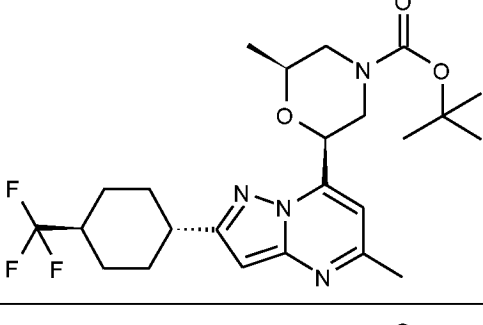
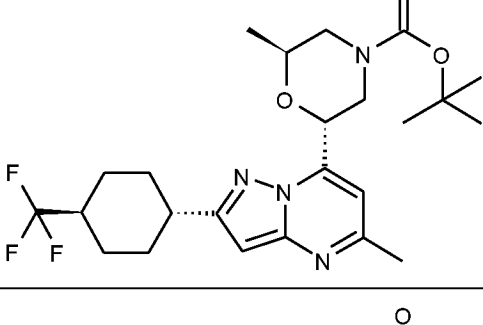
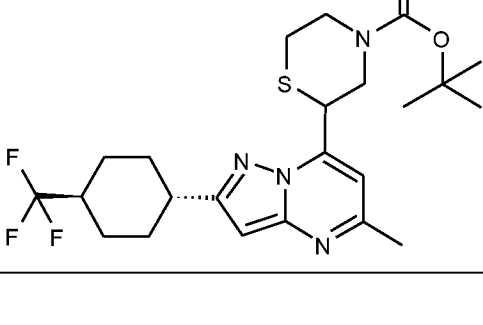
108		499,3	82+39	c
109		509,3	82+58	c
110		495,3	82+40	c
111		483,3	82+59	c

112		483,3	82+42	c
113		517,3	82+60	c
114		481,2	82+30	c
115		517,3	82+44	c

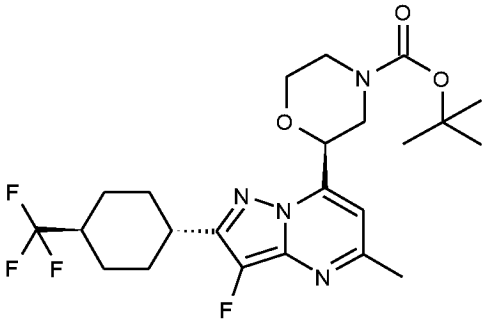
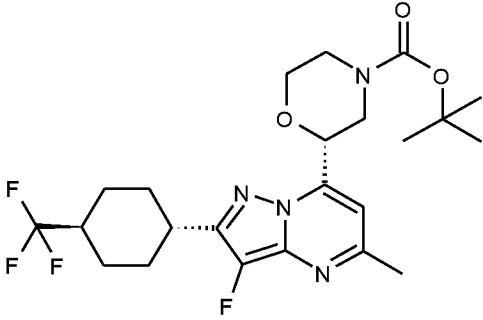
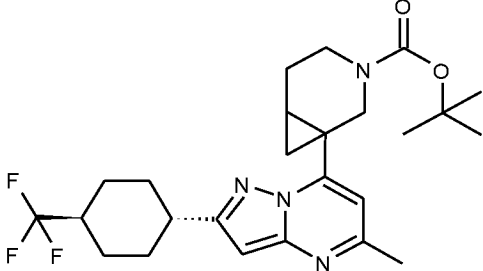
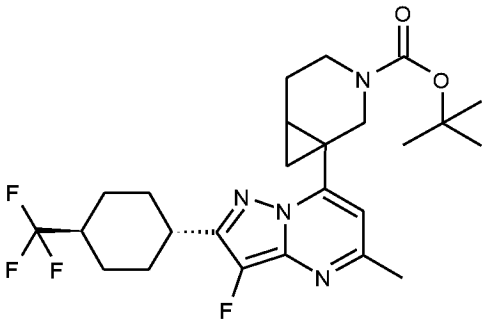
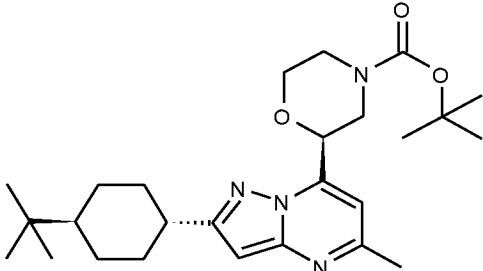
116		481,3	82+36	c
117		497,3	82+61	c
118		469,3	82+41	c
119		483,3	82+62	c

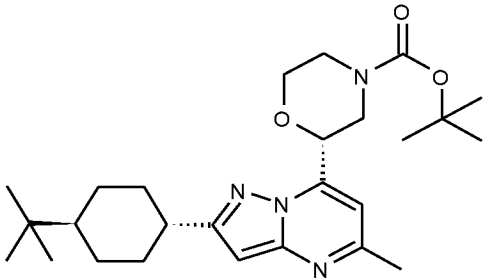
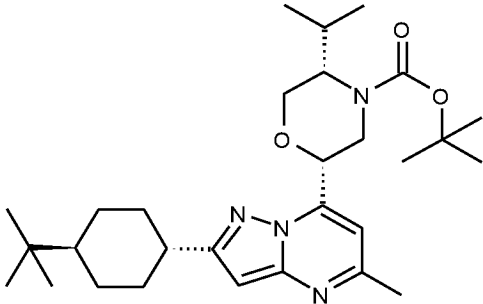
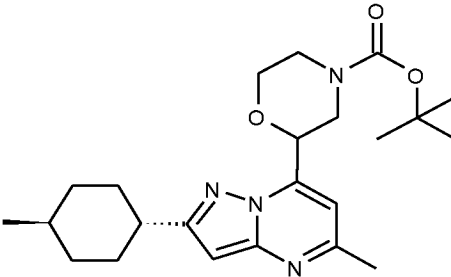
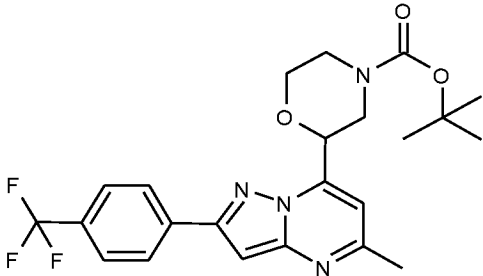
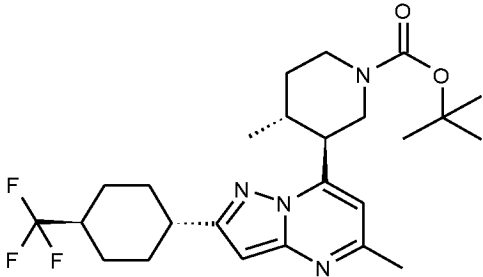
120		481,3	82+37	c
121		469,3	82+64	d
122		474,3	82+66	d
123		474,3	82+67	d

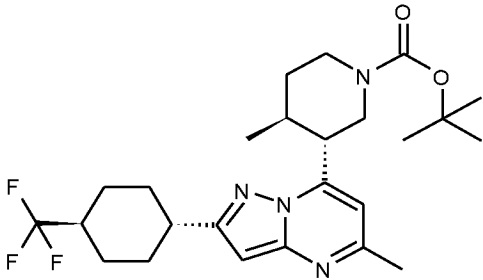
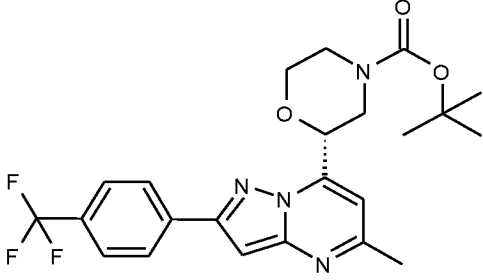
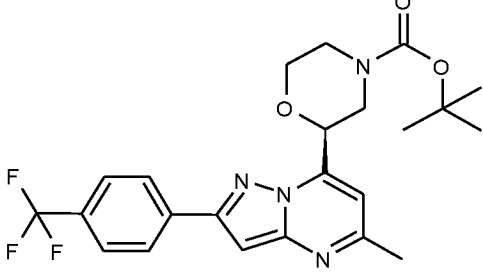
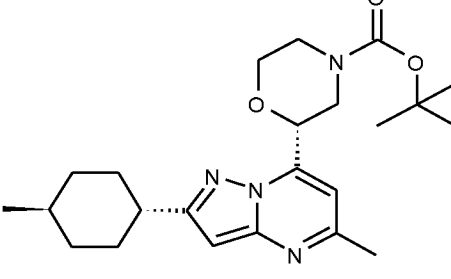
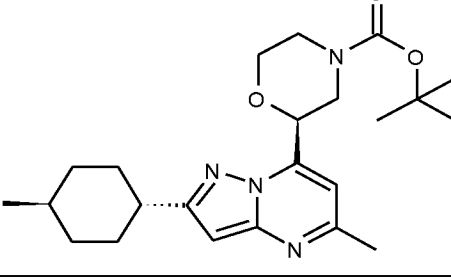
124		481,2	82+35	c
125		474,3	82+68	d
126		474,3	82+69	d
127		474,3	82+72	d

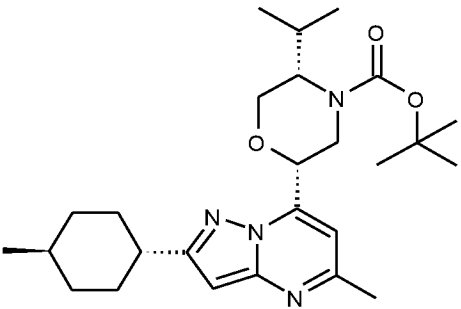
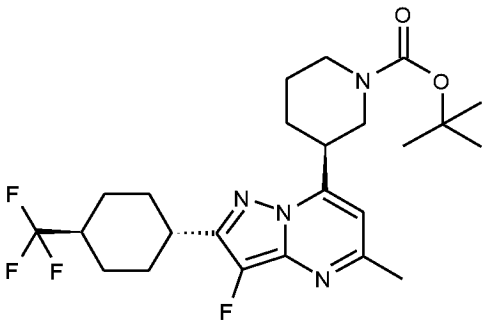
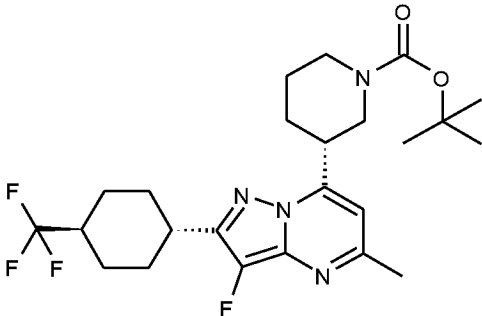
128		487,2	83+63	d
129		511,3	82+74	d
130		474,3	82+75	d
131		474,3	82+76	d
132		485,2	82+77	d

133		511,3	82+78	d
134		497,3	82+70	d
135		497,3	82+71	d
136		499,2	83+79	d
137		499,2	83+80	d

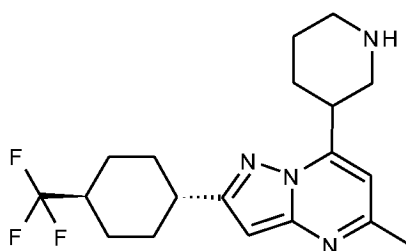
138		487,2	83+64	d
139		487,2	83+63	d
140		479,3	82+81	d
141		497,3	83+81	d
142		457,2	85+64	d

143		457,2	85+63	d
144		499,5	85+78	d
145		415,4	84+65	d
146		463,4	86+65	d
147		481,2	82+79	d

148		481,2	82+80	d
149		463,4	86+63	d
150		463,4	86+64	d
151		415,4	84+63	d
152		415,4	84+64	d

153		457,4	84+78	d
154		485,4	83+33	c
155		485,4	83+29	c

Промежуточное соединение 156



3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин

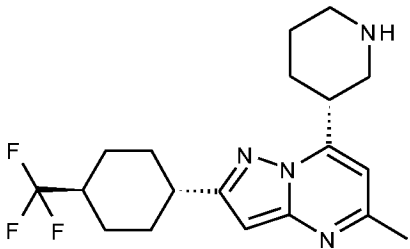
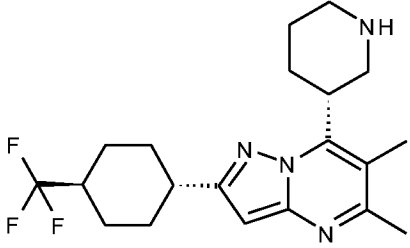
5

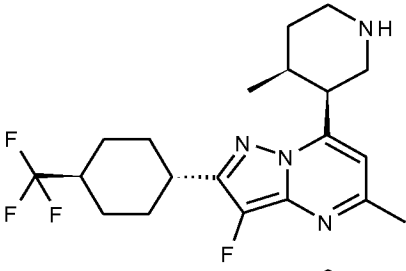
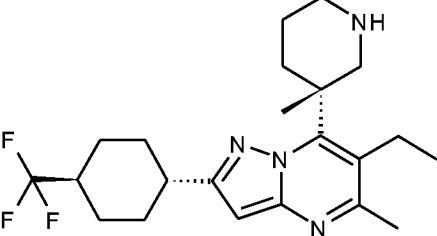
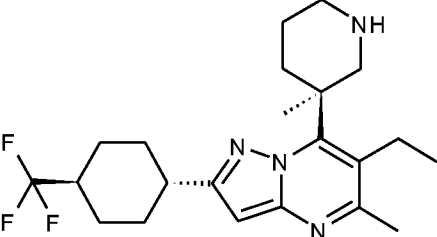
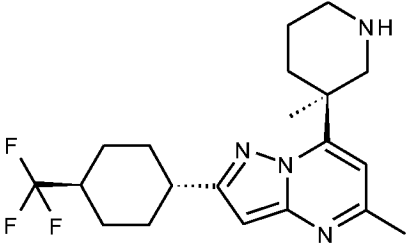
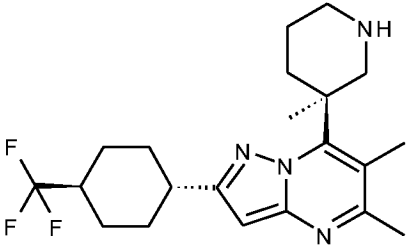
К раствору 1,00 г (2,14 ммоль) *трет*-бутил-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 88) в 20 мл дихлорметана добавляли 3,3 мл (42,8 ммоль) трифторуксусной кислоты по каплям при 0°C. Реакционную смесь

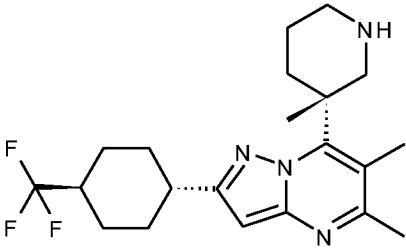
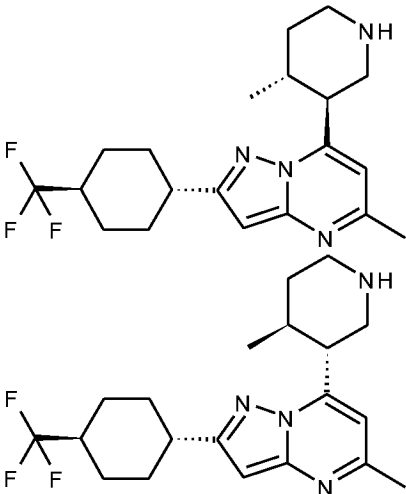
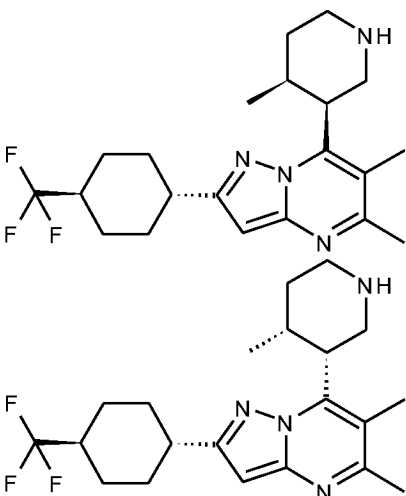
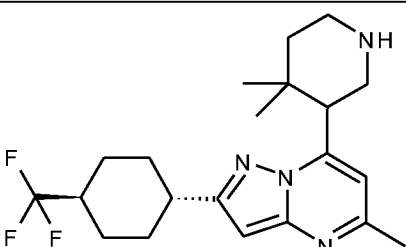
оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли 10 мл дистиллированной воды, и pH довели до 10 добавлением 2 М водного гидроксида натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме, получая 0,70 г (89%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 367,2 $[MH^+]$.

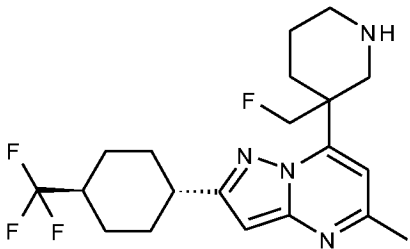
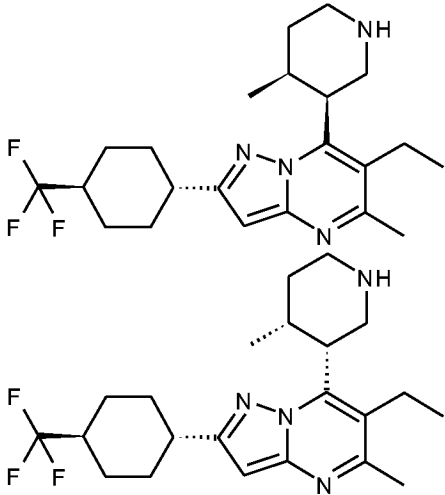
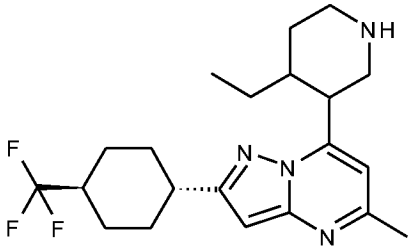
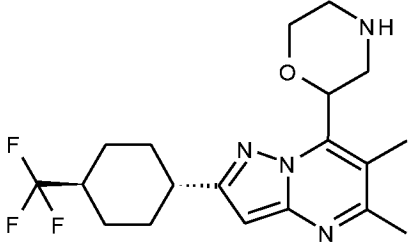
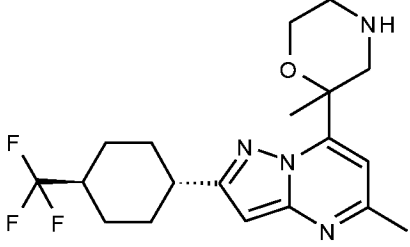
Промежуточные соединения 157–223 были получены способами, аналогичными способам получения Промежуточных соединений, описанным выше, и эти соединения перечислены ниже в Таблице 7.

