

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 020556

(13) B1

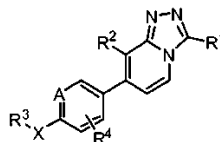
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента
2014.12.30
- (21) Номер заявки
201190302
- (22) Дата подачи заявки
2010.05.11
- (51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 7-АРИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛО[4,3-а]ПИРИДИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ
В КАЧЕСТВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ
РЕЦЕПТОРОВ mGluR2

- (31) 09160064.3
- (32) 2009.05.12
- (33) EP
- (43) 2012.06.29
- (86) PCT/EP2010/002909
- (87) WO 2010/130423 2010.11.18
- (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛС,
ИНК. (US); АДДЕКС ФАРМА С.А.
(CH)
- (72) Изобретатель:
Сид-Нуньес Хосе Мария, Де Лукас
Оливарес Ана Изабель, Трабанко-
Суарес Андрес Авелино (ES),
Макдональд Грегор Джеймс (BE)
- (74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)
- (56) DE-A1-4326758
WO-A-2008045393
WO-A-2009033702
WO-A-2009033703

- (57) Настоящее изобретение относится к новым производным триазоло[4,3-а]пиридина формулы (I),



(I)

где все радикалы такие, как они определены в формуле изобретения. Соединения по изобретению являются положительными аллостерическими модуляторами метаботропного глутаматного рецептора подтипа 2 ("mGluR2"), которые полезны для лечения или предупреждения неврологических и психиатрических расстройств, ассоциированных с глутаматной дисфункцией, и заболеваний, в которые вовлечены метаботропные рецепторы подтипа mGluR2. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способам получением таких соединений и композиции, и к применению таких соединений для предупреждения или лечения неврологических и психиатрических расстройств и заболеваний, в которые вовлечен mGluR2.

B1

020556

020556

B1

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым производным триазоло[4,3-а]пиридина, которые являются положительными аллостерическими модуляторами метаботропного глутаматного рецептора подтипа 2 ("mGluR2") и которые являются полезными для лечения или предупреждения неврологических и психиатрических расстройств, ассоциированных с глутаматной дисфункцией, и заболеваний, в которые вовлечен mGluR2-подтип метаботропных рецепторов. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способам получения таких соединений и композиций, к применению таких соединений и фармацевтических композиций для предупреждения или лечения неврологических и психиатрических расстройств и заболеваний, в которые вовлечен mGluR2.

Предшествующий уровень техники

Глутамат является главным аминокислотным нейромедиатором в центральной нервной системе млекопитающих. Глутамат играет главную роль в многочисленных физиологических функциях, таких как обучение и память, а также сенсорное восприятие, развитие синаптической пластичности, регуляция моторики, дыхание и регуляция сердечно-сосудистой функции. Кроме того, глутамат находится в центре нескольких различных неврологических и психиатрических заболеваний, где существует дисбаланс в глутаматергической нейротрансмиссии.

Глутамат опосредует синаптическую нейротрансмиссию посредством активации каналов ионотропных глутаматных рецепторов (iGluRs) и NMDA(N-метил-D-аспартат)-, AMPA(альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовая кислота)- и каинатных рецепторов, которые отвечают за быструю передачу возбуждения.

Кроме того, глутамат активирует метаботропные глутаматные рецепторы (mGluRs), которые играют в большей степени модуляторную роль, которая вносит вклад в тонкую настройку синаптической эффективности.

Глутамат активирует mGluR посредством связывания с большим внеклеточным аминоконцевым доменом рецептора, называемым в данном описании ортостерическим участком связывания. Это связывание индуцирует конформационное изменение в рецепторе, которое приводит к активации G-белка и внутриклеточных сигнальных путей.

Подтип mGluR2 отрицательно связан с аденилатциклазой через активацию G α i-белка, и его активация приводит к ингибированию высвобождения глутамата в синапсе. В центральной нервной системе (ЦНС) mGluR2-рецепторы присутствуют в основном в коре головного мозга, таламических областях, добавочной обонятельной луковице, гиппокампе, миндалевидном теле, хвостатом ядре-скорлупе и прилежащем ядре.

Активация mGluR2, как было показано в клинических испытаниях, является эффективной для лечения тревожных расстройств. Кроме того, активация mGluR2 в различных животных моделях, как было показано, является эффективной, представляя таким образом потенциально новый терапевтический подход для лечения шизофрении, эпилепсии, лекарственной аддикции/зависимости, болезни Паркинсона, боли, расстройств сна и болезни Хантингтона.

В настоящее время большинство доступных фармакологических средств, нацеленных на mGluR, представляют собой ортостерические лиганды, которые активируют несколько членов данного семейства, поскольку они являются структурными аналогами глутамата.

Новый подход к разработке селективных соединений, действующих на mGluR, состоит в идентификации соединений, которые действуют через аллостерические механизмы, модулируя рецептор посредством связывания с участком, отличным от высококонсервативного ортостерического участка связывания.

Положительные аллостерические модуляторы mGluR появились недавно в качестве новых фармакологических объектов, предлагающих данную привлекательную альтернативу. Различные соединения были описаны как положительные аллостерические модуляторы mGluR2. Ни одно из конкретно раскрытых в данном описании изобретения соединений не связано структурно с соединениями, раскрытыми в данной области техники.

Было показано, что такие соединения сами по себе не активируют рецептор. Скорее, они позволяют рецептору вызывать максимальный ответ на такую концентрацию глутамата, которая индуцирует минимальный ответ. Мутационный анализ ясно продемонстрировал, что связывание положительных аллостерических модуляторов mGluR2 происходит не на ортостерическом участке, а на аллостерическом участке, расположенном в пределах седьмой трансмембранной области рецептора.

Данные на животных показывают, что положительные аллостерические модуляторы mGluR2 оказывают эффекты в моделях тревоги и психоза, сходные с эффектами, полученными с ортостерическими агонистами. Аллостерические модуляторы mGluR2, как было показано, являются активными в моделях тревоги, представляющих собой реакцию вздрагивания, усиленную испугом, и стресс-индуцированную гипертермию. Кроме того, как было показано, такие соединения являются активными в реверсировании кетамин- или амфетамин-индуцированной гиперлокомции и в реверсировании амфетамин-индуцированного нарушения предимпульсного ингибирования акустической реакции вздрагивания в моделях шизофрении.

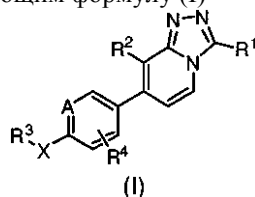
Недавние исследования на животных также свидетельствуют о том, что селективный положительный аллостерический модулятор метаболитного глутаматного рецептора подтипа 2 бифенилинданон (BINA) блокирует галлюциногенную лекарственную модель психоза, поддерживая стратегию нацеливания на mGluR2-рецепторы для лечения глутаматергической дисфункции при шизофрении.

Положительные аллостерические модуляторы способствуют потенцированию глутаматного ответа, а также, как было показано, потенцируют ответ на ортостерические агонисты mGluR2, такие как LY379268 ((1S,2R,5R,6R)-2-амино-4-оксабицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновая кислота) или DCG-IV ((1R,2R)-3-[(1S)-1-амино-2-гидрокси-2-оксоэтил]циклопропан-1,2-дикарбоновая кислота). Эти данные свидетельствуют в пользу еще одного нового терапевтического подхода к лечению вышеупомянутых неврологических и психиатрических заболеваний, вовлекающих mGluR2, который заключается в применении комбинации положительного аллостерического модулятора mGluR2 вместе с ортостерическим агонистом mGluR2.

Производные триазолопиридина по настоящему изобретению представляют собой ЦНС-активные, сильнодействующие соединения, обеспечивающие альтернативные положительные аллостерические модуляторы mGluR2 с улучшенной растворимостью и солеобразующими свойствами.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, обладающим активностью модуляторов метаболитного глутаматного рецептора 2, имеющим формулу (I)



или их стереохимически изомерным формам, где

A представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из (C₁₋₃алкилокси)C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₃алкила; 4-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин)метила и Het¹C₁₋₃алкила;

R² выбран из группы, состоящей из галогено; C₁₋₃алкила; C₃₋₇циклоалкила и C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₃алкила; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; C₃₋₇циклоалкила, замещенного 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксильной и C₃₋₇циклоалкила; незамещенного фенила; Het³; незамещенного пиридила и пиридила, замещенного 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси, C₃₋₇циклоалкила и галогено;

R⁴ представляет собой водород или галогено;

X выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, C₁₋₃алкандиола, O, CH₂O, CH₂NH, NHCH₂ и NH;

каждый Het¹ представляет собой пиперидинил, возможно замещенный незамещенным фенилом;

каждый Het³ представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила; пиперидинила; пиперазинила; тетрагидропиридила и морфолинила; каждый из которых возможно может быть замещен 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, галогено, гидроксильной и C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено; и

галогено выбран из фторо и хлоро;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Изобретение предпочтительно относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

R¹ выбран из группы, состоящей из (C₁₋₃алкилокси)C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено; (C₃₋₇циклоалкил)-C₁₋₃алкила;

R² выбран из группы, состоящей из галогено; C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено;

R³ выбран из группы, состоящей из незамещенного C₃₋₇циклоалкила; пиперазин-1-ила; тетрагидро-2H-пиран-4-ила; и пиридила, замещенного 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси; C₃₋₇циклоалкила и галогено;

A представляет собой CH;

X выбран из ковалентной связи; -O-; CH₂NH и -NH-; и

R⁴ выбран из водорода; фторо и хлоро;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Также предпочтительно изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимиче-

ски изомерным формам, где

R¹ выбран из группы, состоящей из CH₂CF₃; этоксиметила и циклопропилметила;

R² выбран из группы, состоящей из хлоро, метила и CF₃;

R³ выбран из группы, состоящей из 2-метил-пиридин-4-ила; 2,6-диметил-пиридин-3-ила; циклопропила; 2-циклопропил-пиридин-4-ила; 3-фторпиридин-4-ила и пиперазин-1-ила;

A представляет собой CH;

X выбран из ковалентной связи; -O- и -NH-; и

R⁴ выбран из водорода; фторо и хлоро;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Также предпочтительно изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

A представляет собой CH;

R¹ выбран из (C₁₋₃алкилокси)C₁₋₃алкила; моно-, ди- или тригалоген-C₁₋₃алкила; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₃алкила; 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метила и Het¹C₁₋₃алкила;

R² выбран из галогено; моно-, ди- или тригалогенC₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила и C₃₋₇циклоалкила;

R³ выбран из водорода; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; C₃₋₇циклоалкила, замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из гидроксила; незамещенного фенила; Het³ или пиридила, замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃алкила;

R⁴ выбран из водорода и галогено; и

X выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, C₁₋₃алкандиила, O, NH и O-CH₂;

где каждый Het¹ представляет собой пиперидинил, возможно замещенный 1 незамещенным фенилом; и

каждый Het³ представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, выбранный из пирролидинила; пиперидинила; пиперазинила; тетрагидропиранила и морфолинила; каждый из которых возможно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, моно-, ди- и тригалогенC₁₋₃алкила;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Также предпочтительно изобретение относится к соединениям формулы (I), включая любую стереохимически изомерную форму, где соединение выбрано из группы, состоящей из

8-хлор-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(циклопропилметил)-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;

8-хлор-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;

2-хлор-N-циклопропил-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]бензоламина;

8-хлор-7-[4-(2-метил-пиридин-4-илокси)-3-фтор-фенил]-3-(циклопропил-метил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;

8-хлор-7-[3-хлор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(этоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;

7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-3-(этоксиметил)-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;

7-[3-хлор-4-[(2-циклопропил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(3-фтор-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина и

7-(3-хлор-4-пиперазин-1-илфенил)-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

или их фармацевтически приемлемым солям.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения по изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Изобретение также относится к применению соединения по изобретению в качестве лекарственного средства.

Изобретение также относится к применению соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению в лечении или предупреждении расстройства центральной нервной системы, выбранного из группы тревожных расстройств, психотических расстройств, расстройств личности, расстройств, связанных с веществами, расстройств питания, расстройств настроения, мигрени, эпилепсии или судорожных расстройств, детских расстройств, когнитивных расстройств, нейродегенерации, нейротоксичности и ишемии. Предпочтительно расстройство центральной нервной системы выбрано из

тревоги, шизофрении, мигрени, депрессии, эпилепсии, поведенческих и психологических симптомов деменции, большого депрессивного расстройства, депрессии, устойчивой к лечению, биполярной депрессии, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, биполярной мании, злоупотребления веществами и смешанной тревоги и депрессии.

Изобретение также относится к применению соединения по изобретению в комбинации с ортостерическим агонистом mGluR2 в лечении или предупреждении любого указанного выше расстройства.

Изобретение также относится к способу получения фармацевтической композиции по изобретению, отличающемуся тем, что фармацевтически приемлемый носитель равномерно смешан с терапевтически эффективным количеством соединения по изобретению.

Изобретение также относится к фармацевтической комбинации, содержащей

(а) соединение по изобретению и

(б) ортостерический агонист mGluR2,

в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении или предупреждении состояния, при котором полезен нейромодуляторный эффект положительных аллостерических модуляторов mGluR2.

Изобретение также относится к способу лечения или предупреждения расстройства центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, психотических расстройств, расстройств личности, расстройств, связанных с веществами, расстройств питания, расстройств настроения, мигрени, эпилепсии или судорожных расстройств, детских расстройств, когнитивных расстройств, нейродегенерации, нейротоксичности и ишемии, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по изобретению или фармацевтической композиции по изобретению.

Названия соединений по настоящему изобретению были составлены в соответствии с правилами номенклатуры, принятыми Химической реферативной службой (the Chemical Abstracts Service (CAS)), с использованием программного обеспечения Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name продукт version 10.01; Build 15494, 1 декабря 2006 г.). В случае таутомерных форм было составлено название изображенной таутомерной формы данной структуры. Однако следует понимать, что другая, неизображенная таутомерная форма также включена в объем настоящего изобретения.

Определения

Термин "галоген" или "галогено", используемый в данном описании отдельно или как часть другой группы, относится к фтору, хлору, бромю или йоду, причем фтор или хлор являются предпочтительными.

Термин "C₁₋₃алкил" или "C₁₋₆алкил", используемый в данном описании отдельно или как часть другой группы, если не указано иное, относится к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему, если не указано иное, от 1 до 3 или от 1 до 6 атомов углерода, который присоединен к остальной молекуле простой связью, такому как метил, этил, пропил, бутил, 1-пентил, 1-метилэтил, 1,1-диметилэтил, 2-метилпропил, 3-метилбутил и 1-гексил.

Термин "C₁₋₃алкандиил", используемый в данном описании отдельно или как часть другой группы, если не указано иное, относится к двухвалентному прямымцепочечному насыщенному углеводородному радикалу, имеющему от 1 до 3 атомов углерода, такому как, например, метилен; 1,2-этандиил; 1,3-пропандиил; и его разветвленные изомеры.

Термин "C₃₋₇циклоалкил", используемый в данном описании отдельно или как часть другой группы, если не указано иное, является обобщенным обозначением циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила и циклогептила.

Термин "C₃₋₇циклоалкилC₁₋₃алкил", используемый в данном описании отдельно или как часть другой группы, означает насыщенный циклический углеводородный радикал, имеющий от 3 до 7 атомов углерода, связанных посредством насыщенного углеводородного радикала с прямой цепью, имеющего от 1 до 3 атомов углерода, такой как циклопропилметил, циклопропилэтил, циклобутилметил и тому подобное.

Термин "моно-, ди- или тригалогенC₁₋₃алкил", используемый в данном описании отдельно или как часть другой группы, означает алкильную группу, как она определена выше, замещенную 1, 2 или 3 атомами галогена, такую как фторметил; дифторметил; трифторметил; 2,2,2-трифторэтил; 1,1-дифторэтил; 3,3,3-трифторпропил. Предпочтительными примерами этих групп являются трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил и 1,1-дифторэтил.

Термин "C₁₋₃алкил, замещенный одним или более независимо выбранными заместителями галогено", используемый в данном описании отдельно или как часть другой группы, означает алкильную группу, как она определена выше, замещенную 1,2,3 или более атомами галогена, такую как фторметил; дифторметил; трифторметил; 2,2,2-трифторэтил; 1,1-дифторэтил; 3,3,3-трифторпропил. Предпочтительными примерами этих групп являются трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил и 1,1-дифторэтил.

Всякий раз, когда в настоящем изобретении используется термин "замещенный", он означает, если иное не указано или не ясно из контекста, что один или более атомов водорода, предпочтительно от 1 до 3 атомов водорода, более предпочтительно от 1 до 2 атомов водорода, более предпочтительно 1 атом

водорода, на атоме или радикале, указанном в выражении с использованием слова "замещенный", заменены выбранными из указанной группы, при условии, что не превышена нормальная валентность и что замещение приводит к химически стабильному соединению, т.е. соединению, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с полезной степенью чистоты и изготовление в виде препарата терапевтического агента.

Заместители, подпадающие под термины Het^1 или Het^3 , могут быть присоединены к остальной части молекулы формулы (I) через любой доступный кольцевой атом углерода или гетероатом подходящим образом, если не указано иное. Так, например, когда заместитель Het^1 представляет собой морфолинил, тогда он может представлять собой 2-морфолинил, 3-морфолинил или 4-морфолинил. Предпочтительными заместителями Het^1 и Het^3 являются заместители, связанные с остальной частью молекулы через атом азота.

Когда X определен как $\text{CH}_2\text{-O}$, $\text{CH}_2\text{-NH}$ или HN-CH_2 , связи следует читать от R^3 к фенильному или пиридинильному кольцу, так что, когда X определен как $\text{CH}_2\text{-NH}$, следует понимать, что метилен связан с R^3 , а NH связан с фенильным или пиридинильным кольцом.

Очевидно, что некоторые соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли присоединения и их сольваты могут содержать один или более чем один центр хиральности и существовать в виде стереоизомерных форм.

Термин "стереоизомерные формы" при использовании здесь выше означает все возможные изомерные формы, которые могут иметь соединения формулы (I). Если не упомянуто или не указано иное, химическое обозначение соединений означает смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, где указанные смеси содержат все диастереомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры. Более конкретно, стереогенные центры могут иметь R- или S-конфигурацию; заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь либо цис-, либо транс-конфигурацию. Соединения, содержащие двойные связи, могут иметь E- или Z-стереохимию при указанной двойной связи. Стереоизомерные формы соединений формулы (I) входят в объем данного изобретения.

Когда указана конкретная стереоизомерная форма, это означает, что указанная форма, по существу, не содержит, т.е. ассоциирована менее чем с 50%, предпочтительно менее чем с 20%, более предпочтительно менее чем 10%, еще более предпочтительно менее чем 5%, в частности менее чем 2% и наиболее предпочтительно менее чем с 1% других изомеров. Таким образом, когда соединение формулы (I), например, указано как (R), это означает, что это соединение, по существу, не содержит (S)-изомер.

Согласно правилам номенклатуры CAS, когда в соединении присутствуют два стереогенных центра известной абсолютной конфигурации, дескриптор R или S присваивается (на основании правила последовательности Кана-Инголда-Прелога) хиральному центру с наименьшим номером, центру отсчета. Конфигурации второго стереогенного центра указывают, используя относительные дескрипторы $[\text{R}^*, \text{R}^*]$ или $[\text{R}^*, \text{S}^*]$, где R^* всегда указывается как центр отсчета и $[\text{R}^*, \text{R}^*]$ указывает центры с такой же хиральностью и $[\text{R}^*, \text{S}^*]$ указывает центры с другой хиральностью. Например, если в соединении хиральный центр с наименьшим номером имеет S-конфигурацию, а второй центр имеет R-конфигурацию, стереодескриптор будет указан как S- $[\text{R}^*, \text{S}^*]$.

Предпочтительные аспекты соединений по данному изобретению изложены ниже.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из этоксиметила; CH_2CF_3 ; незамещенного циклобутила; циклопропилметила; циклопропилэтила; 4-фенилпиперидинилметила и 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метила;

R^2 выбран из группы, состоящей из хлоро, метила, циклопропила и CF_3 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода; пропан-2-ила; циклопропила; циклогексила, замещенного гидроксилом; циклогексила, замещенного гидроксилом и циклопропилом; незамещенного фенила; пирролидинила, замещенного 1 или 2 радикалами фтора; незамещенного тетрагидропиранила; незамещенного морфолинила; незамещенного пиперидинила; пиперидинила, замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из группы, состоящей из метила, гидроксила и CF_3 ; пиперазинила; пиперазинила, замещенного 1 радикалом метил; пиридила, замещенного 1 заместителем, выбранным из фтора, этила, циклопропила и метокси; и пиридила, замещенного 1 или 2 радикалами метил;

R^4 выбран из водорода, фтора или хлоро; и

X выбран из ковалентной связи; CH_2 ; -O-; CH_2O ; CH_2NH или NH;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) и его стереохимически изомерным формам, где

A представляет собой CH или N;

R^1 выбран из группы, состоящей из CH_2CF_3 ; этоксиметила; циклобутила; циклопропилметила; циклопропилэтила; 4-фенилпиперидинилметила и 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метила;

R^2 выбран из группы, состоящей из хлоро, метила, циклопропила и CF_3 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода; пропан-2-ила; циклопропила; 4-гидроксициклогексила; 4-гидрокси-4-циклопропил-циклогексила; фенила; 3,3-дифторпирролидин-1-ила; пиперидин-1-ила; 4-метил-4-гидрокси-пиперидин-1-ила; пиперазина; 4-метилпиперазина; тетрагидро-2Н-пиран-4-ила; морфолин-4-ила; 4-трифторметил-пиперидин-1-ила; 2-метил-пиридин-4-ила; 2-этил-пиридин-4-ила; 2-циклопропил-пиридин-4-ила; 2-метил-пиридин-5-ила; 2-метокси-пиридин-5-ила; 3-фтор-пиридин-4-ила; 2,6-диметил-пиридин-4-ила и 2,6-диметил-пиридин-3-ила;

и R^4 и X такие, как определено выше;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

A представляет собой CH или N;

R^1 выбран из группы, состоящей из CH_2CF_3 ; этоксиметила; циклопропилметила и циклопропилэтила;

R^2 выбран из группы, состоящей из хлоро, метила, циклопропила и CF_3 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из пропан-2-ила; циклопропила; 4-гидрокси-4-циклопропил-циклогексила; 3,3-дифторпирролидин-1-ила; пиперидин-1-ила; 4-метил-4-гидрокси-пиперидин-1-ила; пиперазина; 4-метилпиперазина; тетрагидро-2Н-пиран-4-ила; морфолин-4-ила; 2-метил-пиридин-4-ила; 2-этил-пиридин-4-ила; 2-циклопропил-пиридин-4-ила; 2-метил-пиридин-5-ила; 2-метокси-пиридин-5-ила; 3-фтор-пиридин-4-ила; 2,6-диметил-пиридин-4-ила и 2,6-диметил-пиридин-3-ила;

и R^4 и X такие, как определено выше;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из CH_2CF_3 ; этоксиметила и циклопропилметила;

R^2 выбран из группы, состоящей из хлоро, метила и CF_3 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из 2-метил-пиридин-4-ила; 2,6-диметил-пиридин-3-ила; циклопропила; 2-этил-пиридин-4-ила; 2-метокси-пиридин-5-ила; 2-циклопропил-пиридин-4-ила; 3-фторпиридин-4-ила; тетрагидро-2Н-пиран-4-ила и пиперазин-1-ила;

A представляет собой CH;

X выбран из ковалентной связи; -O-; CH_2NH и -NH-; и

R^4 выбран из водорода; фторо и хлоро;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

R^1 выбран из группы, состоящей из $(C_{1-3} \text{ алкилокси})C_{1-3} \text{ алкила}$; $C_{1-3} \text{ алкила}$, замещенного 1-3 заместителями галогено; $(C_{3-7} \text{ циклоалкил})C_{1-3} \text{ алкила}$;

R^2 выбран из группы, состоящей из галогено; $C_{1-3} \text{ алкила}$; $C_{1-3} \text{ алкила}$, замещенного 1-3 заместителями галогено;

R^3 выбран из группы, состоящей из незамещенного $C_{3-7} \text{ циклоалкила}$; пиперазин-1-ила; и пиридила, замещенного 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из $C_{1-3} \text{ алкила}$, $C_{3-7} \text{ циклоалкила}$ и галогено;

A представляет собой CH;

X выбран из ковалентной связи; -O- и -NH-;

R^4 выбран из водорода; фторо и хлоро;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереоизомерным формам, где