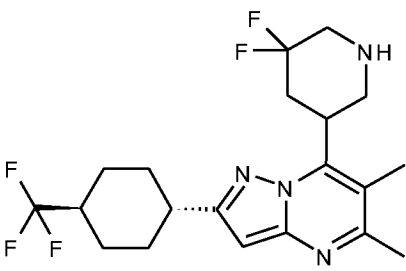
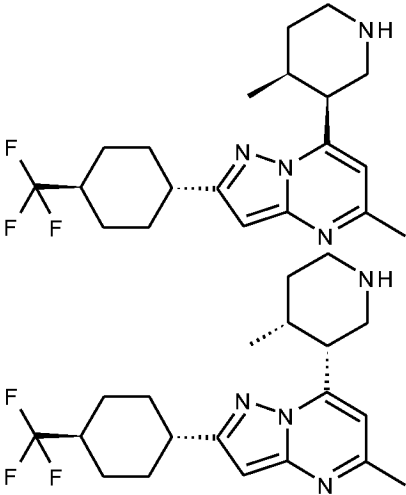
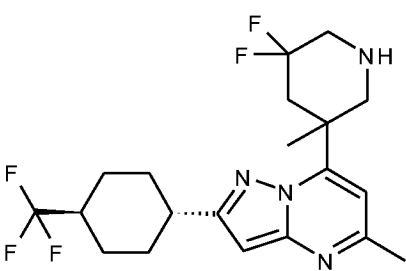
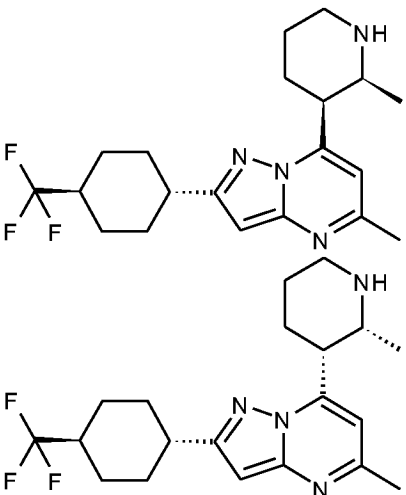
Таблица 7

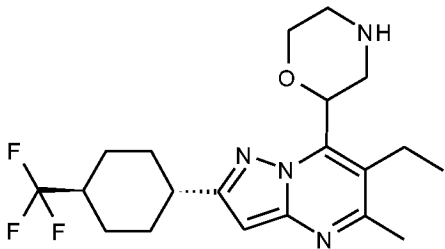
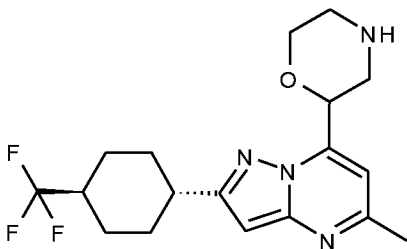
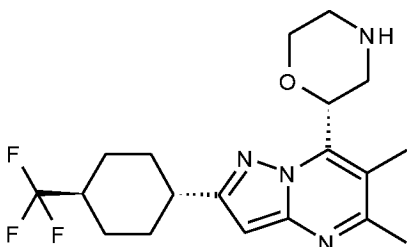
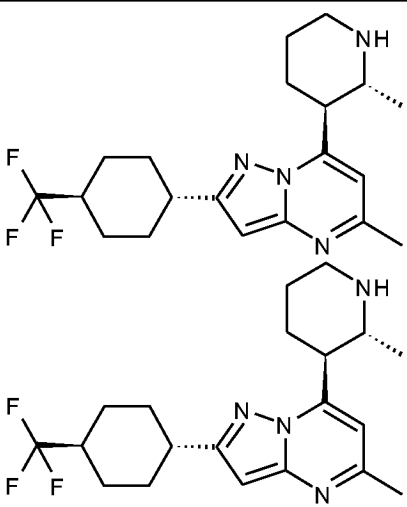
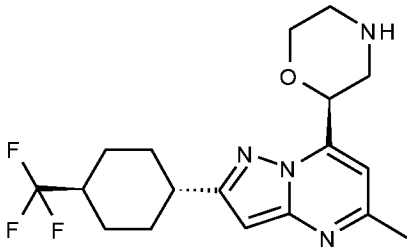
Промежуточное соединение	Структура	ЖХ-МС (ЭРИ) m/z $[MH^+]$	Промежуточное соединение (исходный материал)
157		367,2	91
158		381,2	92

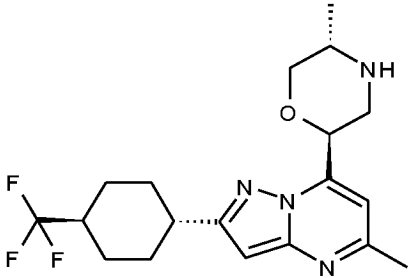
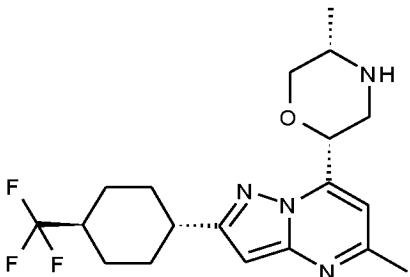
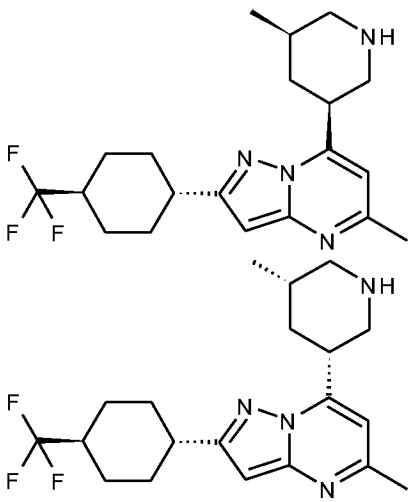
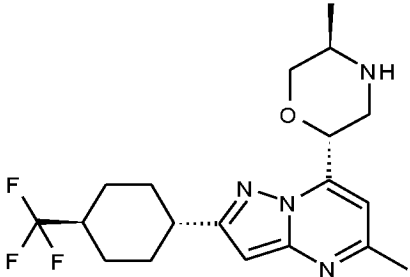
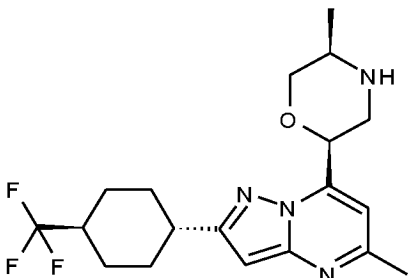
159		399,3	93
160		409,3	94
161		409,3	95
162		381,3	96
163		395,3	97

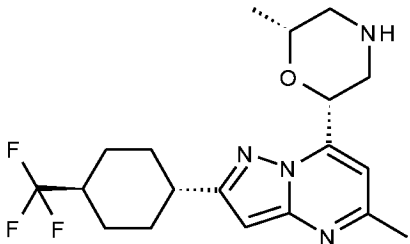
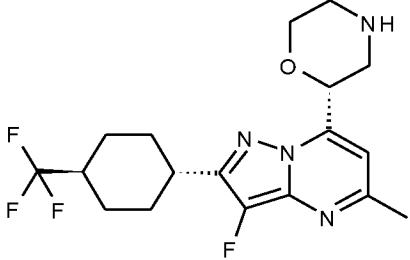
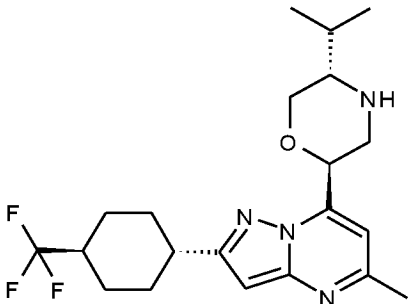
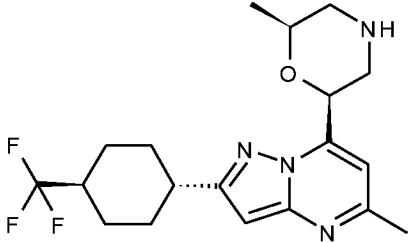
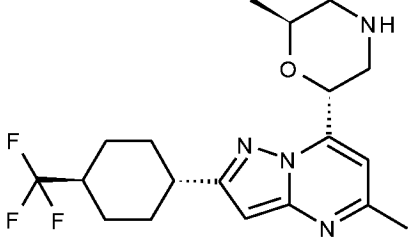
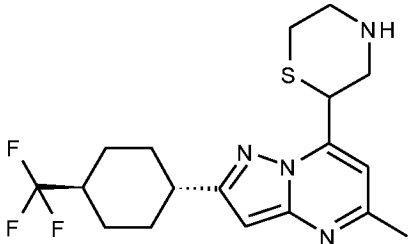
170		395,3	104
171		381,3	105
172		395,3	106
173		395,3	107

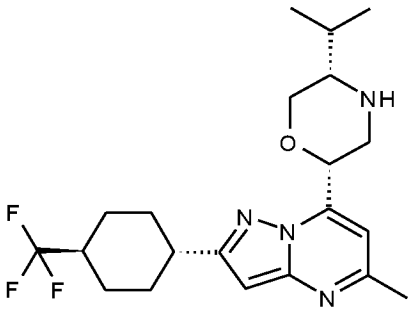
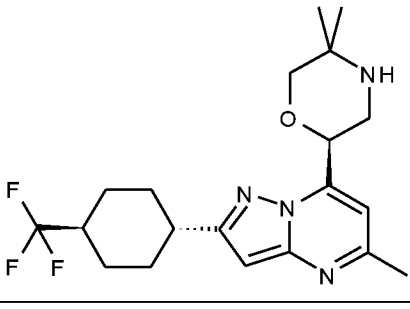
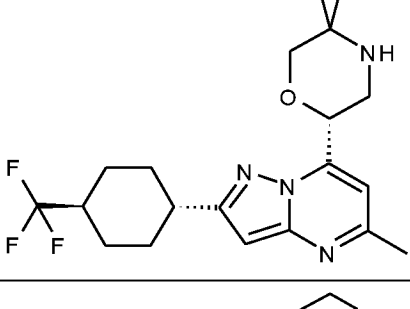
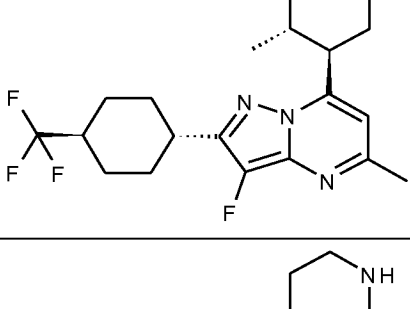
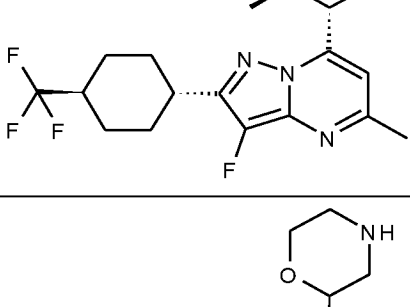
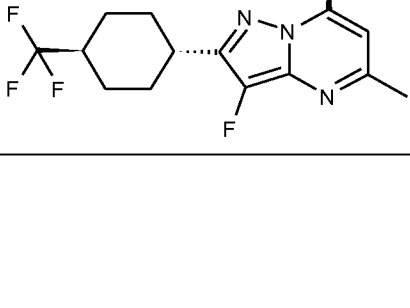
174		399,3	108
175		409,3	109
176		395,3	110
177		383,3	111
178		383,3	112

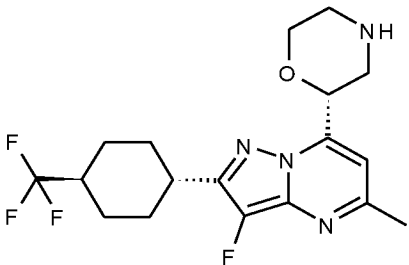
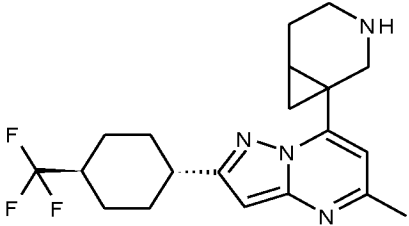
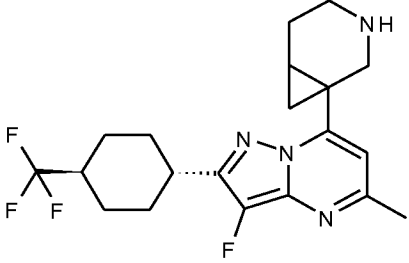
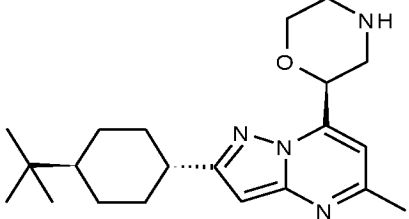
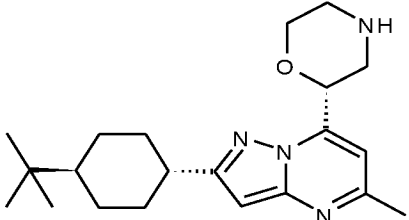
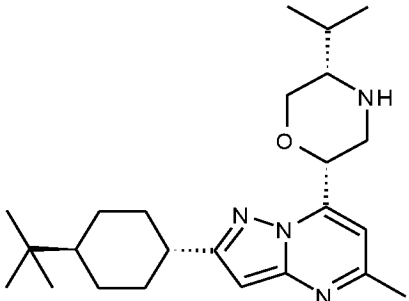
179		417,3	113
180		381,2	114
181		417,3	115
182		381,3	116

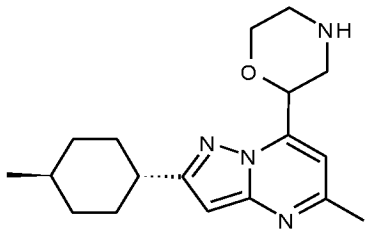
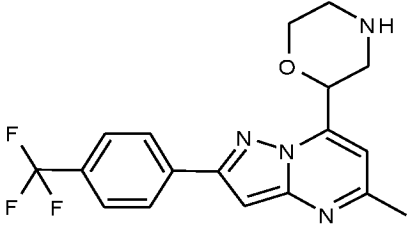
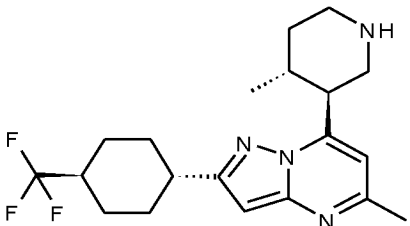
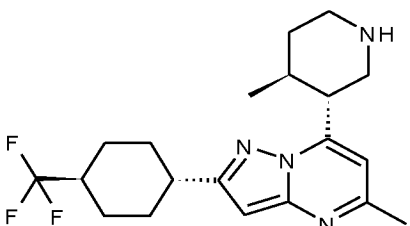
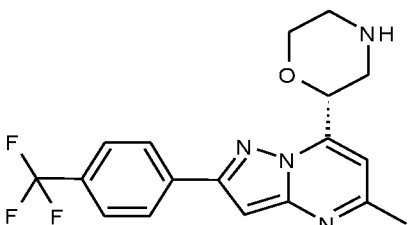
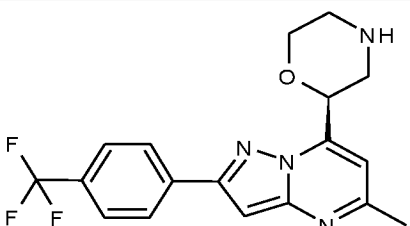
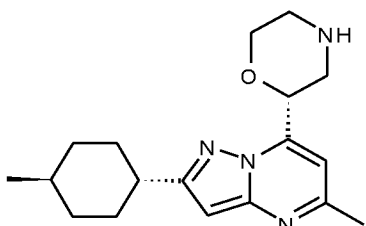
183		397,3	117
184		369,3	118
185		383,3	119
186		381,3	120
187		369,3	121