A представляет собой CH;

R^1 выбран из $(C_{1-3} \text{ алкилокси})C_{1-3} \text{ алкила}$; моно-, ди- или тригалоген- $C_{1-3} \text{ алкила}$; незамещенного $C_{3-7} \text{ циклоалкила}$; $(C_{3-7} \text{ циклоалкил})C_{1-3} \text{ алкила}$; 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метила и $Net_1C_{1-3} \text{ алкила}$;

R^2 выбран из галогено; моно-, ди- или тригалоген- $C_{1-3} \text{ алкила}$; $C_{1-3} \text{ алкила}$ и $C_{3-7} \text{ циклоалкила}$;

R^3 выбран из водорода; незамещенного $C_{3-7} \text{ циклоалкила}$; $C_{3-7} \text{ циклоалкила}$, замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из гидроксила; незамещенного фенила; Net^3 ; незамещенного пиридила; пиридила, замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из $C_{1-3} \text{ алкила}$;

R^4 выбран из водорода или галогено; и

X выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, $C_{1-3} \text{ алкандиила}$, O, NH и CH_2-O ;

где каждый Net^1 представляет собой пиперидинил, возможно замещенный незамещенным фенилом;

и

каждый Net^3 представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, выбранный из пирролидинила; пиперидинила; пиперазина; тетрагидропиридила и морфолинила; каждый из которых возможно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C_{1-6}

алкила, моно-, ди- и тригалогенC₁₋₃алкила;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

R¹ выбран из моно-, ди- и тригалогенC₁₋₃алкила; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; (C₃₋₇ циклоалкил)C₁₋₃алкила; 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метила и Het¹C₁₋₃алкила;

R² выбран из галогено и тригалогенC₁₋₃алкила;

R³ выбран из водорода; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; C₃₋₇циклоалкила, замещенного 1 или 2 заместителями гидроксила;

незамещенного фенила; Het³; незамещенного пиридила и пиридила, замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃алкила;

R⁴ представляет собой водород или галогено;

X выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, C₁₋₃алкандиила, O и NH;

и A, Het¹ и Het³ такие, как определено выше;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

R¹ выбран из метила; этила; пропила; н-бутила; 2-метилпропила; трет-бутила; трифторметила; CF₂CH₃; CH₂CF₃; незамещенного циклопропила; незамещенного циклобутила; циклопропилметила; циклобутилметила; 1-пиперидинилметила; 4-фенил-пиперидинилметила и 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метила;

R² выбран из фторо, хлоро и CF₃;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода; циклопропила; незамещенного циклогексила; циклогексила, замещенного гидроксилом; незамещенного фенила; незамещенного тетрагидропиридила; незамещенного морфолинила; незамещенного пиперидинила; пиперидинила, замещенного CF₃, и пиридила, замещенного 1 или 2 радикалами метил;

R⁴ выбран из водорода, фторо и хлоро;

X выбран из ковалентной связи, CH₂, -O- и NH;

и A такой, как определено выше;

или их фармацевтически приемлемым солям.

В одном воплощении изобретение относится к соединениям формулы (I) или их стереохимически изомерным формам, где

R¹ выбран из CH₂CF₃; циклобутила; циклопропилметила; 4-фенилпиперидинилметила и 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метила;

R² представляет собой хлор или CF₃; и

R³ выбран из группы, состоящей из водорода; циклопропила; 4-гидрокси-циклогексила; фенила; тетрагидропиран-4-ила; морфолин-4-ила; 4-трифторметил-пиперидин-1-ила; 2-метил-пиридин-4-ила и 2,6-диметил-пиридин-3-ила;

и A, X и R⁴ такие, как определено выше;

или их фармацевтически приемлемым солям.

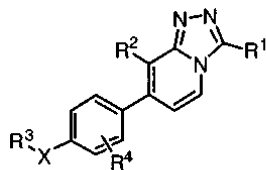
В другом воплощении изобретение относится к соединениям в соответствии с любыми другими воплощениями, где R³ представляет собой циклопропил.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям в соответствии с любыми другими воплощениями, где R³ представляет собой пиридил, замещенный 1 заместителем, выбранным из фтора, этила, циклопропила и метокси.

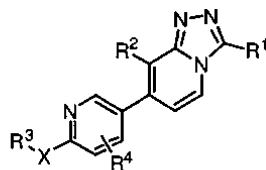
В другом воплощении изобретение относится к соединениям в соответствии с любыми другими воплощениями, где R³ представляет собой пиридил, замещенный 1 или 2 радикалами метил.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям в соответствии с любыми другими воплощениями, где R³ представляет собой пиперазинил.

В частности, изобретение относится к соединению общей формулы (Ia) или соединению общей формулы (Ib), где A представляет собой CH или N, соответственно, и остальные переменные такие, как определено выше

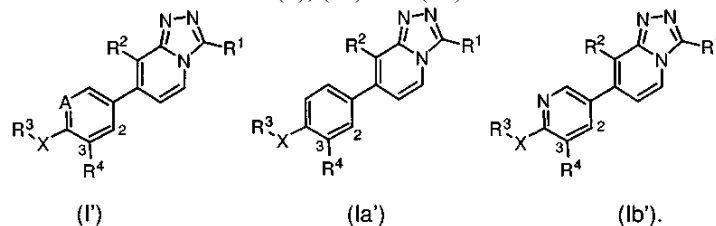


(Ia)



(Ib).

В частности, изобретение относится к соединению общей формулы (I), или соединению общей формулы (Ia) или (Ib), как определено выше, где R⁴ присоединен по положению 3 фенильного или пиридинного кольца, обозначенным ниже как (I'), (Ia') или (Ib') соответственно



Конкретные предпочтительные соединения могут быть выбраны из следующей группы:

- 8-хлор-7-(4-феноксифенил)-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-3-(циклопропилметил)-7-(4-феноксифенил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-3-циклобутил-7-(4-феноксифенил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-3-(циклопропилметил)-7-[4-(4-морфолинил)фенил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-3-(циклопропилметил)-7-[4-[4-(трифторметил)-1-пиперидинил]метил]фенил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-3-(циклопропилметил)-7-[4-(4-морфолинилметил)фенил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- транс-4-[[2-хлор-4-[8-хлор-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]амино]циклогексанол;
- цис-4-[[2-хлор-4-[8-хлор-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]амино]циклогексанол;
- N-[2-хлор-4-[8-хлор-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;
- 8-хлор-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-7-[3-хлор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси]фенил]-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 8-хлор-7-[3-хлор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси]фенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 3-(циклопропилметил)-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 3-(циклопропилметил)-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- N-[2-хлор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;
- 7-[3-хлор-4-(4-морфолинил)фенил]-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- транс-4-[[2-хлор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]амино]циклогексанол;
- цис-4-[2-хлор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенокси]циклогексанол;
- транс-4-[2-хлор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенокси]циклогексанол;
- 7-[3-хлор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси]фенил]-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 4-[8-хлор-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-циклопропил-2-фторбензоламин;
- 2-хлор-4-[8-хлор-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-циклопропилбензоламин;
- цис-4-[2-хлор-4-[8-хлор-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенокси]циклогексанол;
- транс-4-[2-хлор-4-[8-хлор-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенокси]циклогексанол;
- 8-хлор-7-фенил-3-[(4-фенил-1-пиперидинил)метил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;
- 4-[(8-хлор-7-фенил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-3-ил]метил]-2,3,4,5-тетрагидро-1,4-бензоксазепин;
- транс-4-[[2-хлор-4-[8-хлор-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]амино]циклогексанол;
- N-[2-хлор-4-[8-хлор-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]тетрагидро-

динметанамин;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

7-[3-хлор-4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]фенил]-3-(циклопропилметил)-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

8-циклопропил-3-(циклопропилметил)-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(3-фтор-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(3,3-дифтор-1-пирролидинил)метил]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(3,3-дифтор-1-пирролидинил)метил]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин HCl;

7-[3-хлор-4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]фенил]-3-(этоксиметил)-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

5-[8-хлор-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-(1-метилэтил)-2-пиридин-амин;

8-хлор-3-(циклопропилметил)-7-[6-(4-морфолинил)-3-пиридинил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[6-(4-морфолинил)-3-пиридинил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

8-хлор-3-(циклопропилметил)-7-[6-(1-пиперидинил)-3-пиридинил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[6-(1-пиперидинил)-3-пиридинил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

7-[3-хлор-4-(морфолин-4-илметил)фенил]-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

1-{2-хлор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]бензил}-4-метилпиперидин-4-ол;

7-(3-хлор-4-пиперазин-1-илфенил)-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

N-{2-хлор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]бензил}тетрагидро-2Н-пиран-4-амин;

7-{3-хлор-4-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]фенил}-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

7-[3-хлор-4-(пиперазин-1-илметил)фенил]-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

2-фтор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-[(6-метоксипиридин-3-ил)метил]анилин;

2-фтор-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]-N-[(6-метилпиридин-3-ил)метил]анилин;

3-циклопропилметил-7-[3-фтор-4-(6-метокси-пиридин-3-илметокси)фенил]-8-трифторметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

3-циклопропилметил-7-[3-фтор-4-(6-метокси-пиридин-3-илметокси)фенил]-8-трифторметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин и

7-(3-хлор-4-(4'-метил)пиперазин-1-илфенил)-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

и их стереоизомерных форм и солей присоединения кислоты.

В одном воплощении соединение формулы (I) выбрано из следующей группы:

8-хлор-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

8-хлор-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

8-хлор-7-[3-хлор-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси]фенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

8-хлор-7-[4-(2,6-диметил-пиридин-3-илокси)-3-фтор-фенил]-3-(циклопропил-метил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

8-хлор-7-[4-(2-метил-пиридин-4-илокси)-3-фтор-фенил]-3-(циклопропил-метил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

N-[2-хлор-4-[8-хлор-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]тетрагидро-

2Н-пиран-4-амин;

2-хлор-N-циклопропил-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]бензоламин;

8-хлор-7-[3-хлор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(этоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-3-(этоксиметил)-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(2-циклопропил-4-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

8-хлор-3-(циклопропилметил)-7-[4-[(2-этил-4-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

7-[3-хлор-4-[(2-циклопропил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин;

N-[4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]фенил]-6-метокси-3-пиридинметанамин;

3-(циклопропилметил)-7-[4-[(3-фтор-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин и

7-(3-хлор-4-пиперазин-1-илфенил)-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин;

и их стереоизомерных форм и солей присоединения кислоты.

Для терапевтического применения соли соединений формулы (I) представляют собой соли, в которых противоион является фармацевтически приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, в получении или очистке фармацевтически приемлемого соединения. Все соли, независимо от того, являются ли они фармацевтически приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и оснований, как упомянуто выше или ниже в данном описании, содержат терапевтически активные формы солей присоединения нетоксичных кислот и оснований, которые способны образовывать соединения формулы (I). Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть получены соответственно путем обработки основной формы такой подходящей кислотой. Подходящие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогеноводородные кислоты, например соляная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная и тому подобные кислоты; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксидуксусная, молочная, пировиноградная, щавелевая (т.е. этандиовая), малоновая, янтарная (т.е. бутандиовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и тому подобные кислоты. И наоборот, указанные солевые формы могут быть превращены путем обработки подходящим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I), содержащие кислотный протон, также могут быть превращены в их нетоксичные формы солей присоединения металлов или аминов путем обработки подходящими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие формы солей оснований включают, например, аммониевые соли, соли щелочных и щелочно-земельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и тому подобные, соли с органическими основаниями, например первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина, N-метил-D-глюкамина, гидрабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и тому подобное. И наоборот, солевая форма может быть превращена посредством обработки кислотой в свободную кислотную форму.

Термин "сольват" включает формы присоединения растворителя, а также их соли, которые способны образовывать соединения формулы (I). Примерами таких форм присоединения растворителя являются, например, гидраты, алкоголяты и тому подобное.

В рамках данной заявки элемент, в частности, когда он упоминается в отношении соединения формулы (I), содержит все изотопы и изотопные смеси этого элемента, либо встречающиеся в природе, либо синтетически полученные, либо с естественной распространенностью, либо в изотопно обогащенной форме. Меченые радиоактивными изотопами соединения формулы (I) могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Предпочтительно радиоактивный изотоп выбран из группы ^3H , ^{11}C и ^{18}F .