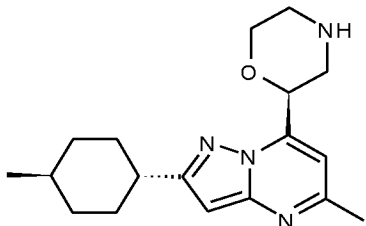
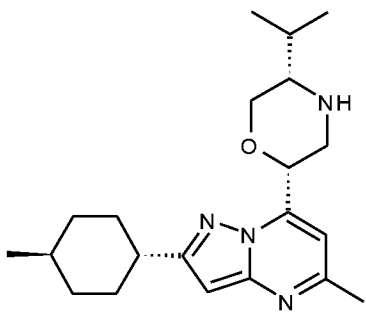
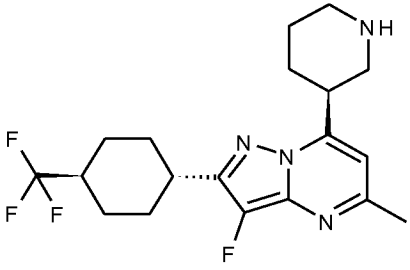
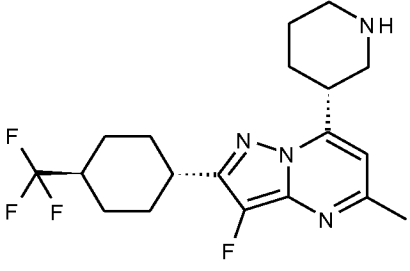
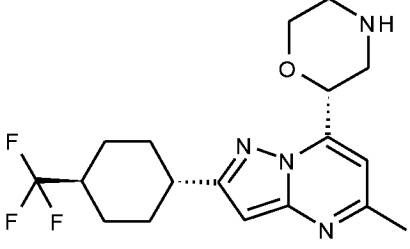
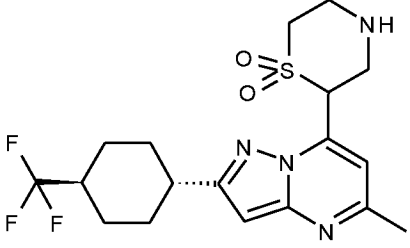
188		374,3	122
189		374,3	123
190		381,2	124
191		374,3	125
192		374,3	126

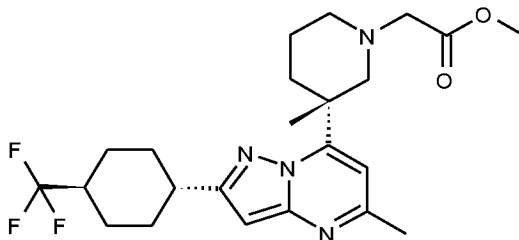
193		374,3	127
194		387,2	128
195		411,3	129
196		374,3	130
197		374,3	131
198		385,2	132

199		411,3	133
200		397,3	134
201		397,3	135
202		399,2	136
203		399,2	137
204		387,2	138

205		387,2	139
206		379,4	140
207		397,4	141
208		357,2	142
209		357,2	143
210		399,5	144

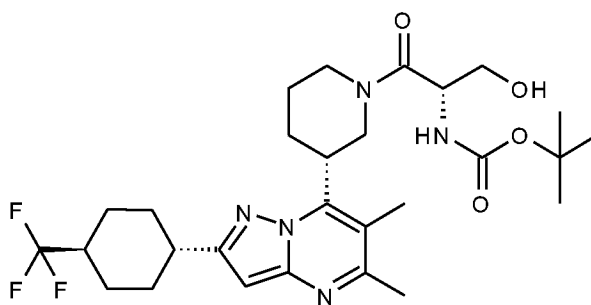
211		315,2	145
212		363,5	146
213		381,2	147
214		381,2	148
215		363,5	149
216		363,5	150
217		315,2	151

218		315,2	152
219		357,6	153
220		385,2	154
221		385,2	155
222		369,3	89
223		417,2	89

Промежуточное соединение 224

метил-2-[(3R)-3-метил-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-ил]ацетат

К раствору 0,07 г (0,18 ммоль) (3R)-3-метил-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 167) в 2 мл толуола добавляли 0,03 мл (0,28 ммоль) метилбромацетата и 0,1 мл (0,57 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и разбавляли толуолом. Смесь промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 5% ацетоном в дихлорметане и получая 0,06 г (80%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 453,2 [M⁺].

Промежуточное соединение 225

трет-бутил-N-[(2S)-1-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил]карбамат

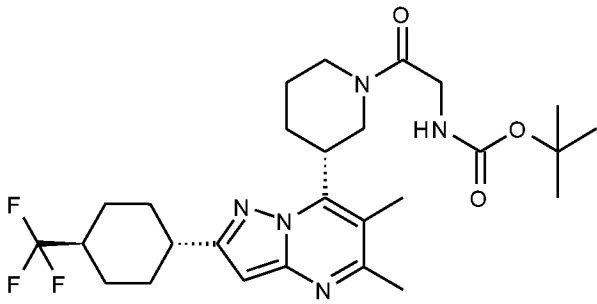
В атмосфере азота к раствору 0,17 г (0,45 ммоль) (3R)-3-{5,6-диметил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 158) в 10 мл диметилформамида при 0°C добавляли

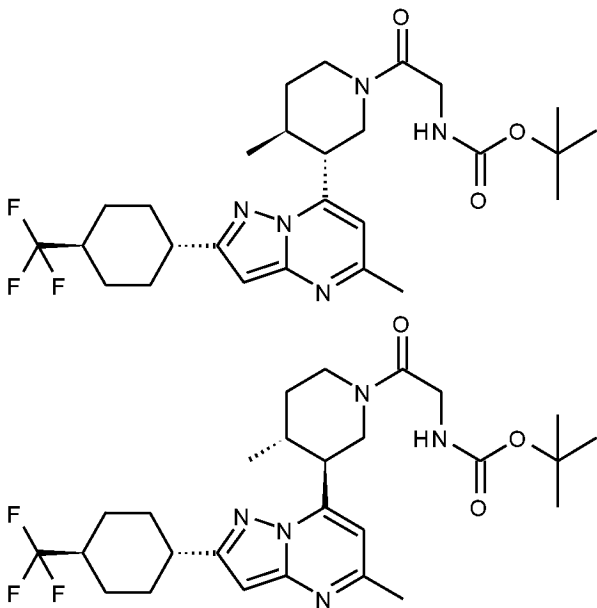
0,09 г (0,46 ммоль) Вос-Ser-ОН (*N*-(*трет*-бутоксикарбонил)-L-серина), 0,08 г (0,54 ммоль) гидрата 1-гидроксibenзотриазола, 0,2 мл (1,12 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина и 0,1 г (0,54 ммоль) ЭДК (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 4% метанолом в дихлорметане и получая 0,12 г (46%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 568,3 $[M^+]$

Промежуточные соединения 226 и 227 были получены способами, аналогичными способам получения Промежуточных соединений, описанным выше, и эти соединения перечислены ниже в Таблице 8.

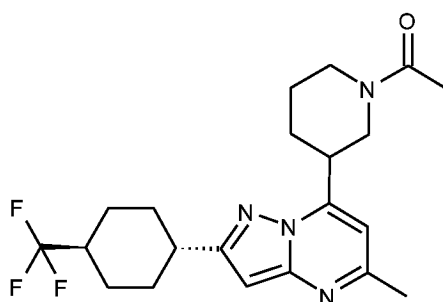
15

Таблица 8

Промежуточное соединение	Структура	ЖХ-МС (ЭРИ) m/z $[M^+]$	Промежуточное соединение (исходный материал)
226		538,2	158

227		538,2	171
-----	--	-------	-----

Пример 1

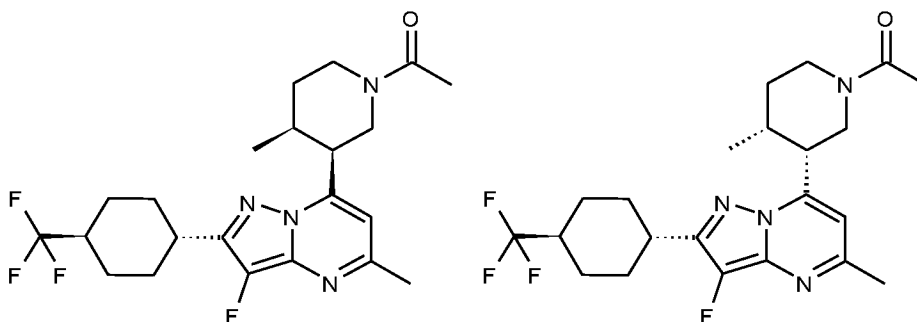


1-(3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-ил)этан-1-он

5

К раствору 0,18 г (0,47 ммоль) 3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 156) в 15 мл дихлорметана добавляли 0,1 мл (0,7 ммоль) триэтиламина и 0,04 мл (0,56 ммоль) ацетилхлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане и получая 0,17 г (85%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 409,2 $[M]^+$.

10

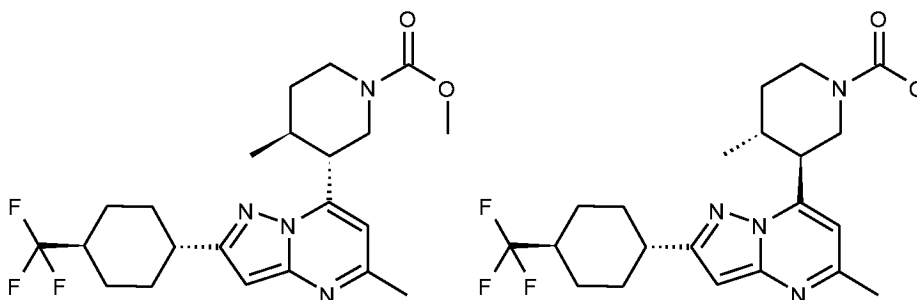
Пример 2 и Пример 3

1-[(3S,4S)-3-{3-фтор-5-метил-2-[(*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-4-метилпиперидин-1-ил]этан-1-он

и

1-[(3R,4R)-3-{3-фтор-5-метил-2-[(*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-4-метилпиперидин-1-ил]этан-1-он

- 10 Рацемические формы указанных в заголовке соединений (Пример 158) были получены из *цис*-3-{3-фтор-5-метил-2-[(*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-4-метилпиперидина (Промежуточное соединение 159) способом, описанным в Примере 1. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 441,2 $[M]^+$. Энантиомеры А и В разделяли с помощью хиральной
- 15 препаративной ВЭЖХ (Lux i-Amylose-1, 5 мкм, 250x21,2мм; F=21,34 мл/мин; элюенты: А: *n*-гептан В: 2-пропанол; изократическая с 5% В, $t=25^\circ\text{C}$), получая **энантиомер А** (T_r 13,625, Пример 2) и **энантиомер В** (T_r 20,089, Пример 3). Их абсолютную конфигурацию не определяли.

Пример 4 и Пример 5

20

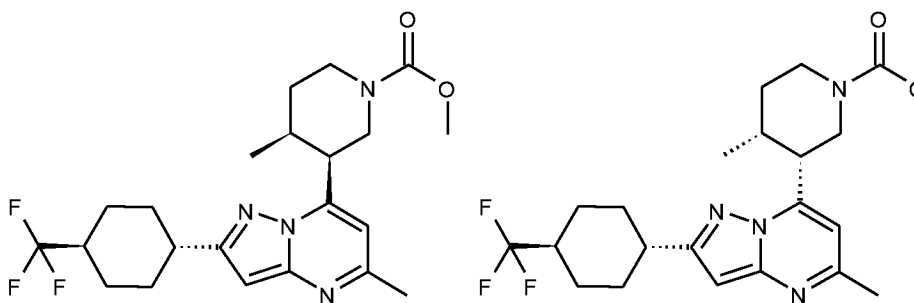
метил-(3*R*,4*S*)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилат

и

5 метил-(3*S*,4*R*)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилат

Рацемические формы указанных в заголовке соединений (Пример 159) были получены из *транс*-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 171) и метилхлороформиата способом, описанным в Примере 1. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 439,2 [MН⁺]. Энантиомеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Lux i-Amylose-1, 5 мкм, 150x21,1мм; F=10 мл/мин; элюенты: А: вода, В: 2-пропанол; изократическая с 55% В, $t=40^{\circ}\text{C}$) и получали **энантиомер А** (T_r 18,886, Пример 4) и **энантиомер В** (T_r 24,444, Пример 5). Их абсолютную конфигурацию определяли с помощью спектроскопии колебательного кругового дихроизма. Пример 4 имеет конфигурацию (3*R*,4*S*), и Пример 5 имеет конфигурацию (3*S*,4*R*).

Пример 6 и Пример 7



20 метил-(3*S*,4*S*)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилат

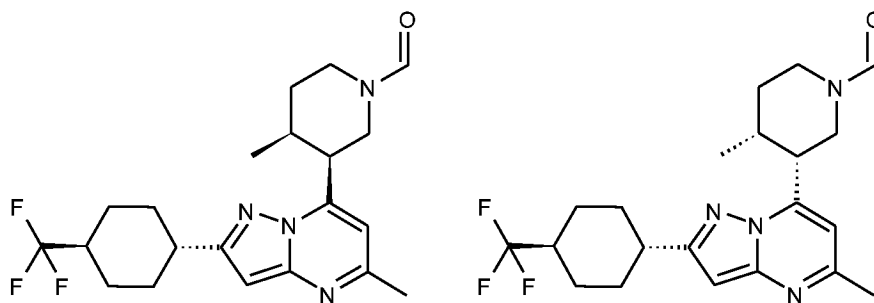
и

25 метил-(3*R*,4*R*)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилат

Рацемические формы указанных в заголовке соединений (Пример 76) были получены из *цис*-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-

(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 180) и метилхлороформиата способом, описанным в Примере 1. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 439,2 $[M]^+$. Энантиомеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Lux i-Amylose-1, 5 мкм, 150x21,1мм; F=10мл/мин; элюенты: А: вода, В: 2-пропанол; изократическая с 55% В, $t=40^\circ\text{C}$), получая **энантиомер А** (T_r 18,886, Пример 6) и **энантиомер В** (T_r 29,748, Пример 7). Их абсолютную конфигурацию не определяли.

Пример 8 и Пример 9

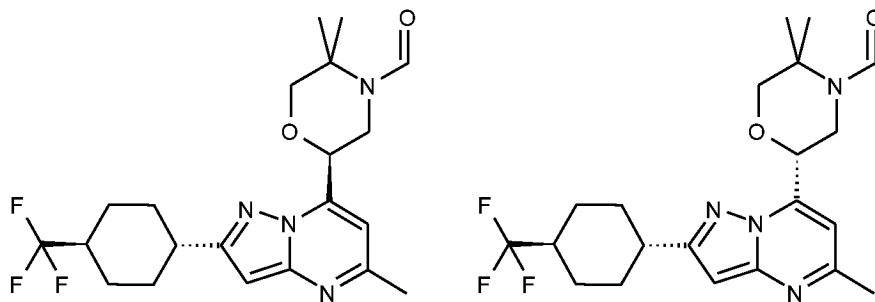


(3S,4S)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбальдегид

и

(3R,4R)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбальдегид

Рацемические формы указанных в заголовке соединений (Пример 160) были получены из *цис*-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 180) и муравьиной кислоты способом, описанным в Примере 22. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 409,2 $[M]^+$. Энантиомеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (Chiral Pak IG, 20 мкм, 200x50мм; F=50 мл/мин; элюенты: А: *n*-гептан, В: дихлорметан; изократическая с 50% В, $t=25^\circ\text{C}$), получая **энантиомер А** (T_r 27, Пример 8) и **энантиомер В** (T_r 51, Пример 9). Их абсолютную конфигурацию не определяли.

Пример 10 и Пример 11

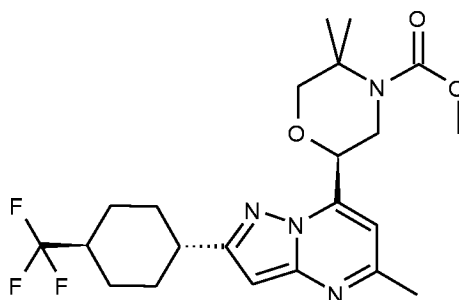
(2S)-5,5-диметил-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбальдегид

и

(2R)-5,5-диметил-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбальдегид

- 10 Энантимерно обогащенные формы указанных в заголовке соединений были получены из (2S)-5,5-диметил-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолина или (2R)-5,5-диметил-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолина (Промежуточное соединение 200 или Промежуточное
- 15 соединение 201) и муравьиной кислоты способом, описанным в Примере 22. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 425,2 $[M]^+$. Энантимеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (*Reprosil Chiral MIX*, 5 мкм, 150x20мм; F=20 мл/мин; элюенты: А: вода, В: ацетонитрил; изократическая с 50% В, $t=40^\circ\text{C}$), получая **энантиомер А** (T_r 12,783, Пример 10) и **энантиомер В** (T_r 15,088, Пример 11).

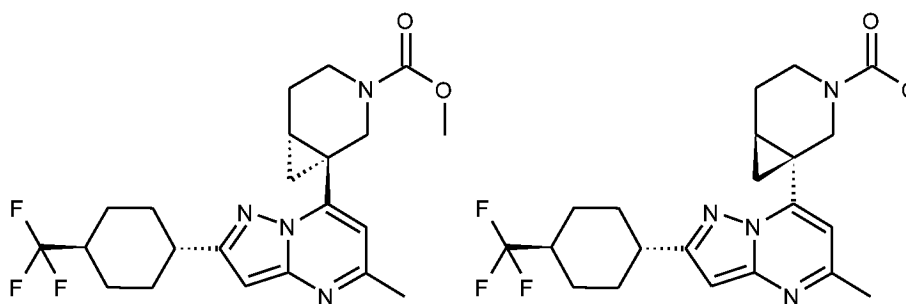
20

Пример 12

метил-(2S)-5,5-диметил-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбоксилат

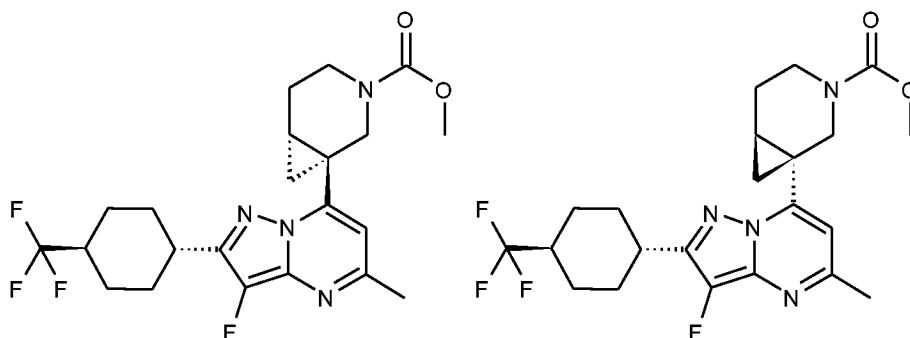
Энантиомерно обогащенная форма указанного в заголовке соединения была
 5 получена из (2S)-5,5-диметил-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло-[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолина
 (Промежуточное соединение 200) и метилхлороформиата способом, описанным в
 Примере 1. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 455,2 $[M]^+$. Энантиомеры А и В разделяли с
 помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (*Lux Cellulose-3*, 5 мкм, 250x21,1 мм;
 10 F=20 мл/мин; элюенты: А: *n*-гептан, В: 2-пропанол; изократическая с 10% В, $t=40^\circ\text{C}$),
 получая энантиомер А (T_r 4,788, Пример 12).