Получение

Соединения по изобретению обычно могут быть получены с помощью последовательности стадий, каждая из которых известна специалисту. В частности, соединения могут быть получены согласно сле-

дующим способам синтеза.

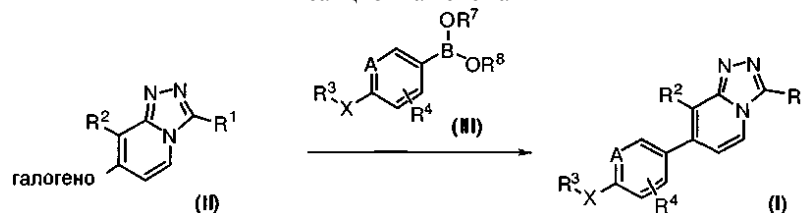
Соединения формулы (I) могут быть синтезированы в форме рацемических смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга с помощью процедур разделения, известных из уровня техники. Рацемические соединения формулы (I) могут быть превращены в соответствующие формы диастереомерных солей путем взаимодействия с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, посредством селективной или фракционной кристаллизации и энантиомеры высвобождают из них щелочью. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также могут быть получены из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм подходящих исходных веществ, при условии, что реакция протекает стереоспецифически.

А. Получение конечных соединений

Экспериментальная процедура 1

Конечное соединение формулы (I) может быть получено посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в соответствии с реакционной схемой (1), взаимодействия, которое осуществляют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, 1,4-диоксан или в смесях инертных растворителей, такой как, например, 1,4-диоксан/DMF(диметилформамид), в присутствии подходящего основания, такого как, например, водный NaHCO_3 или Na_2CO_3 , катализатора на основе Pd-комплекса, такого как, например, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в условиях нагревания, таких как, например, нагревание реакционной смеси при 150°C при помощи микроволнового излучения, например, в течение 10 мин. На реакционной схеме (1) все переменные определены, как в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бром или йодо. R^7 и R^8 могут представлять собой водород или алкил, или могут быть взяты вместе с образованием, например, двухвалентного радикала формулы $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$.

Реакционная схема 1

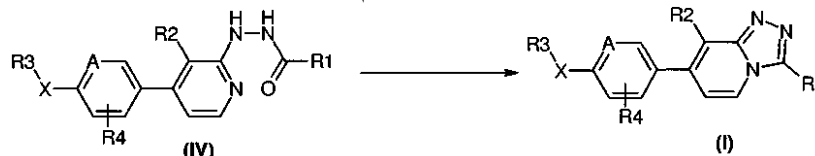


Экспериментальная процедура 2

Конечные соединения формулы (I) можно получать с помощью процедур, известных из уровня техники, посредством циклизации промежуточного соединения формулы (II) в присутствии галогенирующего агента, такого как, например, оксихлорид фосфора(V) (POCl_3) или смесь трихлорацетонитрил-трифенилфосфин, в подходящем растворителе, таком как, например, 1,2-дихлорэтан или ацетонитрил, перемешивая при микроволновом облучении в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, такого как, например, 50 мин, при температуре от 140 до 200°C .

Альтернативно, конечные соединения формулы (I) могут быть получены путем нагревания промежуточного соединения формулы (IV) в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, такого как, например, 1 ч при температуре 140 - 200°C . В реакционной схеме (2) все переменные являются такими, как определено в формуле (I).

Реакционная схема 2

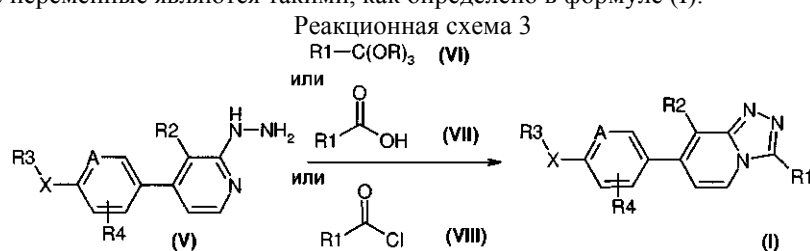


Экспериментальная процедура 3

Конечные соединения формулы (I) могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники, по аналогии с синтезом, описанным в J. Org. Chem., 1966, 31, 251, или J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1019, посредством циклизации промежуточного соединения формулы (V) в подходящих условиях в присутствии подходящего сложного ортоэфира формулы (VI), где R представляет собой подходящий заместитель, такой как, например, метильная группа, согласно реакционной схеме (3). Реакция может быть осуществлена в подходящем растворителе, таком как, например, ксилол. Обычно, смесь можно перемешивать в течение периода времени от 1 до 48 ч при температуре от 100 до 200°C . В реакционной схеме (3) все переменные являются такими, как определено в формуле (I).

Альтернативно, конечные соединения формулы (I) могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники, по аналогии с синтезом, описанным в Tetrahedron Letters, 2007, 48, 2237-2240, путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (VI) с карбоновыми кислотами формулы (VII) или эквивалентами кислоты, такими как галогенангидриды формулы (VIII), с получением

конечных соединений формулы (I). Реакцию можно осуществлять с использованием галогенирующего агента, такого как, например, смесь трихлорацетонитрил-трифенилфосфин, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, 1,2-дихлорэтан, перемешивая при температуре от 100 до 200°C в течение периода времени от 1 до 48 ч или при микроволновом облучении в течение 20 мин. В реакционной схеме (3) все переменные являются такими, как определено в формуле (I).



Экспериментальная процедура 4

Конечные соединения формулы (I), где R¹ представляет собой заместитель Het¹-C₁алкил или 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метил, как определено выше, где Het¹ связан через атом азота, названные в данном описании (I-a), могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники, путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (IX) в стандартных условиях Манниха с промежуточным соединением формулы (X). Реакцию можно осуществлять в присутствии формальдегида с подходящим растворителем, таким как, например, уксусная кислота, перемешивая при подходящей температуре, например 80°C, в течение периода времени, который обеспечивает завершение реакции, например 16 ч. В реакционной схеме (4) все переменные являются такими, как определено в формуле (I).



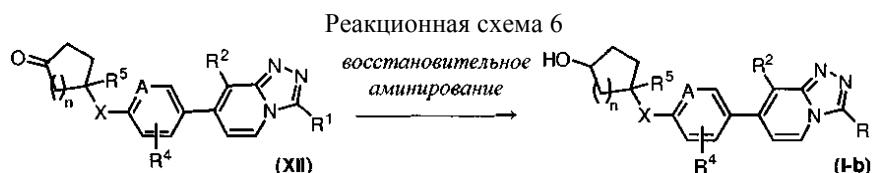
Экспериментальная процедура 5

Альтернативно, конечные соединения формулы (I), где R¹ представляет собой заместитель Het¹-C₁алкил или 4-(2,3,4,5-тетрагидро-бензо[f][1,4]оксазепин)метил, как определено выше, где Het¹ связан через атом азота, названные в данном описании (I-a), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (X) с промежуточным соединением формулы (XI) в условиях восстановительного аминирования, которые известны специалистам в данной области. Это проиллюстрировано на реакционной схеме (5), где все переменные являются такими, как определено в формуле (I). Реакция может быть осуществлена, например, в присутствии триацетоксиборгидрида в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, DCE, при подходящей температуре, обычно при к.т., в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции.



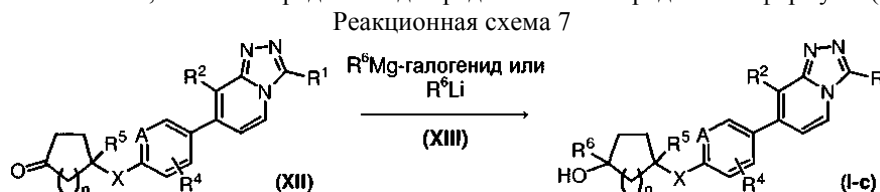
Экспериментальная процедура 6

Конечные соединения формулы (I), где R³ представляет собой циклический радикал, названные в данном описании (I-b), могут быть получены посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XII) в восстанавливающих условиях, которые известны специалистам в данной области. Реакция показана на реакционной схеме (6), где все заместители определены, как в формуле (I). Взаимодействие можно проводить в присутствии, например, боргидрида натрия в подходящем растворителе, таком как, например, метанол. Взаимодействие может быть осуществлено при подходящей температуре, обычно комнатной температуре, в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции. R³ и n такие, как они определены для радикала R³ в определении формулы (a).



Экспериментальная процедура 7

Конечные соединения формулы (I), где R^3 представляет собой циклический радикал, называемое в данном описании (I-e), могут быть получены известными в данной области способами, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XII) с промежуточным соединением формулы (XIII) в соответствии с реакционной схемой (7). Реакцию можно проводить в инертном растворителе, таком как, например, THF (тетрагидрофуран), диэтиловый эфир или диоксан. Обычно смесь можно перемешивать в течение 1-48 ч при температуре 0-100°C. В реакционной схеме (7) все переменные определены как в формуле (I). R^5 и n такие, как они определены для радикала R^3 в определении формулы (a).



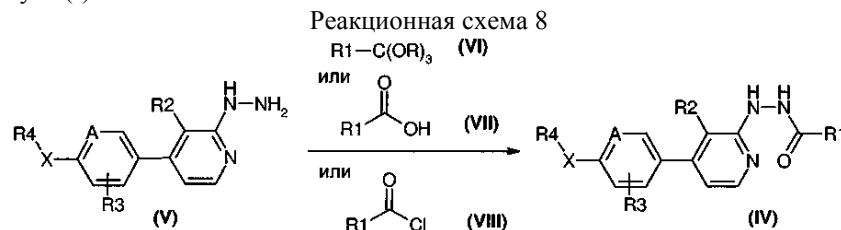
Преращения разных функциональных групп, присутствующих в конечных соединениях, в другие функциональные группы формулы (I), могут быть осуществлены способами синтеза, хорошо известными специалисту в данной области техники. Например, соединения формулы (I), которые содержат карбаматную функциональную группу в своей структуре, могут быть гидролизованы следующими способами, известными специалисту в данной области техники, с получением конечных соединений формулы (I), содержащих амина.

В. Получение промежуточных соединений

Экспериментальная процедура 8

Промежуточные соединения формулы (IV) могут быть получены известными способами, по аналогии с описанными в J. Org. Chem., 1966, 31, 251, или J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1019, путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (V) в подходящих условиях в присутствии подходящего сложного ортоэфира формулы (VI), где R представляет собой подходящую группу, например метил, в соответствии с реакционной схемой (8). Реакцию можно проводить в подходящем растворителе, таком как, например, ксилол. Обычно смесь можно перемешивать в течение 1-48 ч при температуре 100-200°C. В реакционной схеме (8) все переменные определены, как в формуле (I).

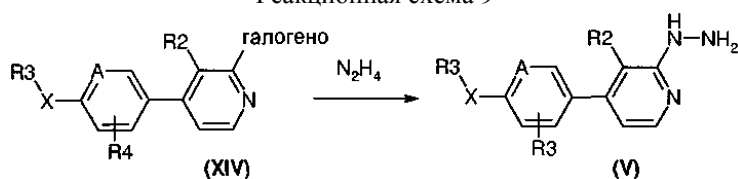
Альтернативно, конечные соединения формулы (IV) могут быть получены известными в данной области способами по аналогии с синтезом, описанным в Tetrahedron Lett., 2007, 48, 2237-2240, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (V) с карбоновой кислотой формулы (VII) или эквивалентами кислоты, такими как галогенангидриды формулы (VIII), с получением конечных соединений формулы (IV). Реакцию можно проводить, используя галогенирующий агент, такой как, например, смесь трихлорэтанонитрил-трифенилфосфин, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, 1,2-дихлорэтан, и перемешивании при температуре 100-200°C в течение 1-48 ч, или при помощи микроволнового излучения в течение 20 мин. В реакционной схеме (8) все переменные определены, как в формуле (I).



Экспериментальная процедура 9

Промежуточные соединения формулы (V) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XIV) с гидразином согласно реакционной схеме (9), взаимодействия, которое осуществляют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, этанол или THF, в термических условиях, таких как, например, нагревание реакционной смеси, например, при 160°C при микроволновом облучении в течение 20 мин или классическое термическое нагревание при 90°C в течение 16 ч. В реакционной схеме (9) все переменные являются такими, как определено в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бром или йодо.

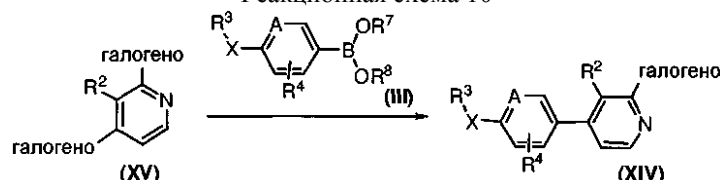
Реакционная схема 9



Экспериментальная процедура 10

Промежуточные соединения формулы (XIV) могут быть получены посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XV) с соединением формулы (III) в соответствии с реакционной схемой (10). Все переменные определены, как в формуле (I); галогено представляет собой хлоро, бром или йодо, и R⁷ и R⁸ такие, как они определены в экспериментальной процедуре 1.

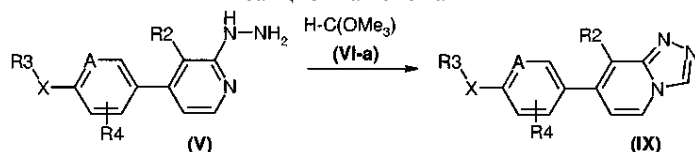
Реакционная схема 10



Экспериментальная процедура 11

Промежуточные соединения формулы (IX) могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники, по аналогии с синтезом, описанным в J. Org. Chem., 1966, 31, 251, или J. Heterocyclic Chem., 1970, 7, 1019, посредством циклизации промежуточного соединения формулы (V) в подходящих условиях в присутствии подходящего сложного ортоэфира формулы (VI), где R¹ представляет собой водород, и R представляет собой подходящую группу, такую как метил, например метилортоформиат (VI-a), согласно реакционной схеме (11). Реакция может быть осуществлена без растворителя или в подходящем растворителе, таком как, например, ксилол. Обычно смесь можно перемешивать в течение периода времени от 1 до 48 ч при температуре 100-200°C. В реакционной схеме (11) все переменные являются такими, как определено в формуле (I).

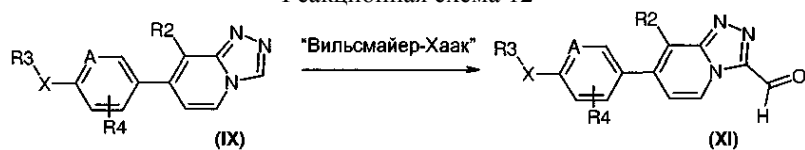
Реакционная схема 11



Экспериментальная процедура 12

Промежуточные соединения формулы (XI) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (IX) в стандартных условиях реакции Вильсмайера-Хаака (Vilsmeier-Haack), таких как, например, DMF и оксихлорид фосфора(V) (POCl₃), при температуре от к.т. до 140°C при классическом термическом нагревании или при микроволновом облучении в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, такого как, например, 1 ч. В реакционной схеме (12) все переменные являются такими, как определено в формуле (I).

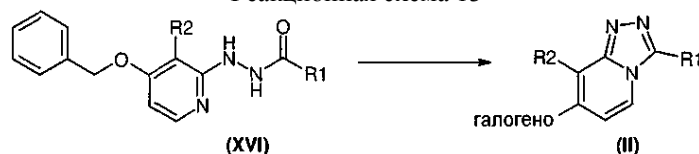
Реакционная схема 12



Экспериментальная процедура 13

Промежуточные соединения формулы (II) можно получать с помощью процедур, известных из уровня техники, посредством циклизации промежуточного соединения формулы (XVI) в присутствии галогенирующего агента, такого как, например, оксихлорид фосфора(V) (POCl₃), в подходящем растворителе, таком как, например, 1,2-дихлорэтан, перемешивая при микроволновом облучении в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, например 5 мин при температуре 140-200°C. В реакционной схеме (13) все переменные являются такими, как определено в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бром или йодо.

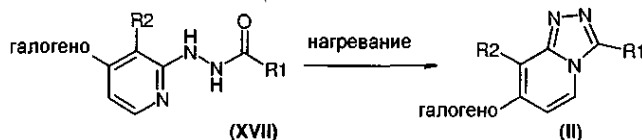
Реакционная схема 13



Экспериментальная процедура 14

Альтернативно, промежуточные соединения формулы (II) могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники, посредством циклизации промежуточного соединения формулы (XVII) при нагревании в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, например 1 ч при температуре 140-200°C. В реакционной схеме (14) все переменные являются такими, как определено в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бромо или йодо.

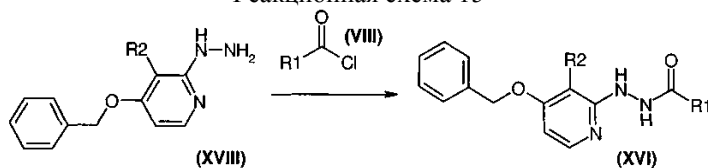
Реакционная схема 14



Экспериментальная процедура 15

Промежуточные соединения формулы (XVI) могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники, путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XVIII) с галогенангидридами формулы (VIII). Реакция может быть осуществлена с использованием инертного растворителя, такого как, например, DCM, в присутствии основания, такого как, например, TEA, например, при комнатной температуре в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, например 20 мин. В реакционной схеме (15) все переменные являются такими, как определено в формуле (I).

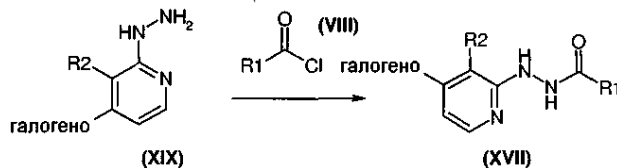
Реакционная схема 15



Экспериментальная процедура 16

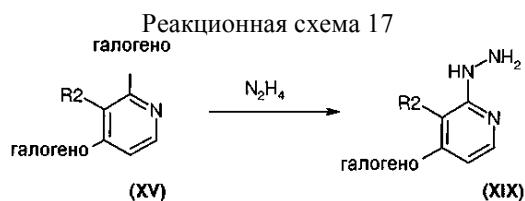
Промежуточные соединения формулы (XVII) могут быть получены с помощью процедур, известных из уровня техники, путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XIX) с галогенангидридами формулы (VIII). Реакция может быть осуществлена с использованием инертного растворителя, такого как, например, DCM, в присутствии основания, такого как, например, TEA, например при к.т. в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, например 20 мин. В реакционной схеме (16) все переменные являются такими, как определено в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бромо или йодо.

Реакционная схема 16



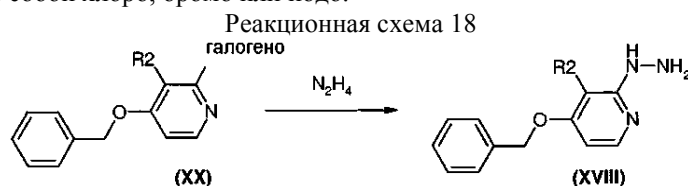
Экспериментальная процедура 17

Промежуточные соединения формулы (XIX) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XV) с гидразином согласно реакционной схеме (17), реакции, которую осуществляют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, этанол, THF или 1,4-диоксан, в термических условиях, таких как, например, нагревание реакционной смеси, например при 160°C при микроволновом облучении в течение 30 мин или классическое термическое нагревание при 70°C в течение 16 ч. В реакционной схеме (17) R² является таким, как определено в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бромо или йодо.



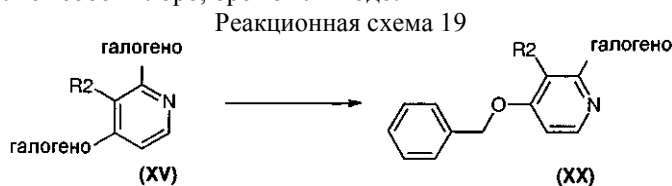
Экспериментальная процедура 18

Промежуточные соединения формулы (XVIII) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XX) с гидразином согласно реакционной схеме (18), реакции, которую осуществляют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, этанол, THF или 1,4-диоксан, в температурных условиях, таких как, например, нагревание реакционной смеси, например при 160°C при микроволновом облучении в течение 30 мин или классическое термическое нагревание при 70°C в течение 16 ч. В реакционной схеме (18) R² является таким, как определено в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бромо или йодо.



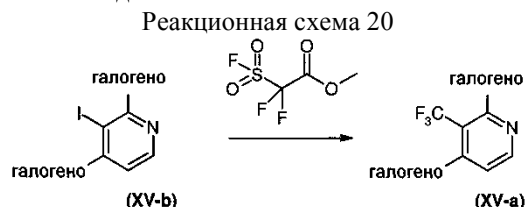
Экспериментальная процедура 19

Промежуточные соединения формулы (XX) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XV) с бензиловым спиртом согласно реакционной схеме (19), реакции, которую осуществляют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, N,N-диметилформамид, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, при комнатной температуре в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, такого как, например, 1 ч. В реакционной схеме (19) R² является таким, как определено в формуле (I), и галогено представляет собой хлоро, бромо или йодо.



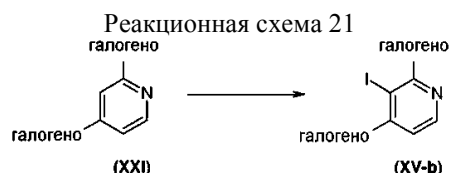
Экспериментальная процедура 20

Промежуточные соединения формулы (XV), где R² представляет собой трифторметил, названные в данном описании (XV-a), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XV), где R² представляет собой йод, названного в данном описании (XV-b), с подходящим трифторметилирующим агентом, таким как, например, метиловый эфир фторсульфонил(дифтор)уксусной кислоты, согласно реакционной схеме (28). Эту реакцию осуществляют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, N,N-диметилформамид, в присутствии подходящего агента сочетания, такого как, например, йодид меди, в термических условиях, таких как, например, нагревание реакционной смеси, например при 160°C при микроволновом облучении в течение 45 мин. В реакционной схеме (20) галогено представляет собой хлоро, бромо или йодо.



Экспериментальная процедура 21

Промежуточные соединения формулы (XV), где R² представляет собой йод, названные в данном описании (XV-b), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXI) с сильным основанием, таким как, например, n-бутиллитий, и дополнительной обработки йодирующим агентом, таким как, например, йод. Эту реакцию осуществляют в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, THF, при низкой температуре, такой как, например, -78°C, в течение периода времени, который обеспечивает завершение реакции, такого как, например, 2 ч. В реакционной схеме (21) галогено может представлять собой хлоро, бромо или йодо.

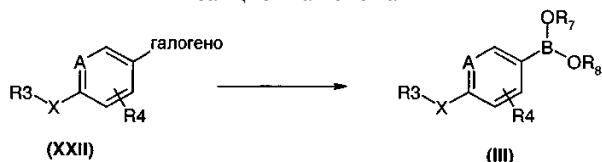


Экспериментальная процедура 22

Промежуточные соединения формулы (III) могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXII) с подходящим источником бора, таким как, например, бис(пинаколато)дибор в присутствии палладиевого катализатора, такого как, например, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладий(II)дихлорид, в инертном растворителе, таком как, например, DCM, в присутствии подходящей соли, такой как, например, ацетат калия, при умеренно высокой температуре, такой как, например, 110°C, в течение, например, 16 ч.

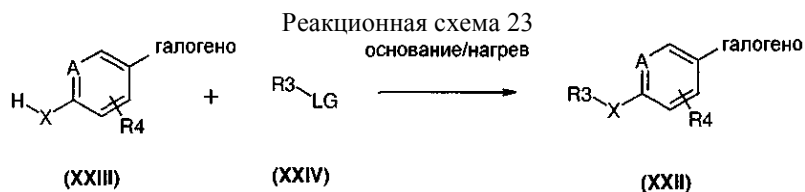
Кроме того, соединения формулы (III) могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, посредством обмена металл-галоген и последующего взаимодействия с соответствующим источником бора из соединений формулы (XXII). Таким образом, например, взаимодействие промежуточного соединения формулы (XXII) с органолитиевым соединением, таким как, например, *n*-бутиллитий, при умеренно низкой температурой, такой как, например, -40°C, в инертном растворителе, таком как, например, THF, с последующим взаимодействием с соответствующим источником бора, таким как, например, триметоксиборгидрид. В реакционной схеме (22) все переменные определены, как в формуле (I), и R⁷ и R⁸ такие, как они определены в экспериментальной процедуре 1.