Пример 13 и Пример 14



15 **метил-(1S,6R)-1-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат**
 и
метил-(1R,6S)-1-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат

Рацемические формы указанных в заголовке соединений были получены из
 20 1-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-
 3-азабицикло[4.1.0]гептана (Промежуточное соединение 206) и
 метилхлороформиата способом, описанным в Примере 1. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 437,2
 $[M]^+$. Энантиомеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ
 (*Lux Cellulose-3*, 5 мкм, 250x21,2 мм; F=25 мл/мин; элюенты: А: вода, В:
 25 ацетонитрил; изократическая с 50% В, $t=40^\circ\text{C}$), получая энантиомер А (T_r 6,811,
 Пример 13) и энантиомер В (T_r 7,479, Пример 14). Их абсолютную конфигурацию не
 определяли.

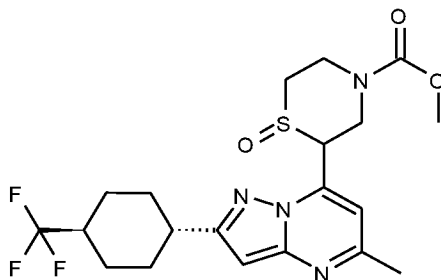
Пример 15 и Пример 16

метил-(1S,6R)-1-{3-фтор-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил}-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат

и

метил-(1R,6S)-1-{3-фтор-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил}-3-азабицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат

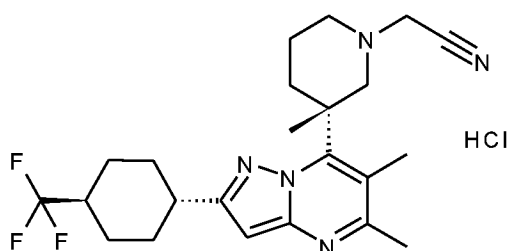
- 10 Рацемические формы указанных в заголовке соединений были получены из 1-{3-фтор-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил}-3-азабицикло[4.1.0]гептана (Промежуточное соединение 207) и метилхлороформиата способом, описанным в Примере 1. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 455,2 $[M]^+$. Энантиомеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ
- 15 (Lux Cellulose-3, 5 мкм, 250x21,2 мм; F=25 мл/мин; элюенты: А: вода, В: ацетонитрил; изократическая с 50% В, $t=40^\circ\text{C}$), получая **энантиомер А** (T_r 8,811, Пример 15) и **энантиомер В** (T_r 10,414, Пример 16). Их абсолютную конфигурацию не определяли.

Пример 17

метил-2-{5-метил-2-[(*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил}-1-оксо-1λ⁴-тиоморфолин-4-карбоксилат

К раствору 0,16 г (0,73 ммоль) периодата натрия в 10 мл дистиллированной воды при 0°C добавляли 0,1 г (0,23 ммоль) метил-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}тиоморфолин-4-карбоксилата (Пример 126), 10 мл метанола и 10 мл диоксана. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Органические растворители испаряли, и смесь фильтровали, получая 0,07 г (66%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 459,2 [MH^+].

Пример 18



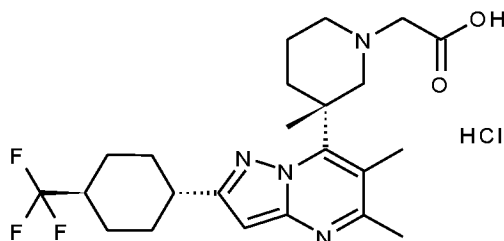
10 2-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]ацетонитрила гидрохлорид

а) 2-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]ацетонитрил

15 Указанное в заголовке соединение получают из (3R)-3-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидина (Промежуточное соединение 170) и бромацетонитрила способом получения Промежуточного соединения 224

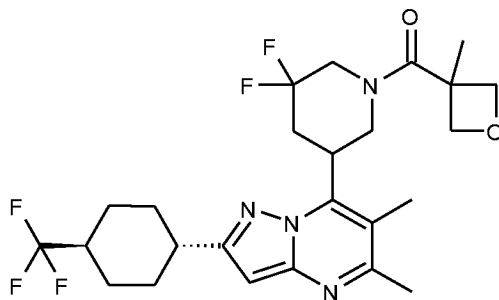
б) 2-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]ацетонитрила гидрохлорид

20 К раствору 0,05 г (0,12 ммоль) 2-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]ацетонитрила в 5 мл простого диэтилового эфира добавляли 1 мл соляной кислоты в этилацетате. Осадок отфильтровывали, получая 0,04 г (67%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 434,3 [MH^+].

Пример 19

гидрохлорид 2-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]уксусной кислоты

К суспензии 0,06 г метил-2-[(3R)-3-метил-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-ил]ацетата (Промежуточное соединение 224) в 0,5 мл дистиллированной воды добавляли 0,5 мл 37%-ной соляной кислоты. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и размешивали с простым диэтиловым эфиром. Смесь фильтровали, получая 0,04 г (73%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 439,2 $[M]^+$.

Пример 20

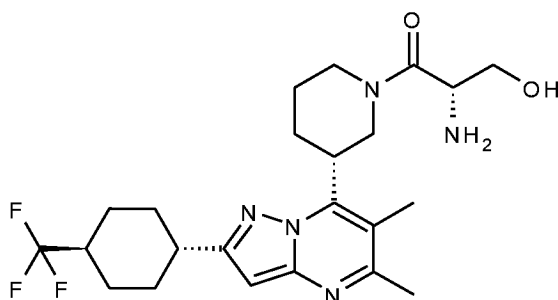
5-{5,6-диметил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3,3-дифтор-1-(3-метилоксетан-3-карбонил)пиперидин

В атмосфере азота к раствору 0,08 г (0,19 ммоль) 5-{5,6-диметил-2-[4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3,3-дифторпиперидина (Промежуточное соединение 179) в 1 мл диметилформамида добавляли 0,03 г (0,23 ммоль) 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты, 0,07 г (0,19 ммоль) HBTU и 0,11 мл (0,634 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли дистиллированной водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой

промывали дистиллированной водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 5% метанола в дихлорметане и получая 0,05 г (50%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 515,2 $[MH^+]$.

5

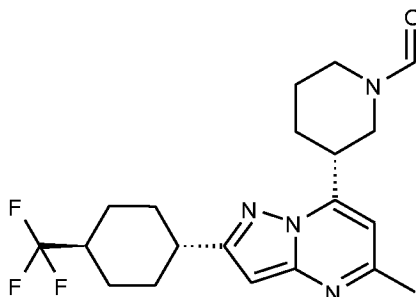
Пример 21



(2S)-2-амино-1-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-ил]-3-гидроксипропан-1-он

- 10 К раствору 0,12 г (0,21 ммоль) *трет*-бутил-N-[(2S)-1-[(3R)-3-{5,6-диметил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-1-ил]-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил]карбамата (Промежуточное соединение 225) в 5 мл дихлорметана добавляли 1 мл (10 ммоль) трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов,
- 15 и величину pH довели до 8 добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенный органический слой промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя 10% метанола в дихлорметане и получая
- 20 0,04 г (43%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 468,2 $[MH^+]$.

Пример 22

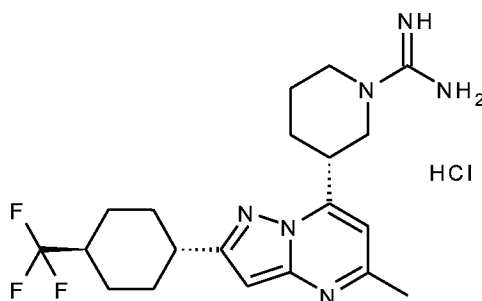


(3R)-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбальдегид

К раствору 0,16 г (0,45 ммоль) (3R)-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 157) в 10 мл толуола добавляли 0,2 мл (53,4 ммоль) муравьиной кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 часов и испаряли. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в циклогексане (градиент от 0 до 100%), получая 0,14 г (78%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 395,2 $[M]^+$.

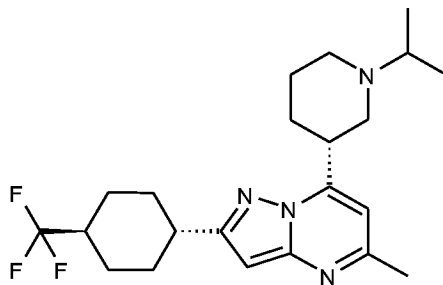
10

Пример 23



гидрохлорид (3R)-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксимидамида

К раствору 0,08 г (0,2 ммоль) (3R)-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 157) в 1 мл диметилформамида добавляли 0,06 г (0,4 ммоль) гидрохлорида 1-амидинопиразола и 0,07 мл (0,4 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и фильтровали, получая 0,09 г (97%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 409,3 $[M]^+$.

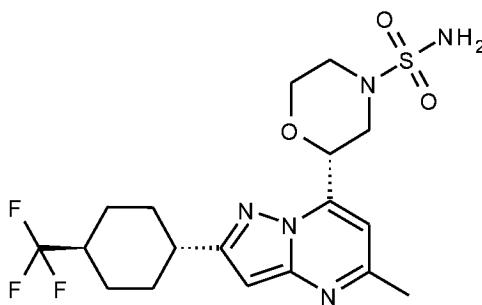
Пример 24

(3R)-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1-(пропан-2-ил)пиперидин

5 К раствору 0,13 г (0,34 ммоль) (3R)-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидина (Промежуточное соединение 157) в 5 мл 1,2-дихлорэтана добавляли 0,03 мл (0,34 ммоль) ацетона, 0,1 г (0,48 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия и 0,02 мл (0,34 ммоль) уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов

10 при комнатной температуре и промывали 1M раствором NaOH. Органический слой промывали дистиллированной водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане, получая 0,05 г (38%) указанного в заголовке соединения.

15 ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 409,3 [M⁺].

Пример 25

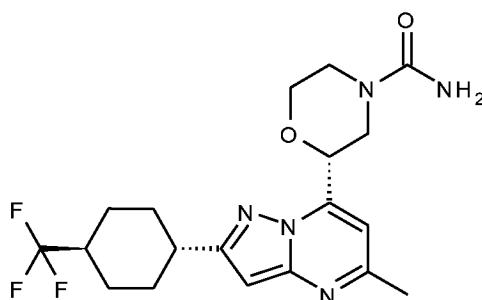
(2R)-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-сульфонамид

20 К раствору 0,12 г (0,33 ммоль) (2R)-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолина (Промежуточное соединение 222) в 15 мл диоксана добавляли 0,31 г (3,23 ммоль)

сульфида. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа и испаряли. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в циклогексане (градиент от 0 до 100%), получая 0,03 г (21%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 448,2 $[M]^+$.

5

Пример 26

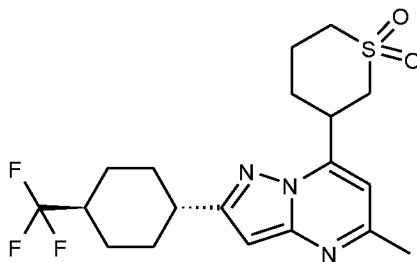


(2R)-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбоксамид

К раствору 0,12 г (0,33 ммоль) (2R)-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолина (Промежуточное соединение 222) в 10 мл дихлорметана добавляли 0,1 мл (0,72 ммоль) (триметилсилил)изоцианата. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане и получая 0,06 г (48%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 412,2 $[M]^+$.

20

Пример 27

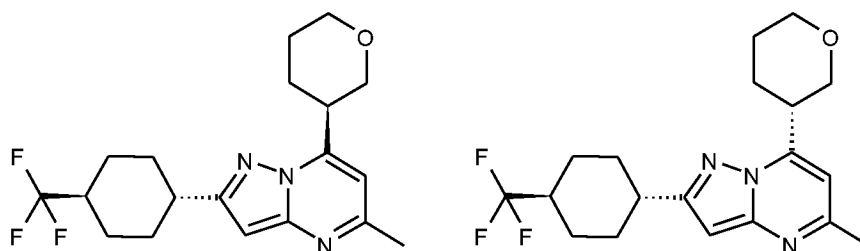


3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1λ⁶-тиан-1,1-дион

Указанное в заголовке соединение получают из 3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-1Н-пиразол-5-амин (Промежуточное соединение 82) и 3-(бут-2-иноил)-1λ⁶-тиан-1,1-диона (Промежуточное соединение 73) способом, описанным для Промежуточного соединения 89. ЖХ-МС (ЭРИ) *m/z* 416,2 [МН⁺].

5

Пример 28 и Пример 29



5-метил-7-[(3*R*)-оксан-3-ил]-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин

и

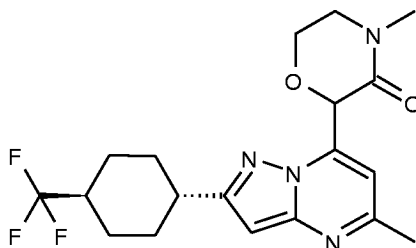
10

5-метил-7-[(3*S*)-оксан-3-ил]-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин

Рацемические формы указанных в заголовке соединений (Пример 161) были получены из 3-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]-1Н-пиразол-5-амин (Промежуточное соединение 82) и 1-(оксан-3-ил)бутан-1,3-диона (Промежуточное соединение 45) способом, описанным для Промежуточного соединения 88. ЖХ-МС (ЭРИ) *m/z* 368,2 [МН⁺]. Энантиомеры А и В разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ (*Lux i-Amylose-1*, 5 мкм, 150x21,1 мм; F=20 мл/мин; элюенты: А: вода, В: ацетонитрил; изократическая с 50% В, *t*=40°C), получая энантиомер А (*T_r* 26,148, Пример 28) и энантиомер В (*T_r* 30,798, Пример 29).

20

Пример 30

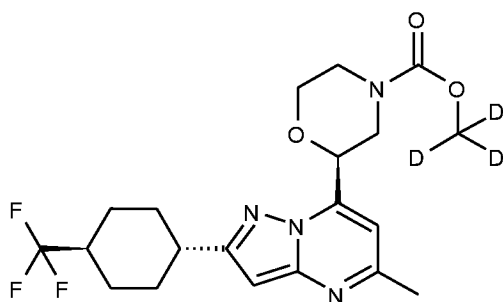


4-метил-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*a*]пиримидин-7-ил}морфолин-3-он

Указанное в заголовке соединение получают из 7-хлор-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидина (Промежуточное соединение 87) и 4-метилморфолин-3-она способом, описанным для Промежуточного соединения 90. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 397,2 $[M]^+$.

5

Пример 31

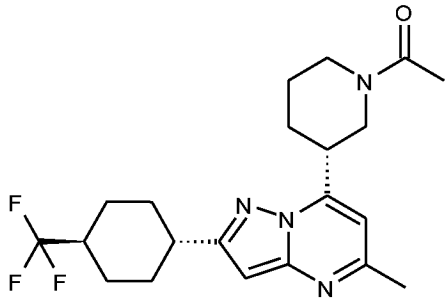
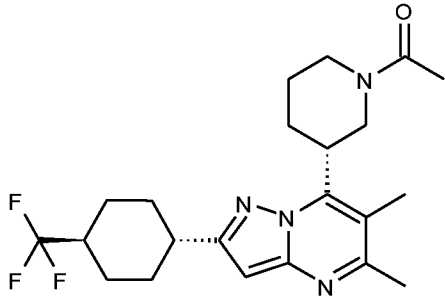
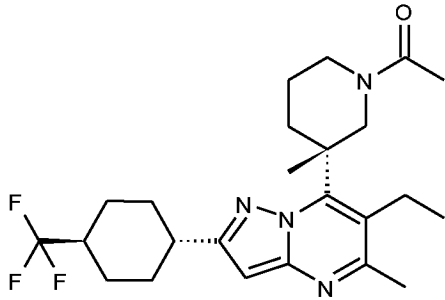
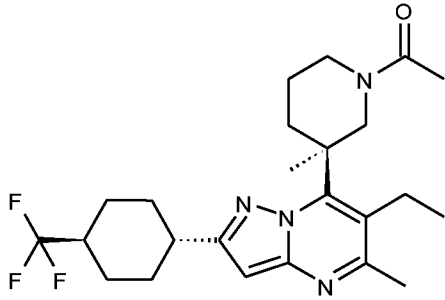


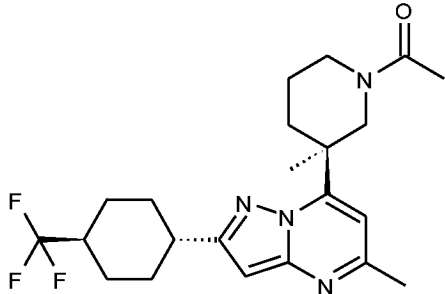
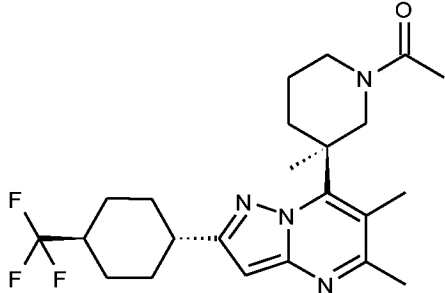
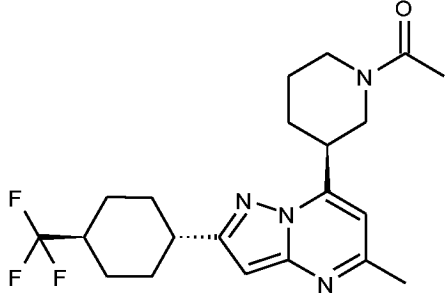
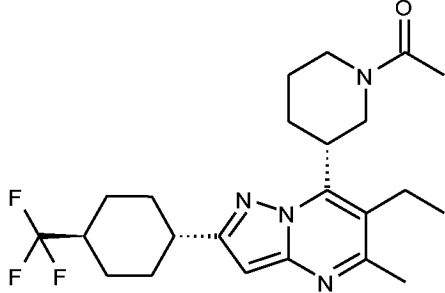
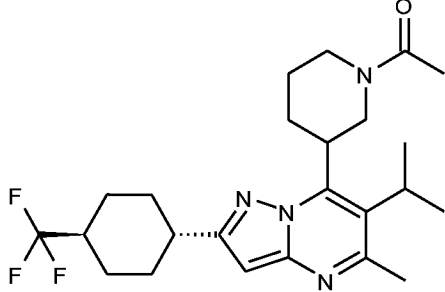
(²H₃)метил-(2S)-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбоксилат

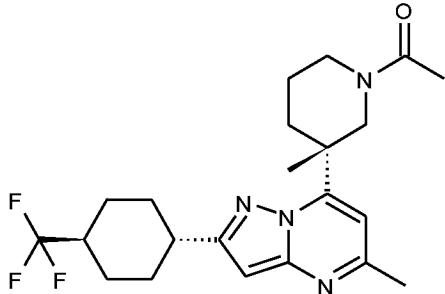
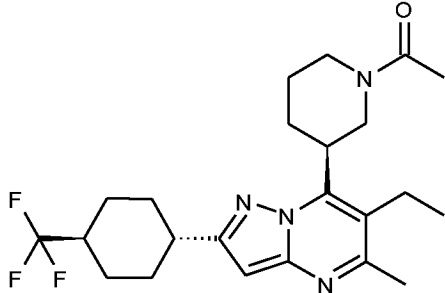
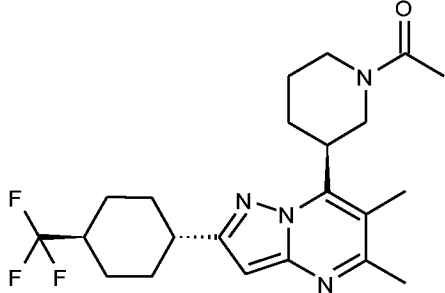
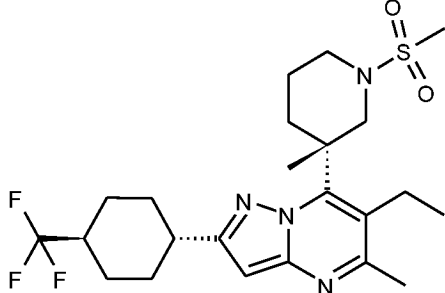
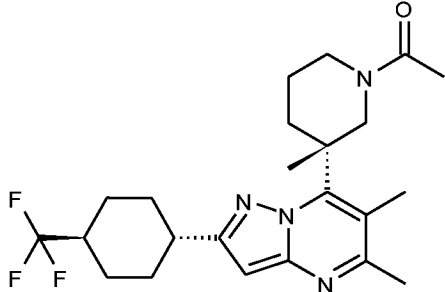
- 10 К раствору 0,39 г (2,42 ммоль) карбонилдиимидазола в 20 мл дихлорметана при 0°C добавляли 0,1 мл (2,42 ммоль) CD₃OD. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. К этой смеси добавляли 0,89 г (2,42 ммоль) (2S)-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-*а*]пиримидин-7-ил}морфолина (Промежуточное соединение 187), растворенного в 10
- 15 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь промывали дистиллированной водой, соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 10% метанола в дихлорметане и получая
- 20 0,09 г (8%) указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС (ЭРИ) m/z 430,4 $[M]^+$.

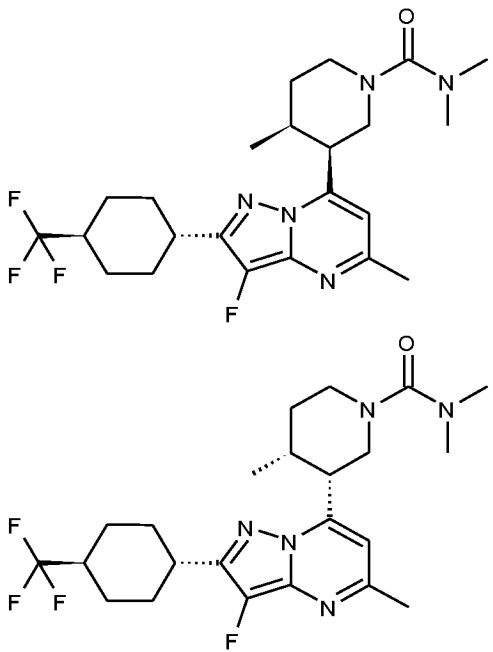
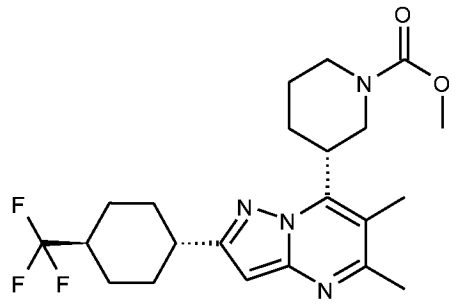
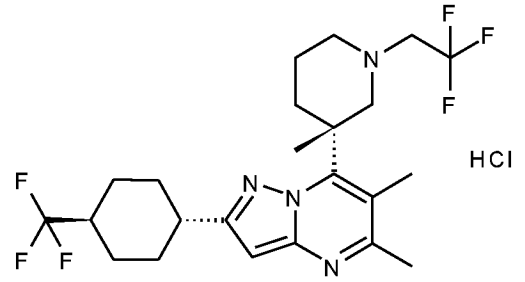
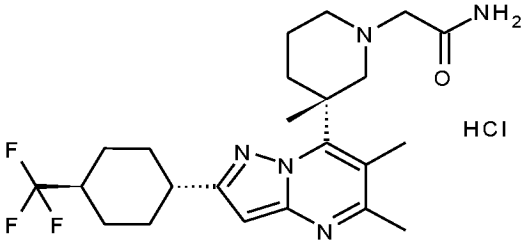
Соединения Примеров 32-161 были получены способами, аналогичными способам, описанным выше в Примерах, и эти соединения перечислены ниже в Таблице 9.

Таблица 9

Пример	Структура	ЖХ-МС (ЭРИ) m/z [MH ⁺]	Промежуточное соединение
32		409,2	157
33		423,2	158
34		451,2	160
35		451,2	161

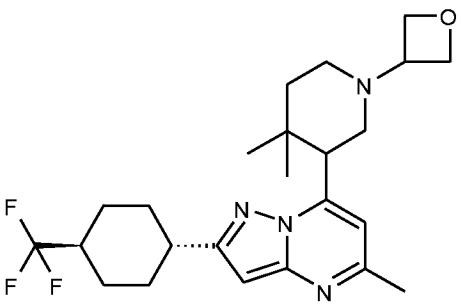
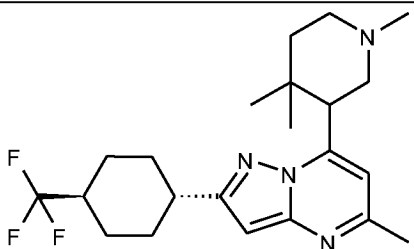
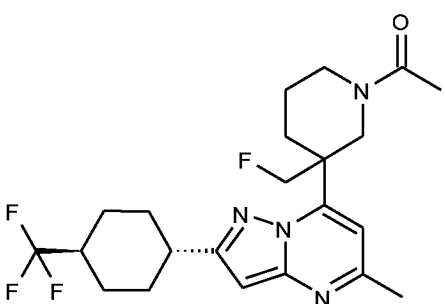
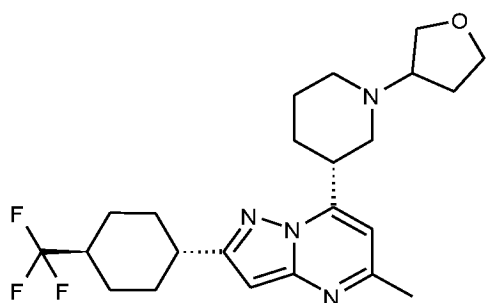
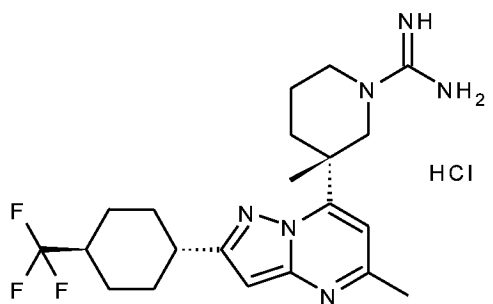
36		423,2	162
37		437,2	163
38		423,2	164
39		437,2	165
40		451,2	166

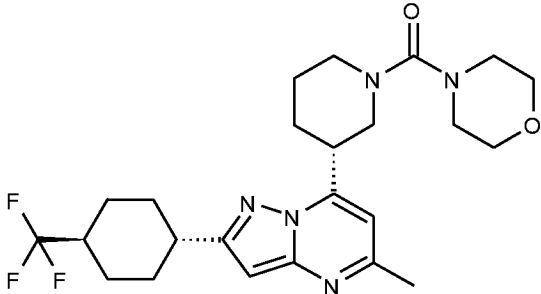
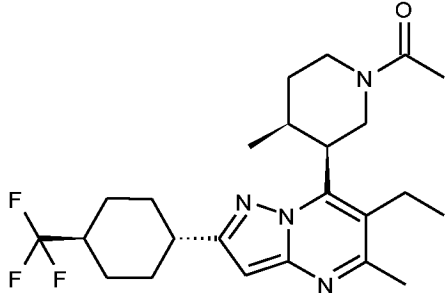
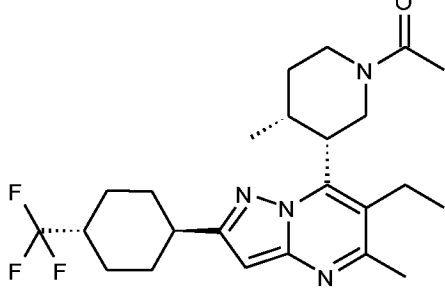
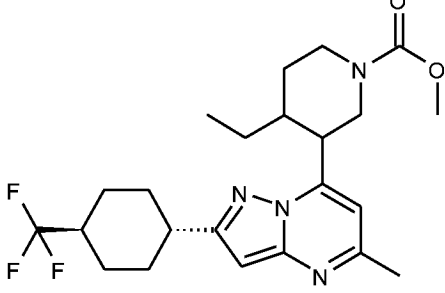
41		423,2	167
42		437,2	168
43		423,2	169
44		487,2	160
45		437,2	170

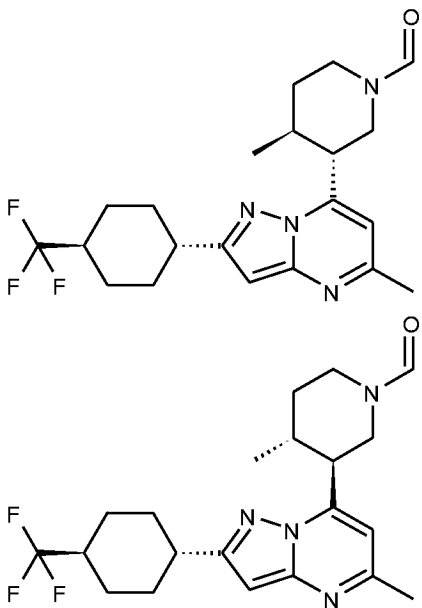
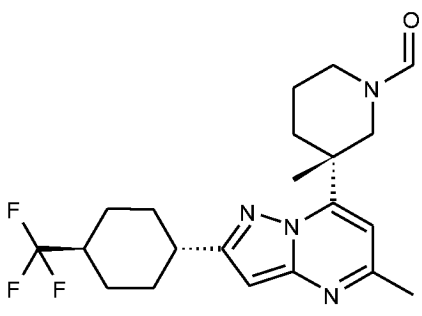
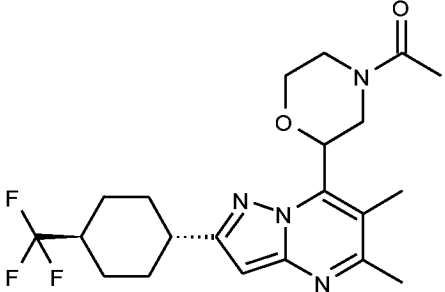
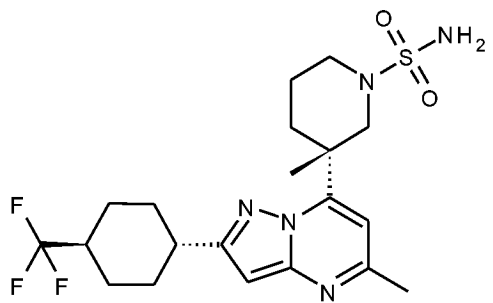
46		470,2	159
47		439,2	158
48		477,2	170
49		452,2	170

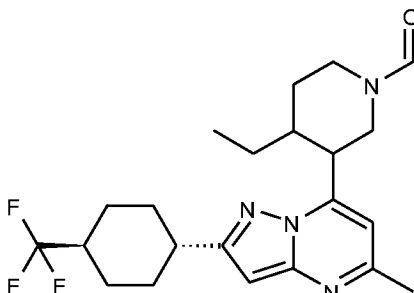
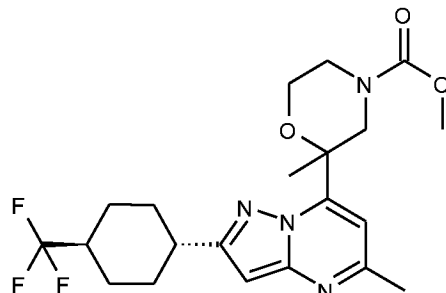
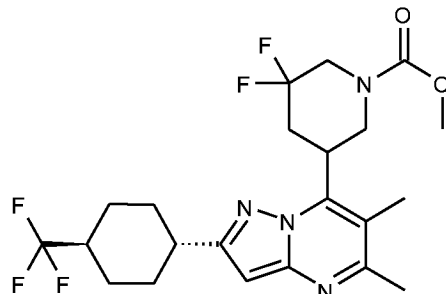
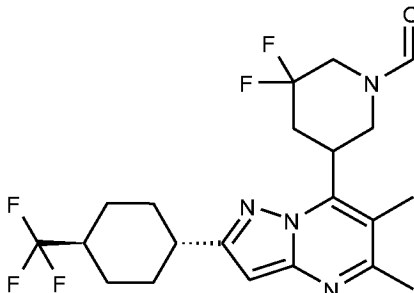
50	HCl	420,2	167
51		453,2	165
52		438,2	225
53		438,2	171

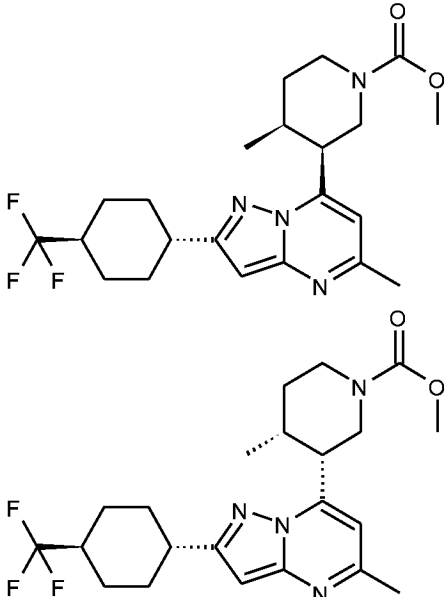
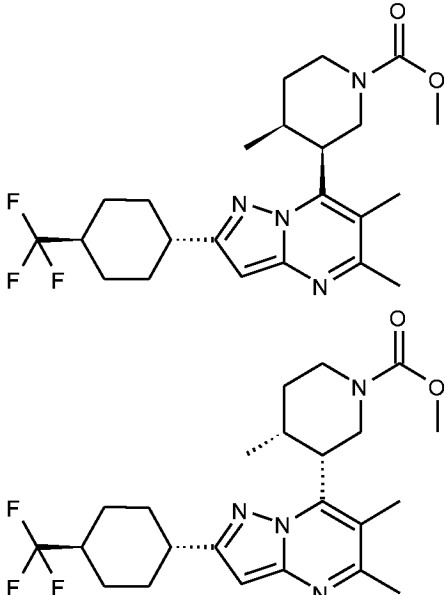
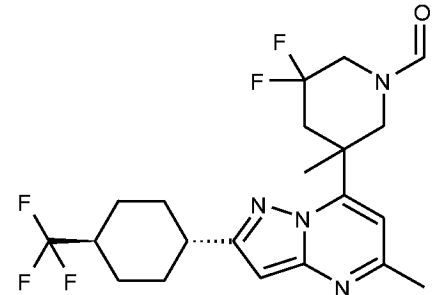
57	Chemical structures for entry 57. Top: A pyrazoloquinazoline core with a 4-(trifluoromethyl)cyclohexyl group at position 7, a methyl group at position 4, and a 4-methyl-1-(diaminomethylidene)piperidin-2-yl group at position 6. Bottom: The same core with a methyl group at position 4 and a 4-methyl-1-(diaminomethylidene)piperidin-2-yl group at position 6, but with a dashed bond at position 7.	437,2	172
58	Chemical structures for entry 58. Top: A pyrazoloquinazoline core with a 4-(trifluoromethyl)cyclohexyl group at position 7, a methyl group at position 4, and a 4-methyl-1-(formylmethyl)piperidin-2-yl group at position 6. Bottom: The same core with a methyl group at position 4 and a 4-methyl-1-(formylmethyl)piperidin-2-yl group at position 6, but with a dashed bond at position 7.	423,2	172
59	Chemical structure for entry 59. A pyrazoloquinazoline core with a 4-(trifluoromethyl)cyclohexyl group at position 7, a methyl group at position 4, and a 4-methyl-1-(formylmethyl)piperidin-2-yl group at position 6.	423,2	173