Реакционная схема 22



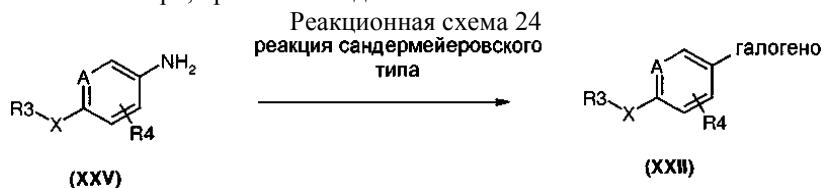
Экспериментальная процедура 23

Промежуточные соединения формулы (XXII), где X представляет собой O, N, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH, NH-CH₂, CHF или CF₂, могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXIV) с подходящим промежуточным соединением формулы (XXIII), в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, в инертном растворителе, таком как, например, диметилформамид, при умеренно высокой температуре, такой как, например, 180°C, либо при классическом или микроволновом нагревании, в течение подходящего периода времени, чтобы обеспечить завершение реакции. В реакционной схеме (23) все переменные определены, как в формуле (I), галогено может представлять собой хлоро, бромо или йодо, и LG представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген или нитро.



Экспериментальная процедура 24

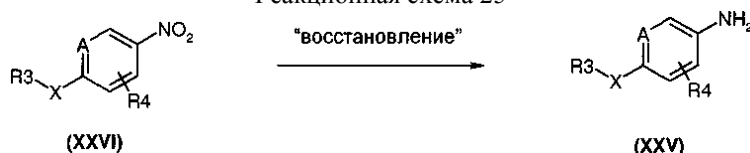
Кроме того, соединения формулы (XXII) могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, из промежуточного соединения формулы (XXV) посредством взаимодействия сандермейеровского типа. В реакционной схеме (24) все переменные определены, как в формуле (I), галогено может представлять собой хлоро, бромо или йодо.



Экспериментальная процедура 25

Промежуточные соединения формулы (XXV) могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, из промежуточного нитросоединения формулы (XXVI) через восстановление нитрогруппы до функциональной группы амина с помощью процедур, известных в данной области, таких как каталитическое гидрирование или применение хлорида олова(II) дигидрата в качестве восстановителя. В реакционной схеме (25) X представляет собой O, NH, S, SO, SO₂, C(OH)(CH₃), CH₂-O, O-CH₂, CH₂-NH, NH-CH₂, CHF и CF₂, а все другие переменные определены, как в формуле (I).

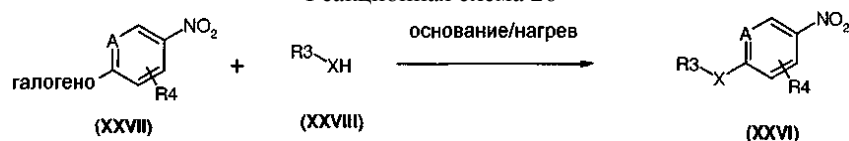
Реакционная схема 25



Экспериментальная процедура 26

Промежуточные соединения формулы (XXVI) могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXVII) с подходящим промежуточным соединением формулы (XXVIII), в присутствии подходящего основания, такого как, например, Cs_2CO_3 , в инертном растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, нагревания при подходящей температуре и в течение подходящего периода времени, который обеспечивает завершение реакции, или с традиционным нагреванием или при микроволновом облучении. В реакционной схеме (26) все переменные определены, как в формуле (I); и X представляет собой O, NH, S, SO, SO_2 , $\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3)$, $\text{CH}_2\text{-O}$, O-CH_2 , $\text{CH}_2\text{-NH}$, HN-CH_2 , CHF или CF_2 .

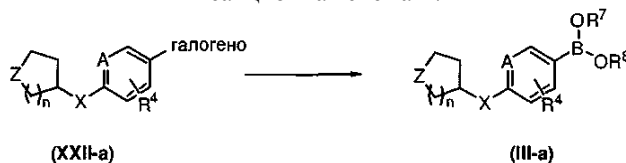
Реакционная схема 26



Экспериментальная процедура 27

Промежуточные соединения формулы (III), где R^3 представляет собой циклический радикал, называемые в данном описании (III-a), могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXII), где R^3 представляет собой циклический радикал, называемого в данном описании (XXII-a), с подходящим источником бора, как определено в экспериментальной процедуре (22). В реакционной схеме (27) все переменные определены, как в формуле (I).

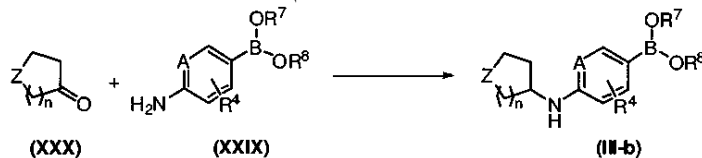
Реакционная схема 27



Экспериментальная процедура 28

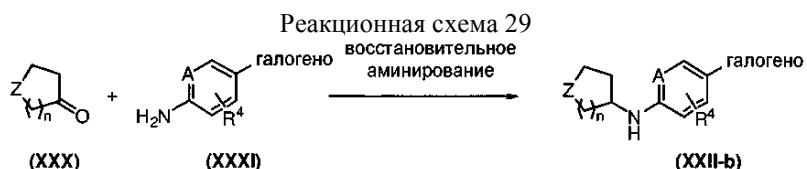
Кроме того, соединения формулы (III), где R^3 представляет собой циклический радикал, и X представляет собой NH, названные в данном описании (III-b), могут быть получены посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXIX) с циклическим кетонным производным формулы (XXX) в условиях восстановительного аминирования, которые известны специалистам в данной области, таких как, например, в присутствии триацетоксиборгидрида в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, 1,2-дихлорэтан, при подходящей температуре, обычно комнатной температуре, в течение подходящего периода времени, который позволяет завершить реакцию. В реакционной схеме (28) все переменные определены, как в формуле (III).

Реакционная схема 28



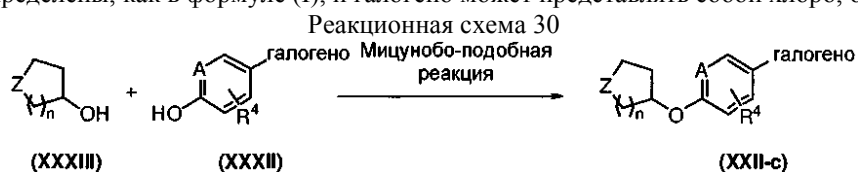
Экспериментальная процедура 29

Промежуточные соединения формулы (XXII), где R^3 представляет собой циклический радикал, и X представляет собой N, называемые в данном описании (XXII-b), могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXXI) с циклическим кетонным производным формулы (XXX), в условиях восстановительного аминирования, которые известны специалистам в данной области, например в присутствии триацетоксиборгидрида в подходящем реакционно-инертном растворителе, таком как, например, 1,2-дихлорэтан, при подходящей температуре, обычно комнатной температуре, в течение подходящего периода времени, который позволяет завершить реакцию. В реакционной схеме (29) все переменные определены, как в формуле (I), и галогено может представлять собой хлоро, бром или йодо.



Экспериментальная процедура 30

Промежуточные соединения формулы (XXII), где R^3 представляет собой циклический радикал, и X представляет собой O, называемые в данном описании (XXII-с), могут быть получены с помощью процедур, известных в данной области, посредством взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXXII) с циклическим спиртом формулы (XXXIII), в присутствии фосфина, такого как, например, трифенилфосфин, и подходящего агента сочетания для Мицунобу-подобных сочетаний, такого как, например, ди-трет-бутилазидкарбоксилат в инертном растворителе, таком как, например, DCM, при умеренно низкой температуре, такой как, например, 25°C, в течение, например, 2 ч. В реакционной схеме (30) все переменные определены, как в формуле (I), и галогено может представлять собой хлоро, бром или йодо.



Исходные вещества формул (VI), (VII), (VIII), (X), (XIII), (XXII), (XXIV), (XXVIII), (XXIX), (XXX), (XXXI), (XXXII) и (XXXIII) представляют собой соединения, которые либо имеются в продаже, либо могут быть получены в соответствии с традиционными реакционными процедурами, обычно известными специалистам в данной области.

Для получения HCl соли формы соединений можно использовать некоторые процедуры, известные специалистам в данной области. В типичной методике, например, свободное основание может быть растворено в DIPE или Et₂O и затем может быть добавлен по каплям 6 н. раствор HCl в 2-пропанол или 1 н. раствор HCl в Et₂O. Смесь обычно перемешивают в течение 10 мин, после чего продукт можно отфильтровать. HCl соль обычно сушат в вакууме.

Специалистам в данной области следует понимать, что в способах, описанных выше, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в блокировании защитными группами. В случае, когда функциональные группы промежуточных соединений были блокированы защитными группами, защиту этих функциональных групп можно удалить после реакционной стадии.

Фармакология

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, являются положительными аллостерическими модуляторами (ПМ) метаболотропных глутаматных рецепторов, в частности, они являются положительными аллостерическими модуляторами mGluR2. Соединения по настоящему изобретению, по-видимому, связываются не с участком распознавания глутамата-ортостерическим участком связывания лиганда, а с аллостерическим участком в пределах седьмого трансмембранного участка рецептора. В присутствии глутамата или агониста mGluR2 соединения по настоящему изобретению увеличивают ответ mGluR2. Ожидается, что соединения, предложенные в настоящем изобретении, будут оказывать свое влияние на mGluR2 благодаря их способности увеличивать ответ таких рецепторов на глутамат или агонисты mGluR2, усиливая ответ данного рецептора.

Как использовано в данном описании, термин "лечение" относится ко всем способам, при которых может наблюдаться замедление, прерывание, блокирование или прекращение развития заболевания, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов.

Следовательно, настоящее изобретение относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерным формам и фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот или оснований и их солям для применения в качестве лекарственного средства.

Изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), его стереоизомерных форм и фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или оснований и их сольватов или фармацевтической композиции по изобретению для изготовления лекарственного средства.

Изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерным формам и фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот или оснований и их сольватам или к фармацевтической композиции по изобретению для применения в лечении или предупреждении, в частности лечения, состояния у млекопитающего, включая человека, лечение или предупреждение которого подвержено влиянию или облегчается нейромодуляторным эффектом аллостерических модуляторов mGluR2, в частности, его положительных аллостерических модуляторов.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), его стереоизомерных форм и фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или оснований и их сольватов или фармацевтической композиции по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения, в частности лечения, состояния у млекопитающего, включая человека,

лечение или предупреждение которого подвержено влиянию или облегчается нейромодуляторным эффектом аллостерических модуляторов mGluR2, в частности, его положительных аллостерических модуляторов.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерным формам и фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот или оснований и их сольватам или к фармацевтической композиции по изобретению для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности, контроле или уменьшении риска различных неврологических и психиатрических расстройств, ассоциированных с глутаматной дисфункцией у млекопитающего, включая человека, лечение или предупреждение которых подвержено влиянию или облегчается нейромодуляторным эффектом положительных аллостерических модуляторов mGluR2.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения общей формулы (I), его стереоизомерных форм и фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или оснований и их сольватов или к фармацевтической композиции по изобретению для изготовления лекарственного средства для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности, контроля или уменьшения риска различных неврологических и психиатрических расстройств, ассоциированных с глутаматной дисфункцией у млекопитающего, включая человека, лечение или предупреждение которых подвержено влиянию или облегчается нейромодуляторным эффектом положительных аллостерических модуляторов mGluR2.

В частности, неврологические и психиатрические расстройства, ассоциированные с глутаматной дисфункцией, включают в себя одно или более из следующих состояний или заболеваний: острые неврологические и психиатрические расстройства, такие как, например, церебральная недостаточность после операции коронарного шунтирования и трансплантации сердца, инсульт, церебральная ишемия, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, гипогликемическое повреждение нейронов, деменция (включая СПИД-индуцированную деменцию), болезнь Альцгеймера, хорея Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, поражение глаз, ретинопатия, когнитивные расстройства, идиопатическая и индуцированная лекарственными средствами болезнь Паркинсона, мышечные спазмы и расстройства, ассоциированные с мышечной спастичностью, включающие треморы, эпилепсию, судороги, мигрень (включая мигренозную головную боль), недержание мочи, толерантность к веществам, отмена веществ (включая такие вещества, как, например, опиаты, никотин, табачные продукты, спирт, бензодиазепины, кокаин, седативные средства, снотворные средства и т.д.), психоз, шизофрения, тревога (включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), расстройства настроения (включая депрессию, большое депрессивное расстройство, устойчивую к лечению депрессию, манию, биполярные расстройства, такие как биполярная мания), посттравматическое стрессовое расстройство, невралгия тройничного нерва, потеря слуха, шум в ушах, дегенерация желтого пятна глаза, рвота, отек головного мозга, боль (включая острые и хронические состояния, тяжелая боль, хроническая боль, невропатическая боль и посттравматическое боль), поздняя дискинезия, расстройства сна (включая нарколепсию), расстройство дефицита внимания/гиперактивности и расстройства поведения.