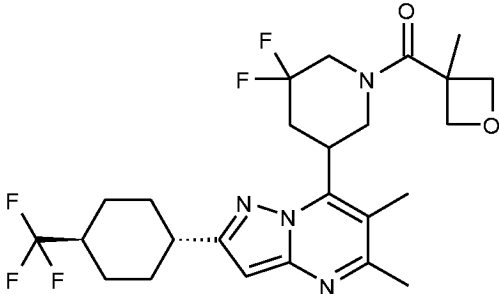
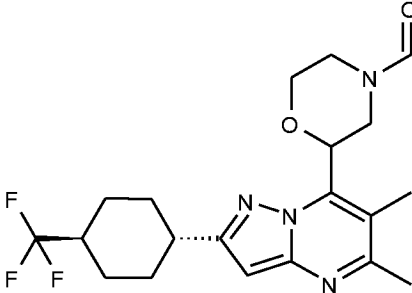
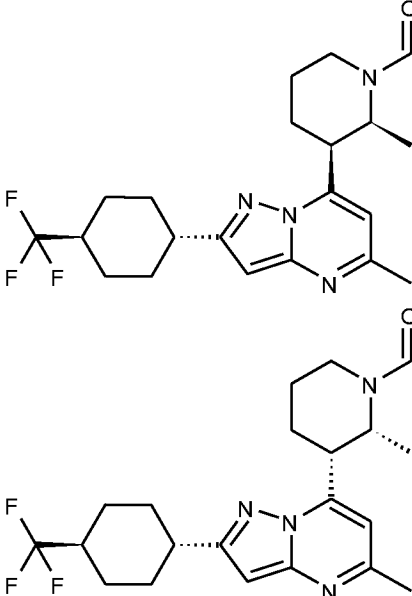
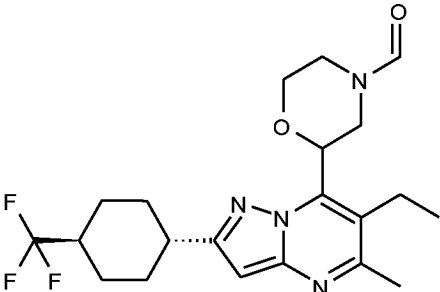
60		451,2	173
61		409,2	173
62		441,2	174
63		437,2	157
64		423,2	167

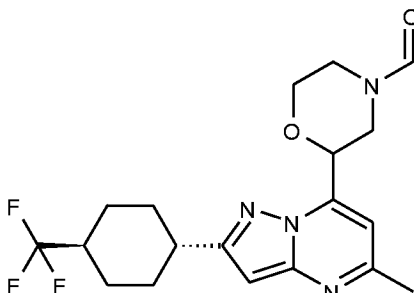
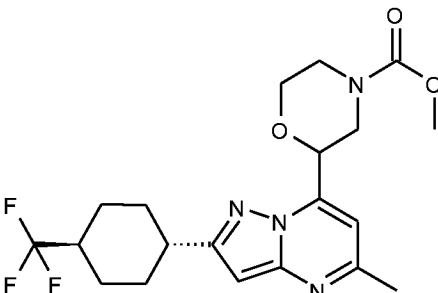
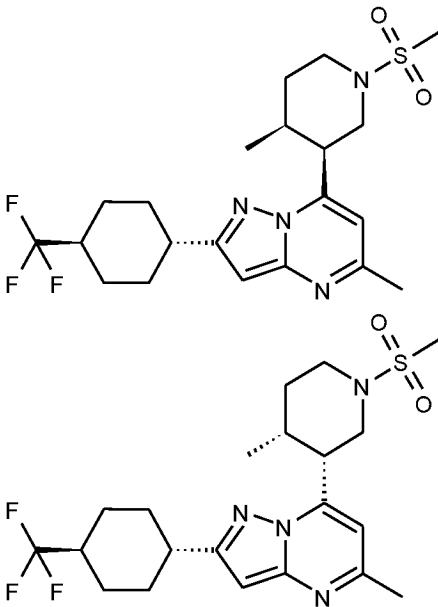
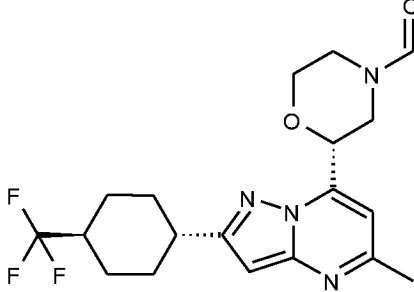
65		480,2	157
66	 	451,2	175
67		453,2	176

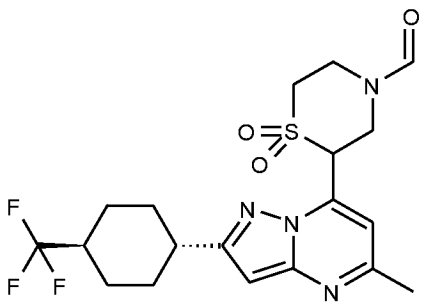
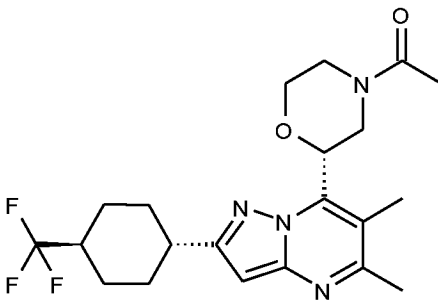
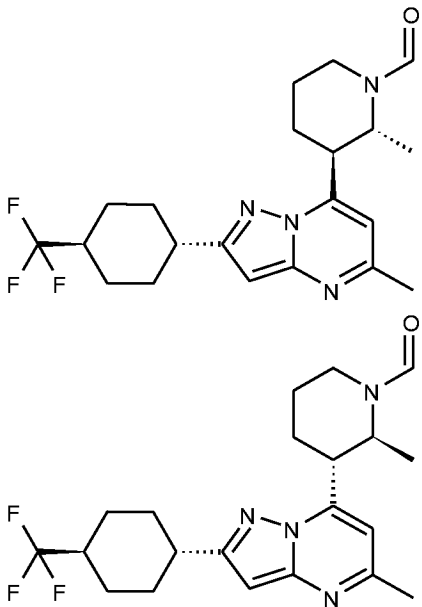
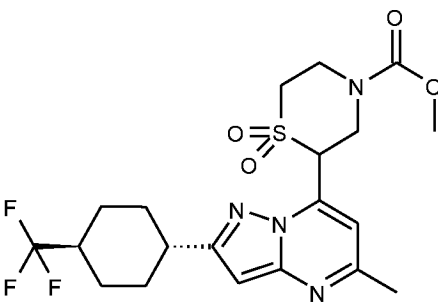
68		409,2	171
69		409,2	167
70		425,3	177
71		460,2	167

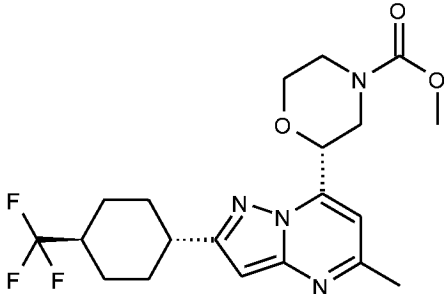
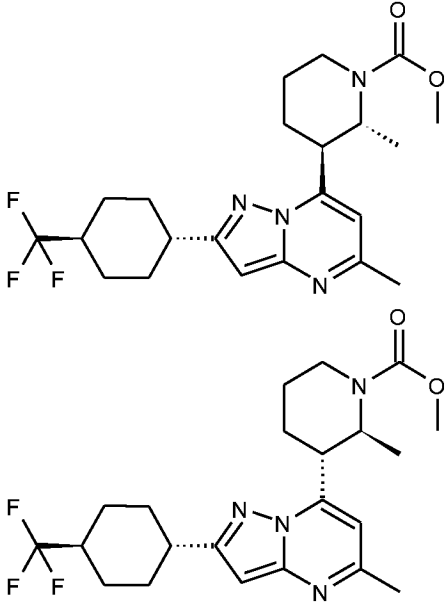
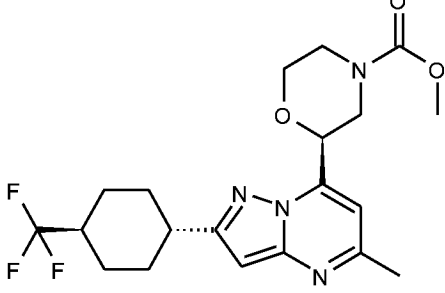
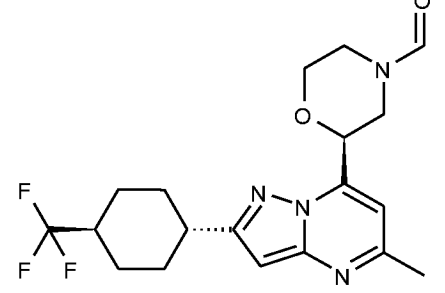
72		423,3	176
73		441,2	178
74		475,2	179
75		445,2	179

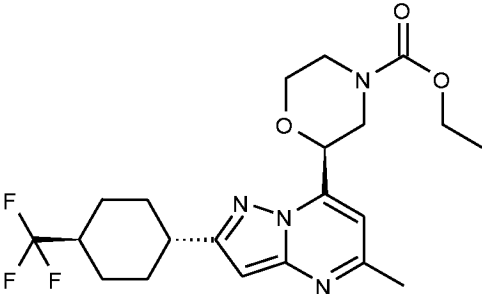
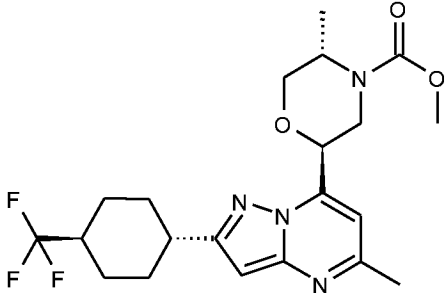
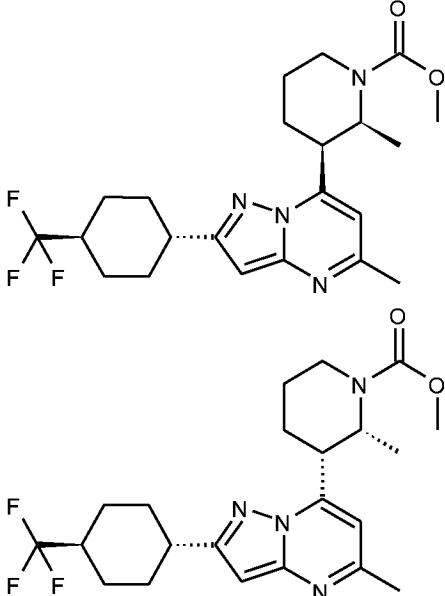
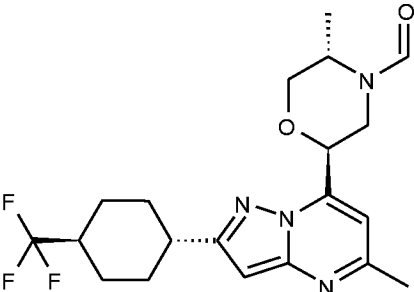
76		439,3	180
77		453,2	172
78		445,3	181

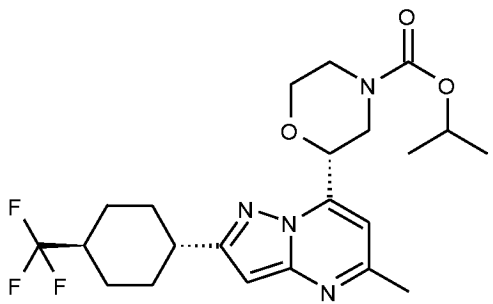
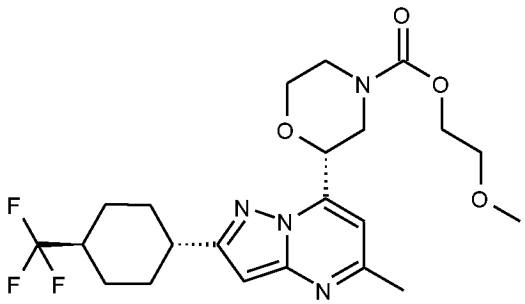
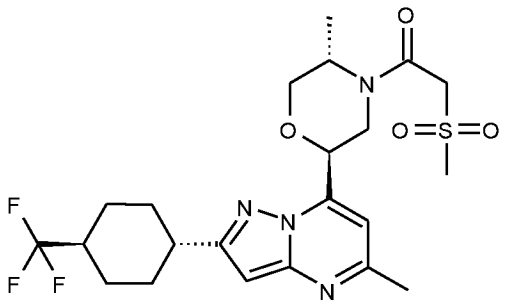
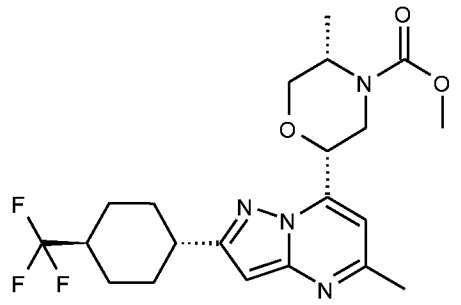
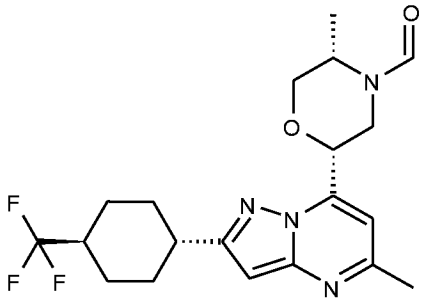
79		515,2	75
80		411,2	177
81		409,2	182
82		425,2	183

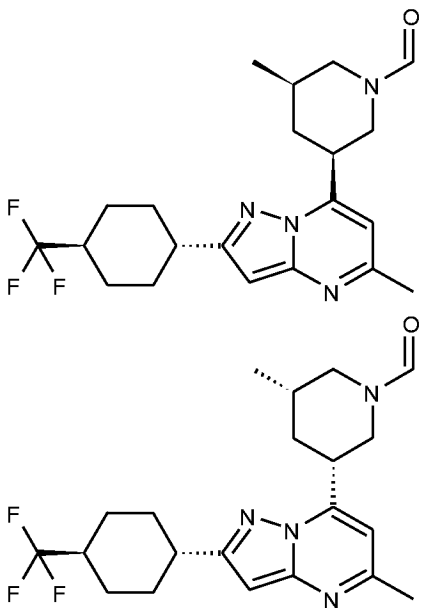
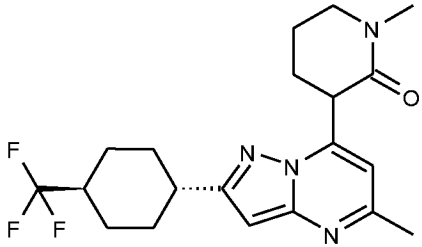
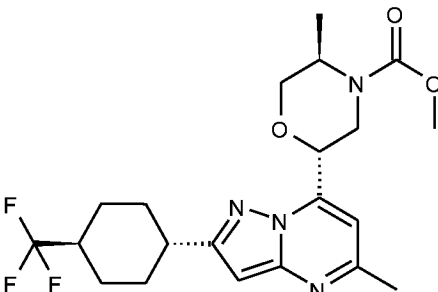
83		397,2	184
84		427,2	184
85		459,2	180
86		397,2	222

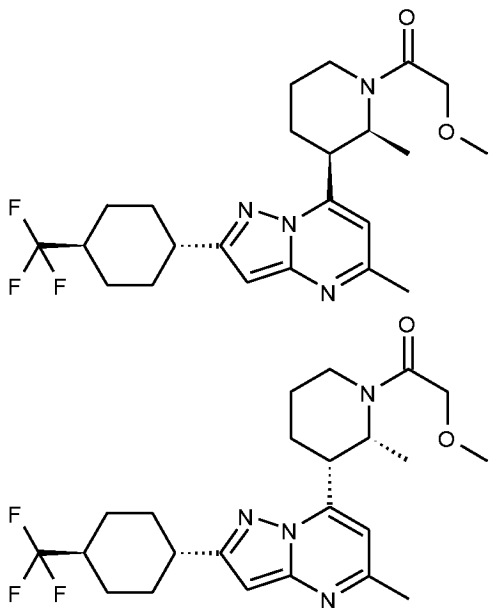
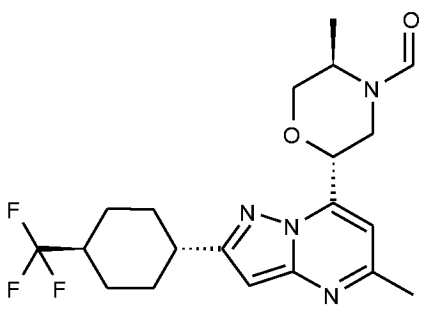
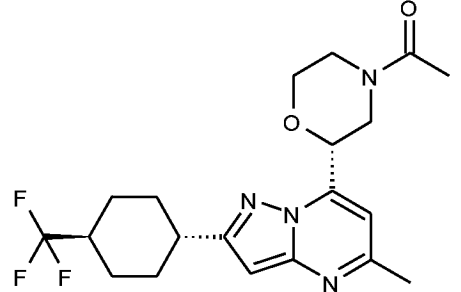
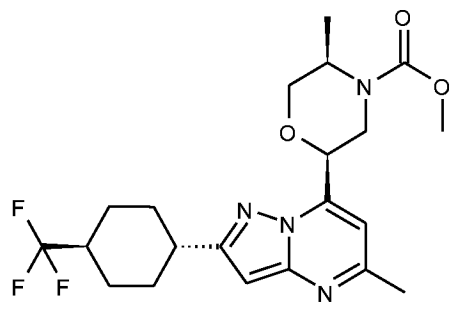
87		445,3	223
88		425,2	185
89		409,3	186
90		475,3	223

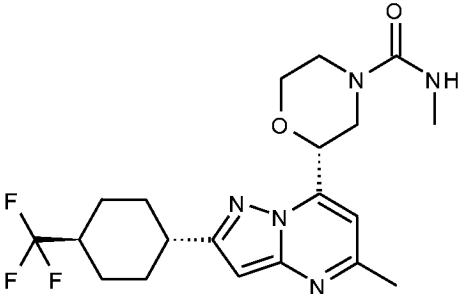
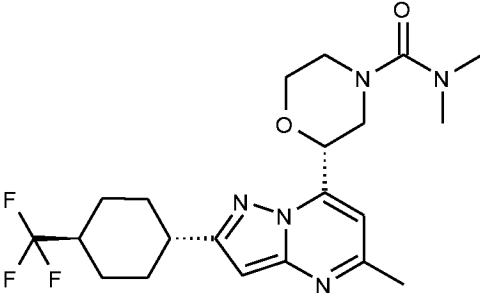
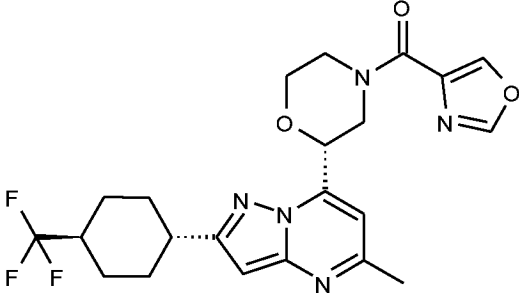
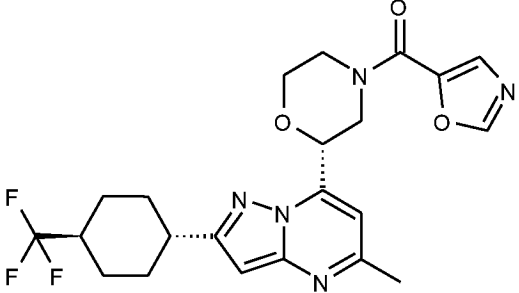
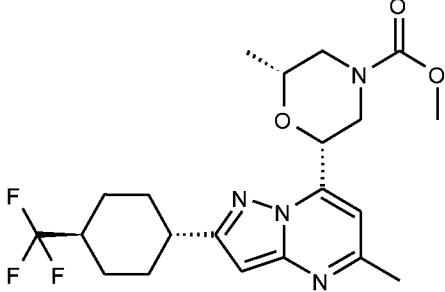
91		427,2	222
92		439,3	186
93		427,3	187
94		397,3	187

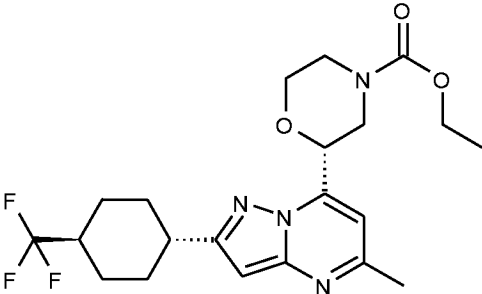
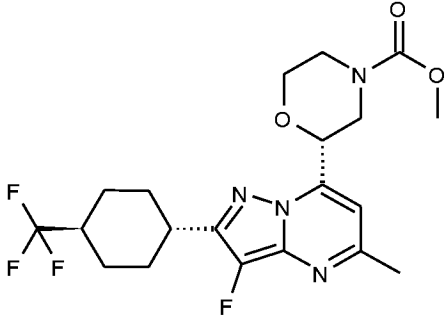
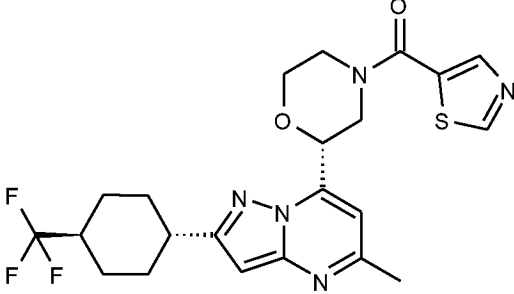
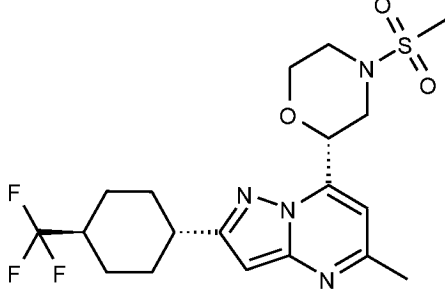
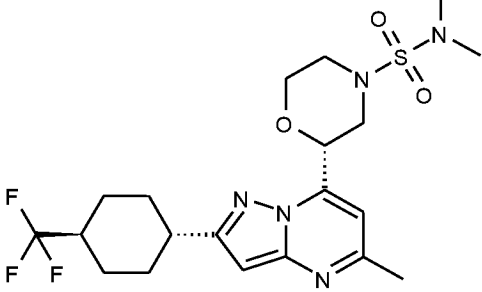
95		441,2	187
96		441,2	188
97		439,3	182
98		411,3	188

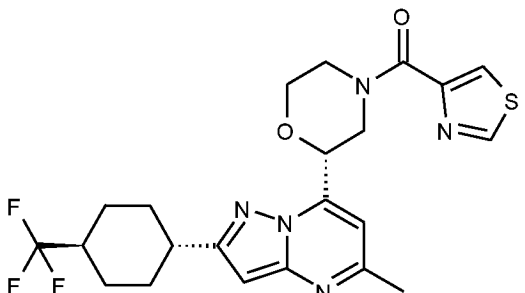
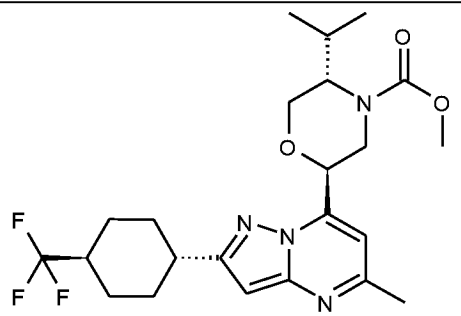
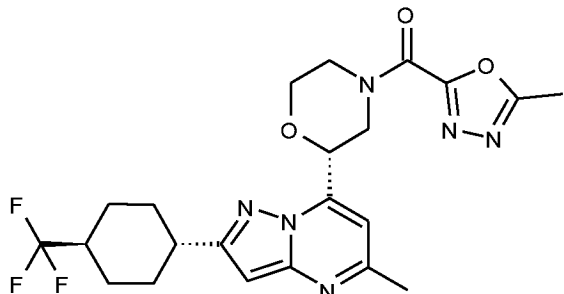
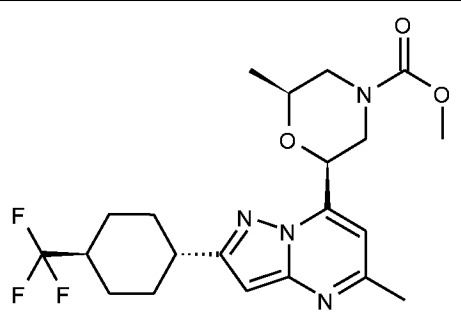
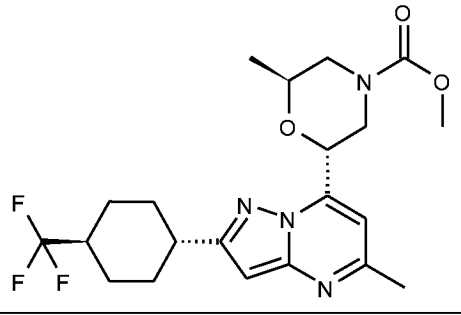
99		455,2	222
100		471,2	222
101		503,3	188
102		441,2	189
103		411,2	189

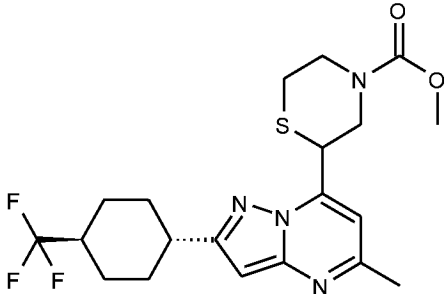
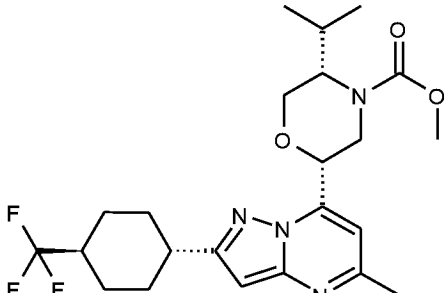
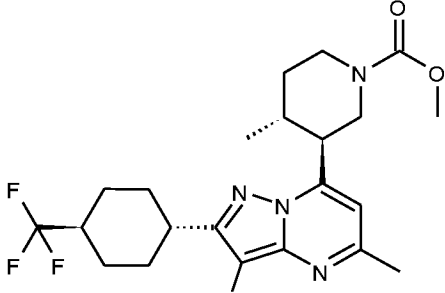
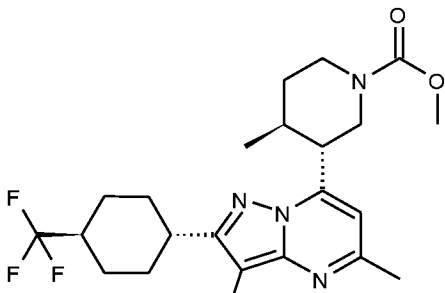
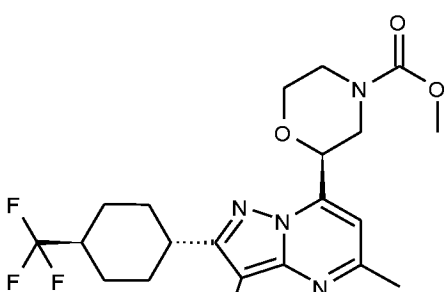
104		409,3	190
105		395,2	87
106		441,2	191

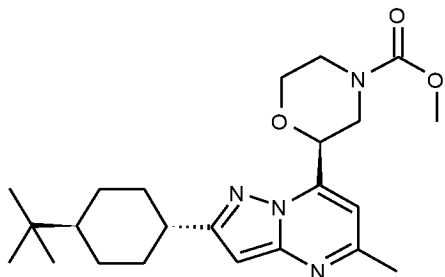
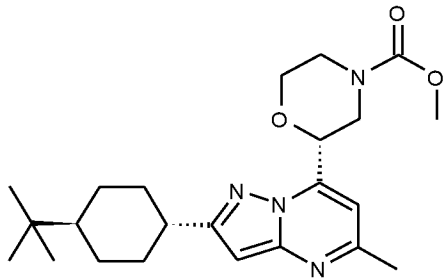
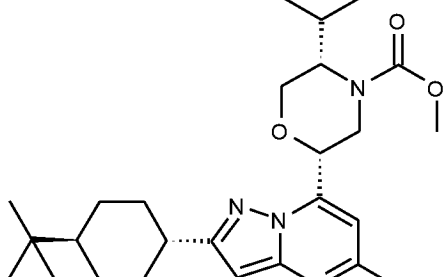
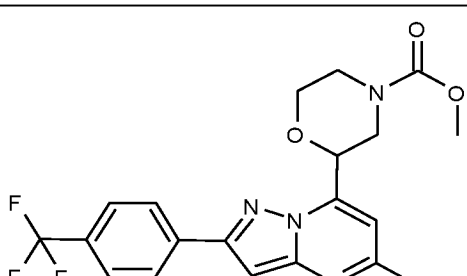
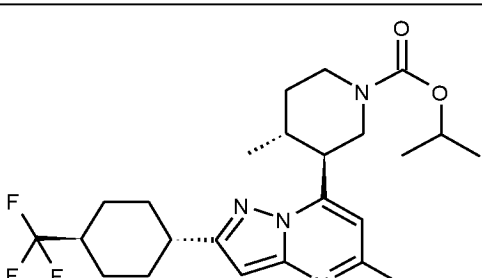
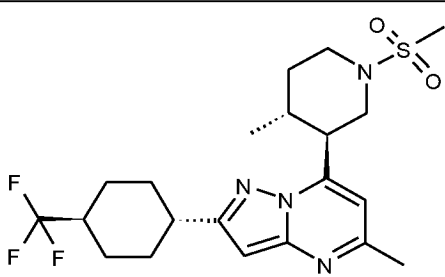
107		453,2	182
108		411,2	191
109		411,2	222
110		441,2	192

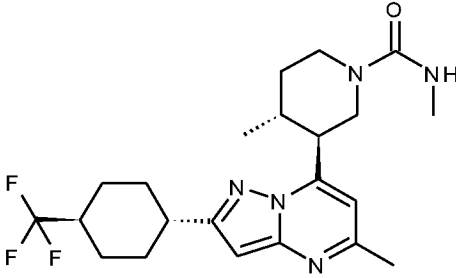
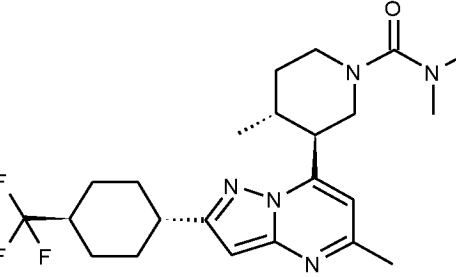
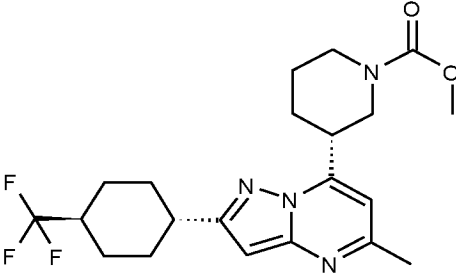
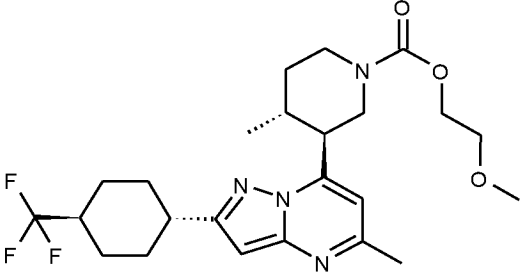
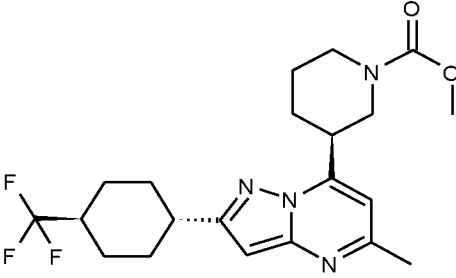
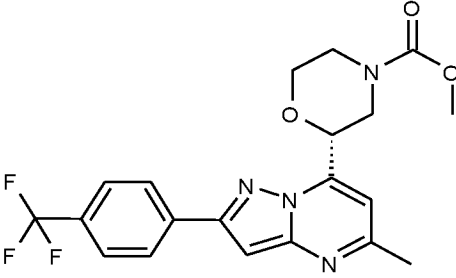
111		426,2	222
112		440,1	222
113		464,3	222
114		464,3	222
115		441,3	193

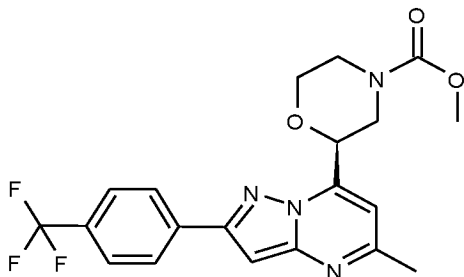
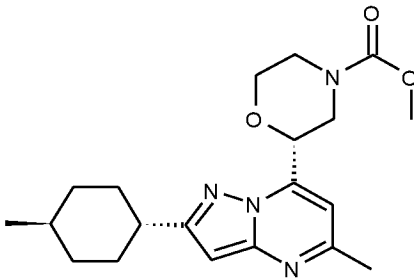
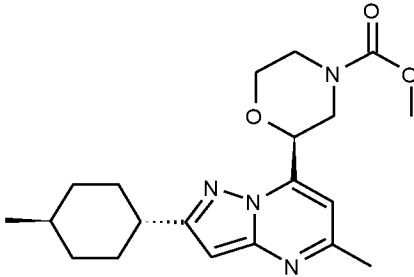
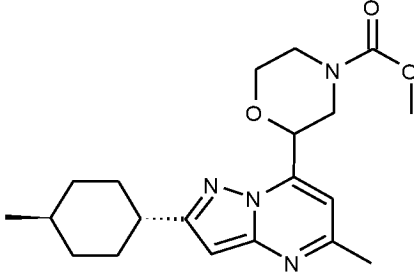
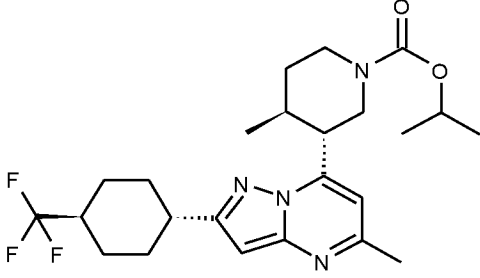
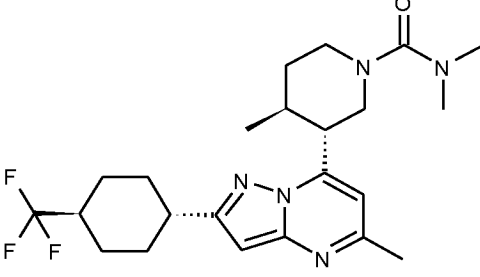
116		441,2	222
117		445,3	194
118		480,3	222
119		447,2	222
120		476,2	222