В частности, состояние или заболевание представляет собой расстройство центральной нервной системы, выбранное из тревожных расстройств, психотических расстройств, расстройств личности, расстройств, ассоциированных с веществами, расстройств питания, расстройств настроения, мигрени, эпилепсии или судорожных расстройств, детских расстройств, когнитивных расстройств, нейродегенерации, нейротоксичности и ишемии.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой тревожное расстройство, выбранное из агорафобии, генерализованного тревожного расстройства (GAD), смешанной тревоги и депрессии, обсессивно-компульсивного расстройства (OCD), панического расстройства, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), социофобии и других фобий.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой психотическое расстройство, выбранное из шизофрении, бредового расстройства, шизоаффективного расстройства, шизофреноформного расстройства и индуцированного веществами психотического расстройства.

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

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой злоупотребление веществами или расстройство, связанное с веществами, выбранное из злоупотребления алкоголем, алкогольной зависимости, отмены алкоголя, делирия, связанного с отменой алкоголя, алкогольно-индуцированного психотического расстройства, амфетаминовой зависимости, отмены амфетамина, кокаиновой зависимости, отмены кокаина, никотиновой зависимости, отмены никотина, опиоидной зависимости и отмены опиоидов.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство питания, выбранное из нервной анорексии и нервной булимии.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство настроения, выбранное из биполярных расстройств (I и II), циклотимического расстройства, депрессии,

дистимического расстройства, большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, биполярной депрессии и индуцированного веществами расстройства настроения.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой мигрень.

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой эпилепсию или судорожное расстройство, выбранное из генерализованной несудорожной эпилепсии, генерализованной судорожной эпилепсии, эпилептического статуса малых припадков, эпилептического статуса больших припадков, парциальной эпилепсии с нарушением или без нарушения сознания, младенческих судорог, постоянной парциальной эпилепсии и других форм эпилепсии.

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

Предпочтительно расстройство центральной нервной системы представляет собой когнитивное расстройство, выбранное из делирия, индуцированного веществами персистирующего делирия, деменции, деменции вследствие ВИЧ-заболевания, деменции вследствие болезни Хантингтона, деменции вследствие болезни Паркинсона, деменции альцгеймеровского типа, поведенческих и психологических симптомов деменции, индуцированной веществами персистирующей деменции и умеренного когнитивного ухудшения.

Из расстройств, упоминаемых выше, особое значение имеет лечение психоза, такого как шизофрения, поведенческих и психологических симптомов деменции, большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, биполярной депрессии, тревоги, депрессии, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, биполярной мании, злоупотребления веществами и смешанной тревоги и депрессии.

Из расстройств, упоминаемых выше, особое значение имеет лечение тревоги, шизофрении, мигрени, депрессии и эпилепсии.

В настоящее время, в четвертом издании Справочника по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders) (DSM-IV) Американской психиатрической ассоциации предложено средство диагностики для идентификации расстройств, описанных в данной заявке. Специалист в данной области понимает, что существуют альтернативные терминологии, нозологии и системы классификации неврологических и психиатрических расстройств, описанных в данной заявке, и что они эволюционируют по мере развития медицины и науки.

Поэтому изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерным формам и фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот или оснований и их сольватам для применения в лечении любого из заболеваний, упомянутых выше.

Изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерным формам и фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот или оснований и их сольватам для применения в лечении любого из заболеваний, упомянутых выше.

Изобретение также относится к соединению общей формулы (I), его стереоизомерным формам и фармацевтически приемлемым солям присоединения кислот или оснований и их сольватам для лечения или предупреждения, в частности лечения, любого из заболеваний, упомянутых выше.

Изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), его стереоизомерных форм и фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или оснований и их сольватов для изготовления лекарственного средства для лечения или предупреждения любого из болезненных состояний, упомянутых выше.

Изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), его стереоизомерных форм и фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот или оснований и их сольватов для изготовления лекарственного средства для лечения любого из болезненных состояний, упомянутых выше.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения или предупреждения любого из заболеваний, упомянутых выше.

С учетом полезности соединений формулы (I) предложен способ лечения теплокровных животных, включая людей, страдающих от любого из заболеваний, упомянутых выше, и способ предупреждения у теплокровных животных, включая людей, любого из заболеваний, упомянутых выше.

Указанные способы включают введение, т.е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его стереоизомерной формы и его фармацевтически приемлемой соли присоединения или сольвата, теплокровным животным, включая людей.

Следовательно, изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения любого из заболеваний, упомянутых выше, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения по изобретению пациенту, нуждающемуся в этом.

Специалисту в данной области понятно, что терапевтически эффективное количество ПАМ по настоящему изобретению представляет собой количество, достаточное для модулирования активности mGluR2, и что это количество варьируется, наряду с прочим, в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом препарате и состояния пациента. Обычно количество ПАМ, вво-

димого в качестве терапевтического агента для лечения заболеваний, при которых модуляция mGluR2 является полезной, таких как расстройства, описанные в данной заявке, будет определяться в каждом конкретном случае лечащим врачом.

Обычно подходящая доза представляет собой дозу, которая дает в результате концентрацию РАМ в участке лечения в диапазоне от 0,5 нМ до 200 мкМ, чаще всего от 5 нМ до 50 мкМ. Для получения этих лечебных концентраций пациенту, нуждающемуся в лечении, вероятно будут вводить эффективное терапевтическое суточное количество от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг массы тела, предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 25 мг/кг массы тела, более предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 10 мг/кг массы тела, более предпочтительно от примерно 0,01 до примерно 2,5 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно от примерно 0,05 до примерно 1 мг/кг массы тела, более предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/кг массы тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого здесь активным ингредиентом, которое требуется для достижения терапевтического эффекта, конечно, будет варьироваться в каждом конкретном случае в зависимости от конкретного соединения, пути введения, возраста и состояния реципиента, а также конкретного расстройства или заболевания, которое лечат.

Способ лечения также может включать введение активного ингредиента в режиме от одного до четырех приемов внутрь в сутки. В этих способах лечения соединения по изобретению предпочтительно готовят в виде препаратов перед приемом. Как описано в данной заявке ниже, подходящие фармацевтические препараты получают с помощью известных процедур, используя хорошо известные и легкодоступные ингредиенты.

Поскольку такие положительные аллостерические модуляторы mGluR2, включая соединения формулы (I), усиливают ответ mGluR2 на глутамат, предпочтительно, чтобы в способах по настоящему изобретению использовался эндогенный глутамат.

Поскольку положительные аллостерические модуляторы mGluR2, включая соединения формулы (I), усиливают ответ mGluR2 на агонисты, понятно, что настоящее изобретение распространяется на лечение неврологических и психиатрических расстройств, ассоциированных с глутаматной дисфункцией, путем введения эффективного количества положительного аллостерического модулятора mGluR2, включая соединения формулы (I), в комбинации с агонистом mGluR2. Примеры агонистов mGluR2 включают в себя, например, LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344; LY-2140023; LY-181837; LY-389795; LY-446433; LY-450477; талаглуметад; MGS0028; MGS0039; (-)-2-окса-4-аминобицикло[3,1,0]гексан-4,6-дикарбоксилат; (+)-4-амино-2-сульфонилбицикло[3,1,0]гексан-4,6-дикарбоновую кислоту; (+)-2-амино-4-фторбицикло [3,1,0] гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; 1S,2R,5S,6S-2-амино-6-фтор-4-оксобицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; 1S,2R,4S,6S-2-амино-6-фтор-4-гидроксибицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; 1S,2R,3R,5S,6S-2-амино-3-фторбицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; 1S,2R,3R,5S,6S-2-амино-6-фтор-3-гидроксибицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; (+)-4-амино-2-сульфонилбицикло [3,1,0] гексан-4,6-дикарбоновую кислоту; (+)-2-амино-4-фторбицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; 1S,2R,5S,6S-2-амино-6-фтор-4-оксобицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; 1S,2R,4S,5S,6S-2-амино-6-фтор-4-гидроксибицикло[3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; 1S,2R,3R,5S,6S-2-амино-3-фторбицикло [3,1,0]гексан-2,6-дикарбоновую кислоту; или 1S,2R,3S,5S,6S-2-амино-6-фтор-3-гидроксибицикло[3,1,0] гексан-2,6-дикарбоновую кислоту. Более предпочтительные агонисты mGluR2 включают в себя LY-379268; DCG-IV; LY-354740; LY-404039; LY-544344 или LY-2140023.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в комбинации с одним или более другими лекарственными средствами в лечении, предупреждении, контроле, уменьшении интенсивности или уменьшении риска заболеваний или состояний, для которых соединения формулы (I) или другие лекарственные средства могут быть полезны, где комбинация лекарственных средств является более безопасной или более эффективной, чем любое из лекарственных средств по отдельности.

Фармацевтические композиции

В настоящем изобретении также предложены композиции для предупреждения или лечения заболеваний, при которых модулирование mGluR2-рецептора является полезным, таких как расстройства, описанные в данной заявке. Хотя активный ингредиент можно вводить сам по себе, предпочтительно представлять его в виде фармацевтической композиции.

Соответственно, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель и, в качестве активного ингредиента, терапевтически эффективное количество соединения по изобретению, в частности соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его стереохимически изомерной формы. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" в смысле совместимости с другими ингредиентами композиции и невредными для реципиентов.

Соединения по изобретению, в частности соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, сольваты и их стереохимически изомерные формы, или любая их подгруппа или комбинация, могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических форм для целей введения. В качестве подходящих композиций могут быть перечислены все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены любыми способами, хорошо известными в фармакологии, например с использованием таких способов, как способы, описанные в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, см. особенно часть 8: Фармацевтические препараты и их изготовление). Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению терапевтически эффективное количество конкретного соединения, возможно в форме соли, в качестве активного ингредиента объединяют в однородной смеси с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, который может принимать разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желательной для введения. Эти фармацевтические композиции желательны в однократной лекарственной форме, подходящей, в частности, для перорального, местного, ректального или подкожного введения, посредством парентеральной инъекции или посредством ингаляции. Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и тому подобное в случае пероральных жидких препаратов, таких как, например, суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как, например, крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и тому подобное в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за легкости введения пероральное введение является предпочтительным, таблетки и капсулы представляют наиболее полезные пероральные стандартные лекарственные формы, и в этом случае используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно будет содержать стерильную воду, по меньшей мере в значительной степени, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например поверхностно-активные вещества, способствующие растворению. Например, могут быть получены инъеклируемые растворы, в которых носитель содержит физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также могут быть получены инъеклируемые суспензии, в этом случае могут быть использованы подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и тому подобное. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для превращения, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для подкожного введения, носитель возможно содержит агент для усиления проникновения и/или подходящий увлажняющий агент, возможно объединенный с подходящими добавками любой природы в небольших пропорциях, где указанные добавки не оказывают значительного вредного эффекта на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными для получения желательных композиций. Эти композиции можно вводить различными путями, например в виде трансдермального пластыря, точно, в виде мази.

Особенно предпочтительно готовить вышеупомянутые фармацевтические композиции в стандартной лекарственной форме для удобства введения и однородности дозировки. Стандартная лекарственная форма, используемая в данной заявке, относится к физически дискретным единицам, применимым в качестве однократных дозровок, причем каждая единица содержит заданное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желательного терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких стандартных лекарственных форм являются таблетки (включая таблетки с насечкой или таблетки с покрытием), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, лепешки, суппозитории, инъеклируемые растворы или суспензии и тому подобное, объем чайной ложки, объем столовой ложки и их отдельные кратные единицы.

Поскольку соединения по изобретению представляют собой перорально вводимые соединения, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения для перорального введения, являются особенно предпочтительными.