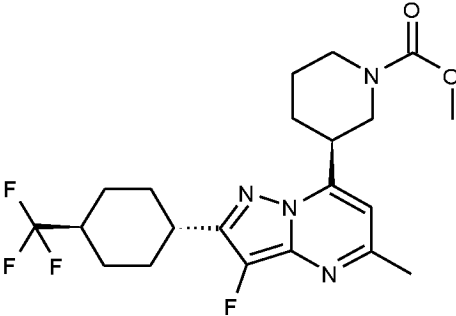
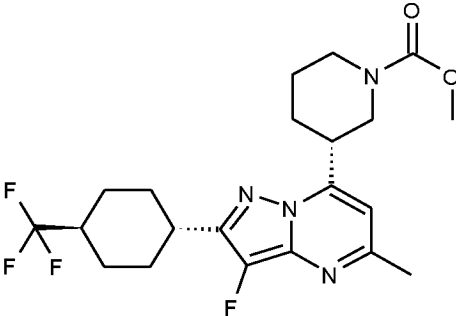
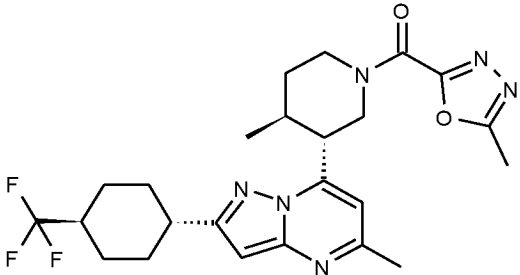
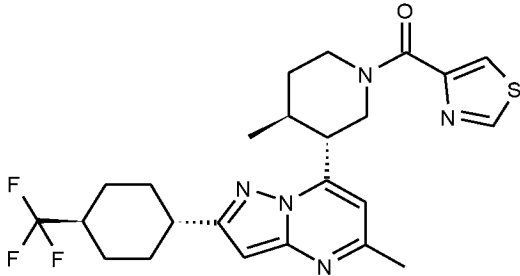
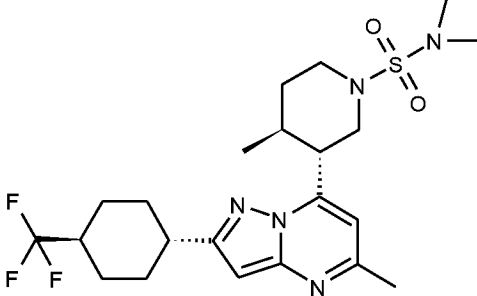
121		480,3	222
122		469,2	195
123		479,2	222
124		441,3	196
125		441,2	197

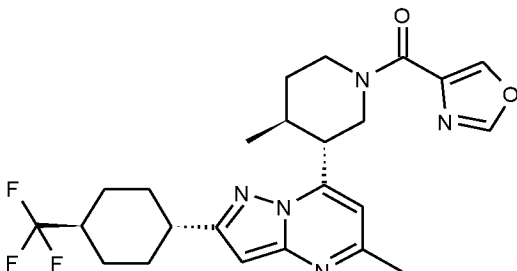
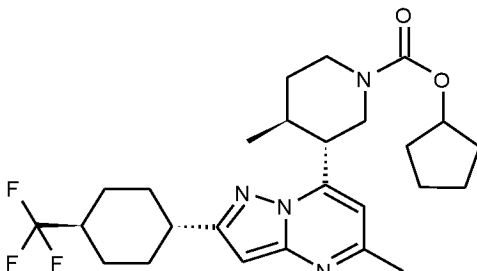
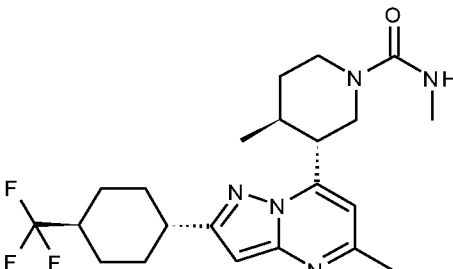
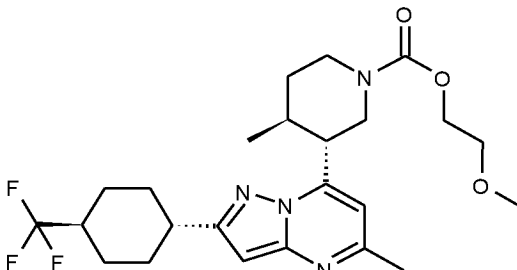
126		443,2	198
127		469,2	219
128		457,2	202
129		457,2	203
130		445,2	204

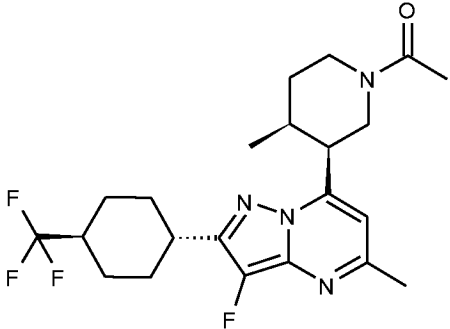
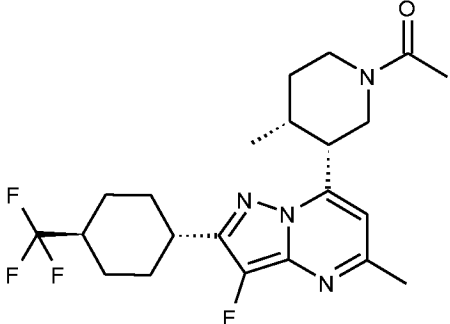
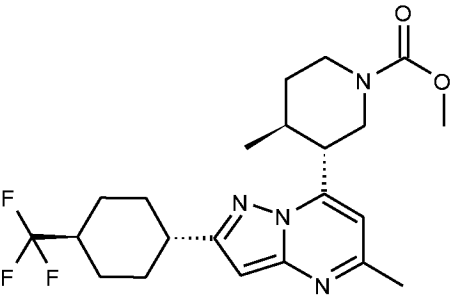
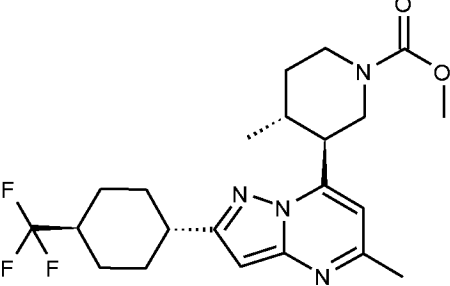
131		415,4	208
132		415,4	209
133		457,3	210
134		421,4	212
135		467,4	213
136		459,2	213

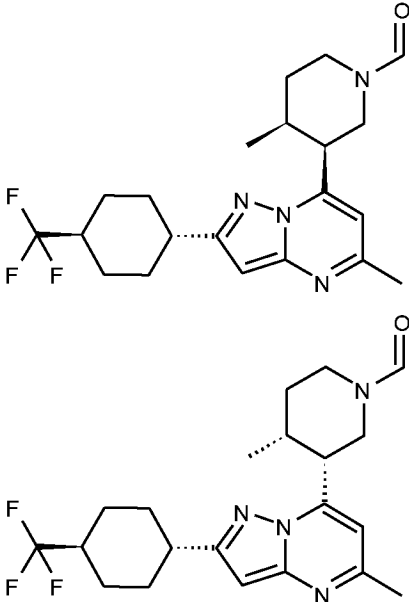
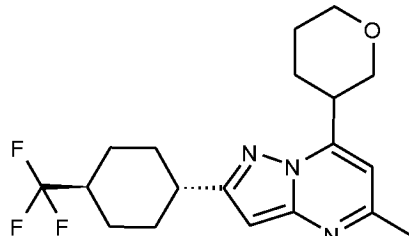
137		438,5	213
138		452,5	213
139		425,2	157
140		483,4	213
141		425,2	164
142		421,4	215

143		421,4	216
144		373,6	217
145		373,6	218
146		373,6	211
147		467,4	214
148		452,5	214

149		443,3	220
150		443,3	221
151		491,5	214
152		492,6	214
153		488,8	214

154		476,6	214
155		493,5	214
156		438,2	214
157		483,5	214

158	 	441,2	159
159	 	439,2	171

160		409,2	180
161		368,2	82+45

Получение фармацевтических композиций

В приведенных ниже примерах составов показаны иллюстративные фармацевтические композиции согласно изобретению. Однако настоящее изобретение не ограничено приведенными фармацевтическими композициями.

А) Твердые лекарственные формы для перорального введения

I. Таблетки

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

II. Пластинки, диспергируемые (рассасываемые) в полости рта

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

B) Жидкие лекарственные формы для перорального введения

III. Суспензии для перорального введения

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

5 q.s.* - лат. "*quantum sufficit*", т.е. "достаточное количество"

IV. Сиропы

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Сахаросодержащий компонент	1 – 20%
Вкусоароматические добавки	0 – 10%

C) Лекарственные формы для парентерального введения

V. Внутривенные инъекции

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

D) Другие лекарственные формы

VI. Суппозитории

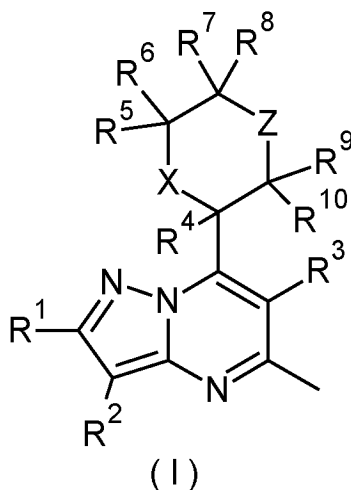
Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Основа суппозитория	1 – 99,9%
Поверхностно-активные вещества	0 – 20%
Скользкие вещества	0 – 20%
Консерванты	q.s.

VII. Глазные капли

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I)



где

- 5 R^1 представляет собой фенильную или циклогексильную группу, замещенную C_1 - C_6 алкилом или галогено- C_1 - C_6 алкилом;
- R^2 представляет собой H или галоген;
- R^3 представляет собой H или C_1 - C_6 алкил;
- R^4 представляет собой H; C_1 - C_6 алкил или галогено- C_1 - C_6 алкил;
- 10 каждый из R^5 и R^6 может независимо представлять собой H; C_1 - C_6 алкил или галоген;
- каждый из R^7 и R^8 может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкил;
- каждый из R^9 и R^{10} может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкил, или R^9 и R^{10} совместно могут образовывать оксогруппу;
- X представляет собой $-CR^X R^Y$ или $-O-$ или $-S(O)_n-$ группу, где каждый из R^X и R^Y
- 15 может независимо представлять собой H или C_1 - C_6 алкильную группу, и где n равен 0, или 1, или 2;
- Z представляет собой $-NR-$; или $-O-$; или $-S(O)_2-$ группу, где
- R может представлять собой H или $-C(O)R^{11}$ или $-S(O)_2R^{12}$ группу; аминокарбонил- C_1 - C_3 алкил; карбокси- C_1 - C_3 алкил; циано- C_1 - C_3 алкил; C_1 - C_5 (цикло)алкил;

насыщенное 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один О, или -C(NH)(NH₂) группу;

где R¹¹ может представлять собой Н; С₁-С₃алкил; С₁-С₃алкокси; дейтеро-С₁-С₃алкокси; С₁-С₃алкокси-С₁-С₃алкил; С₁-С₃алкокси-С₁-С₃алкокси; метансульфонил-С₁-С₃алкил; или R¹¹ может представлять собой насыщенное 3-6-членное карбоциклическое кольцо или 4-6-членное насыщенное или ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, О или S; или amino, моно- или диалкиламиногруппу; amino-С₁-С₃алкил; гидрокси-С₁-С₃алкил, замещенный группой -NH₂;

10 где R¹² может представлять собой С₁-С₃алкил; amino или диалкиламиногруппу;

R⁴ и CR^x могут образовывать циклоалкильное кольцо;

или фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты указанного соединения.

15 2. Соединение по пункту 1, в котором:

если X представляет собой -CR^xR^y, то Z представляет собой группу -NR-; или

если X представляет собой -O- или группу -S(O)_n-, то Z представляет собой группу -NR-; или

20 если X представляет собой группу -CR^xR^y, то Z представляет собой -O- или группу -S(O)₂-.

3. Соединение по пункту 2, в котором X представляет собой -CR^xR^y, и Z представляет собой группу -NR-, где R может представлять собой -C(O)R¹¹.

4. Соединение по пункту 2, в котором X представляет собой -O- или группу -S(O)₂-, и Z представляет собой группу -NR-, где R может представлять собой 25 группу -C(O)R¹¹ или -S(O)₂R¹².

5. Соединение по пункту 1, выбранное из группы, состоящей из:

1-[(3*R*)-3-{6-этил-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]этан-1-она,

- 1-[(3S)-3-{6-этил-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин-1-ил]этан-1-она,
- 1-{3-[5-метил-6-(пропан-2-ил)-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил]пиперидин-1-ил}этан-1-она,
- 5 1-[(3R)-3-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-ил]этан-1-она,
- 1-[(3S)-3-{6-этил-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-ил]этан-1-она,
- (3R)-3-{6-этил-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-1-метансульфонил-3-метилпиперидина,
- 10 метил-(3R,4S)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилата,
- метил-(3S,4R)-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбоксилата,
- 15 (*транс*-3-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-4-метилпиперидин-1-карбальдегида,
- 1-[*транс*-3-{6-этил-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-4-метилпиперидин-1-ил]этан-1-она,
- 20 *транс*-4-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-карбальдегида,
- метил-*транс*-3-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-4-метилпиперидин-1-карбоксилата,
- 25 5-{5,6-диметил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3,3-дифторпиперидин-1-карбальдегида,
- 2-{6-этил-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбальдегида,

метил-(2*R*)-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-
а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбоксилата,

метил-*транс*-2-метил-3-{5-метил-2-[*транс*-4-
(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин-1-

5 карбоксилата,

(2*R*)-2-{5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-
7-ил}морфолин-4-сульфонамида,

метил-(2*R*,5*S*)-5-метил-2-{5-метил-2-[*транс*-4-
(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-

10 карбоксилата,

метил-(2*R*)-2-{3-фтор-5-метил-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-
а]пиримидин-7-ил}морфолин-4-карбоксилата,

5-метил-7-[(3*R*)-оксан-3-ил]-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-
а]пиримидина, и

15 5-метил-7-[(3*S*)-оксан-3-ил]-2-[*транс*-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-
а]пиримидина.

6. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически
эффективное количество соединения, имеющего формулу (I), или его
фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты,
20 пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты по
пункту 1 в качестве активного ингредиента и фармацевтически приемлемый
носитель.

7. Комбинация, включающая терапевтически эффективное количество
соединения, имеющего формулу (I), или его фармацевтически приемлемые соли,
25 биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры,
диастереомеры, сольваты и гидраты по пункту 1 и один или более терапевтически
активных совместно применяемых средств.

8. Способ получения фармацевтической композиции, обладающей
действием положительного аллостерического модулятора рецептора GABA_B,
30 отличающийся тем, что способ включает смешивание терапевтически
эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), или его

фармацевтически приемлемых солей, биологически активных метаболитов, пролекарств, рацематов, энантиомеров, диастереомеров, сольватов и гидратов по пункту 1 и его оптических антиподов или рацематов и/или солей, применяемых в качестве активных ингредиентов, и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

9. Соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты по пункту 1 для применения в качестве положительного аллостерического модулятора рецептора GABA_B.

10. Соединение, имеющее формулу (I), или его фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты по пункту 1 для применения в лечении или профилактике расстройств, связанных с положительным аллостерическим модуляторным воздействием на рецептор GABA_B.

11. Соединение для применения по пункту 10, где расстройство, связанное с положительным аллостерическим модуляторным воздействием на рецептор GABA_B, выбрано из группы, состоящей из психических расстройств, (таких как тревожность, паническое расстройство, посттравматическое расстройство, депрессия, шизофрения), расстройств нервно-психического развития (таких как расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром ломкой X-хромосомы), когнитивных расстройств, эпилепсии, спастичности, ригидности скелетной мускулатуры, повреждения спинного мозга, рассеянного склероза, латерального амиотрофического склероза, церебрального паралича, эссенциального тремора, болей (невропатических, висцеральных, остеоартритических), злоупотребления психоактивными веществами (кокаин, никотин, спирт), ожирения, компульсивного переедания, астмы, кашля, недержания мочи, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера и синдрома раздраженного кишечника.

12. Способ лечения и/или профилактики расстройства, в котором требуется положительная аллостерическая модуляция рецептора GABA_B, отличающийся тем, что способ включает введение млекопитающему, подлежащему лечению, эффективного количества, соединения формулы (I) по пункту 1, и его оптических антиподов или рацематов и/или солей, как таковых или в комбинации с

фармацевтически приемлемыми вспомогательными материалами и подобными веществами, обычно применяемыми в фармацевтике.

13. Способ по пункту 12, в котором расстройство, требующее положительной аллостерической модуляции рецептора GABA_B, выбрано из группы, состоящей из психических расстройств (таких как тревожность, паническое расстройство, посттравматическое расстройство, депрессия, шизофрения), расстройств нервно-психического развития (таких как расстройства аутистического спектра, обсессивно-компульсивное расстройство, синдром ломкой X-хромосомы), когнитивных расстройств, эпилепсии, спастичности, ригидности скелетной мускулатуры, повреждения спинного мозга, рассеянного склероза, латерального амиотрофического склероза, церебрального паралича, эссенциального тремора, болей (невропатических, висцеральных, остеоартритических), злоупотребления психоактивными веществами (кокаин, никотин, спирт), ожирения, компульсивного переедания, астмы, кашля, недержания мочи, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, преобладающего расслабления нижнего пищеводного сфинктера и синдрома раздраженного кишечника.

14. Следующие соединения в качестве промежуточных соединений в синтезе соединений, имеющих формулу (I):

(3S,4R)-4-метил-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин (Промежуточное соединение 213),

(3S)-3-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин (Промежуточное соединение 222),

(3R)-3-{6-этил-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}-3-метилпиперидин (Промежуточное соединение 160),

(3S)-3-{6-этил-5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}пиперидин (Промежуточное соединение 168),

(2R,5S)-5-метил-2-{5-метил-2-[транс-4-(трифторметил)циклогексил]пиразоло[1,5-а]пиримидин-7-ил}морфолин (Промежуточное соединение 189).