С целью увеличения растворимости и/или стабильности соединений формулы (I) в фармацевтических композициях может быть предпочтительным использование α -, β - или γ -циклодекстринов или их производных, в частности гидроксилалкил-замещенных циклодекстринов, например 2-гидроксипропил- β -циклодекстрина или сульфобутил- β -циклодекстрина. Также соразтворители, такие как спирты, могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений по изобретению в фармацевтических композициях.

Точная дозировка и частота введения зависит от конкретного используемого соединения формулы (I), конкретного состояния, которое лечат, тяжести состояния, которое лечат, возраста, массы, пола, степени расстройства и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого лекарственного средства, которое пациент может принимать, как хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество может быть уменьшено или увеличено в зависимости от реакции субъекта, которого лечат, и/или в зависимости от оценки врача, прописывающего соединение по настоящему изобретению.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от 0,05 до 99 мас.%, предпочтительно от 0,1 до 70 мас.%, более предпочтительно от 0,1 до 50 мас.% активного ингредиента и от 1 до 99,95 мас.%, предпочтительно от 30 до 99,9 мас.%, более предпочтительно от 50 до 99,9 мас.% фармацевтически приемлемого носителя, где все количества в процентах основаны на общей массе композиции.

Как уже упомянуто, изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения по изобретению и одно или более других лекарственных средств, для применения в качестве лекарственного средства или для применения в лечении, предупреждении, контроле, уменьшении интенсивности или уменьшении риска заболеваний или состояний, для которых соединения формулы (I) или другие лекарственные средства могут быть полезны. Также предполагается применение такой композиции для изготовления лекарственного средства, а также применение такой композиции для изготовления лекарственного средства в лечении, предупреждении, контроле, уменьшении интенсивности или уменьшении риска заболеваний или состояний, для которых соединения формулы (I) или другие лекарственные средства могут быть полезны. Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения по настоящему изобретению и ортостерического агониста mGluR2. Настоящее изобретение также относится к такой комбинации для применения в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему: (а) соединение по настоящему изобретению, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, и (б) ортостерический агонист mGluR2, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении или предупреждении состояния у млекопитающего, включая человека, лечение или предупреждение которого подвержено влиянию или облегчается нейромодуляторным эффектом аллостерических модуляторов mGluR2, в частности положительных аллостерических модуляторов mGluR2. Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в одном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, или каждое из них может находиться в отдельном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями.

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

Примеры

Химия

Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные вещества получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки.

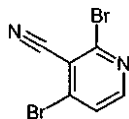
Ниже в данном описании "CI" означает химическую ионизацию; "DAD" означает детектор с диодной матрицей; "THF" означает тетрагидрофуран; "DMF" означает N,N-диметилформамид; "EtOAc" означает этилацетат; "DCM" означает дихлорметан; "DCE" означает 1,2-дихлорэтан; "BINAP" означает 1,1'-[1,1'-бинафталин]-2,2'-диилбис[1,1-дифенил-фосфин]; "DBU" означает 1,8-диаза-7-бицикло[5,4,0]ундецен; "л" означает литр; "LRMS" означает масс-спектрометрию/спектры низкого разрешения; "HRMS" означает масс-спектры/спектрометрию высокого разрешения; "NH₄Ac" означает ацетат аммония; "NH₄OH" означает гидроксид аммония; "NaHCO₃" означает гидрокарбонат натрия; "Et₂O" означает диэтиловый эфир; "DIPE" означает диизопропиловый эфир; "MgSO₄" означает сульфат магния; "EtOH" означает этанол; "ES" означает электрораспыление; "Na₂SO₄" означает сульфат натрия; "CH₃CN" означает ацетонитрил; "NaNH₃" означает гидрид натрия; "MeOH" означает метанол; "NH₃" означает аммиак; "Na₂S₂O₃" означает тиосульфат натрия; "AcOH" означает уксусную кислоту; "т.пл." означает точку плавления; "мин" означает минуты; "ч" означает часы; "с" означает секунду(ы); "к.т." означает комнатную температуру; "Et₃N" или "TEA" означают триэтиламин; "TOF" означает время пролета; "NH₄Cl" означает хлорид аммония; "Cs₂CO₃" означает карбонат цезия; "K₂CO₃" означает карбонат калия; "Pd(PPh₃)₄" означает тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0).

Реакции с использованием микроволн проводили в одномодовом реакторе: микроволновом реакторе Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), или в многомодовом реакторе: MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляли на пластинках с силикагелем 60 F254 (Merck), используя химически чистые растворители. Колоночную флэш-хроматографию осуществляли на силикагеле с размером частиц 60 Å, меш = 230-400 (Merck), используя стандартные процедуры. Автоматизированную колоночную флэш-хроматографию осуществляли, используя готовые для присоединения картриджи от Merck, на нерегулярном силикагеле с размером частиц 15-40 мкм (одноразовые флэш-колонокки с нормальной фазой) в системе SPOT или FLASH от Armen Instrument.

Подготовительный пример 1

2,4-Дибром-никотинонитрил (D1)

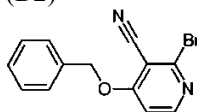


К раствору имеющегося в продаже 4-метокси-2-оксо-1,2-дигидро-3-пиридинкарбонитрила (95,47 г, 333 ммоль) [C.A.S. 21642-98-8] в CH₃CN (670 мл) добавляли порциями оксидбромид фосфора(V) (250 г, 166 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 60°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли и промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт,

полученный таким образом, растирали с DIPE с получением промежуточного соединения D1 (34,5 г, 79%) в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример 2

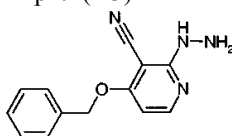
4-Бензилокси-2-бром-никотинитрил (D2)



К суспензии NaH (1,756 г, 45,818 ммоль, минеральное масло 60%) в DMF (200 мл), охлажденной при 0°C, добавляли бензиловый спирт (4,542 г, 42 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем быстро добавляли соединение D1 (10 г, 38,18 ммоль). Полученную реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч, затем гасили NH₄Cl (водный нас. раствор) и разбавляли H₂O. Полученную смесь экстрагировали Et₂O. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 1% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D2 (9,2 г, 83%).

Подготовительный пример 3

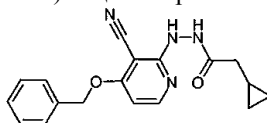
4-Бензилокси-2-гидразино-никотинитрил (D3)



К раствору промежуточного соединения D2 (1,2 г, 4,15 ммоль) в THF (12 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,416 г, 8,301 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 1 мин. После охлаждения дополнительное количество моногидрата гидразина (1 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую затем подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 0,5 мин. После охлаждения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с Et₂O с получением промежуточного соединения D3 (0,95 г, 95%).

Подготовительный пример 4

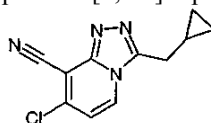
N'-(4-бензилокси-3-циано-пиридин-2-ил)-2-циклопропилацетогидразид (D4)



К раствору промежуточного соединения D3 (4,099 г, 17,06 ммоль) в сухом DCM (112 мл) добавляли триэтиламин (2,76 г, 27,294 ммоль) и циклопропил-ацетилхлорид (3,438 г, 29 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин, затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D4 (5 г, 91%), которое использовали без дополнительной очистки.

Подготовительный пример 5

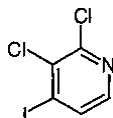
7-Хлор-3-(циклопропилметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-8-карбонитрил (D5)



Промежуточное соединение D4 (1,4 г, 4,343 ммоль) и оксихлорид фосфора(V) (0,810 мл, 8,686 ммоль) в DCE (15 мл) подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 5 мин. После охлаждения смесь разбавляли DCM и промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор). Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D5 (0,650 г, 64%).

Подготовительный пример 6

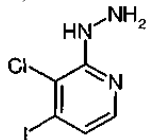
2,3-Дихлор-4-йод-пиридин (D6)



К раствору н-бутиллития (27,6 мл, 69 ммоль, 2,5 М в гексанах) в сухом Et₂O (150 мл), охлажденному при -78°C, в атмосфере азота добавляли по каплям 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (11,64 мл, 69 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин. Затем добавляли по каплям раствор 2,3-дихлорпиридина (10 г, 67,57 ммоль) в сухом THF (75 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин и затем добавляли раствор йода (25,38 г, 100 ммоль) в сухом THF (75 мл). Смесь оставля-

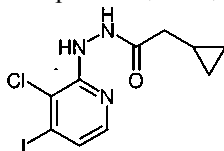
ли нагреваться до к.т. в течение ночи, гасили $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (водный нас. раствор) и дважды экстрагировали EtOAc . Объединенные органические экстракты промывали NaHCO_3 (водный нас. раствор), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток осаждали гептаном, отфильтровывали и сушили с получением промежуточного соединения D6 (8,21 г, 44%) в виде бледно-кремового твердого вещества.

Подготовительный пример 7
(3-Хлор-4-йод-пиридин-2-ил)гидразин (D7)



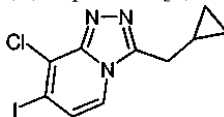
К раствору промежуточного соединения D6 (8 г, 29,21 ммоль) в 1,4-диоксане (450 мл) добавляли моногидрат гидразина (14,169 мл, 175,255 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения к реакционной смеси добавляли NH_4OH (32%-ный водный раствор) и концентрировали ее в вакууме. Белый твердый остаток, полученный таким образом, переносили в EtOH и нагревали. Суспензию, полученную таким образом, оставляли охлаждаться и полученный осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили в эксикаторе с получением промежуточного соединения D7 (2,67 г, 52%) в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример 8
N'-(3-Хлор-4-йод-пиридин-2-ил)-2-циклопропилацетогидразид (D8)



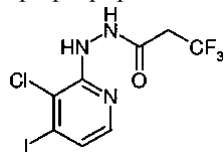
К раствору промежуточного соединения D7 (0,73 г, 2,709 ммоль) в сухом DCM (8 мл), охлажденному при 0°C , добавляли триэтиламин (0,562 мл, 4,064 ммоль) и циклопропил-ацетилхлорид (0,385 г, 3,251 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. К этой смеси затем добавляли NaHCO_3 (водный нас. раствор). Полученный раствор затем экстрагировали DCM . Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D8 (0,94 г, 99%).

Подготовительный пример 9
8-Хлор-3-циклопропилметил-7-йодо-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (D9)



Промежуточное соединение D8 (0,74 г, 2,389 ммоль) нагревали при 160°C в течение 40 мин. После охлаждения коричневую смолу растирали с DIPE , получая промежуточное соединение D9 (0,74 г, 93%).

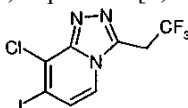
Подготовительный пример 10
N'-(3-хлор-4-йод-пиридин-2-ил)-3,3,3-трифторпропаногидазид (D10)



К раствору промежуточного соединения D7 (2,528 г, 9,38 ммоль) в сухом DCM (15 мл), охлажденному при 0°C , добавляли триэтиламин (3,244 мл, 23,45 ммоль) и 3,3,3-трифторпропионилхлорид (1,924 г, 13,132 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После данного периода времени добавляли NaHCO_3 (водный нас. раствор). Полученный раствор затем экстрагировали DCM . Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с DIPE с получением промежуточного соединения D10 (4 г, 55%).

Подготовительный пример 11

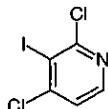
8-Хлор-3-(2,2,2-трифторэтил)-7-йод-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (D11)



Промежуточное соединение D10 (4 г, 5,27 ммоль) нагревали при 170°C в течение 4 ч. После охлаждения коричневую камедь растирали с DIPE. Полученное таким образом твердое вещество затем перенесли в MeOH и полученную суспензию отфильтровывали. Маточные растворы затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; градиент DCM (7 М раствор NH₃ в MeOH)/EtOAc в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D11 (0,85 г, 45%).

Подготовительный пример 12

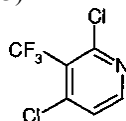
2,4-Дихлор-3-йод-пиридин (D12)



К раствору 2,4-дихлорпиридина (5,2 г, 35,137 ммоль) и диизопропиламина (3,911 г, 38,651 ммоль) в сухом THF (40 мл), охлажденному при -78°C, в атмосфере азота добавляли по каплям н-бутиллитий (24,157 мл, 38,651 ммоль, 1,6 М в гексанах). Полученную реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин, затем добавляли по каплям раствор йода (9,81 г, 38,651 ммоль) в сухом THF (20 мл) и смесь дополнительно перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Смесь оставляли нагреваться до к.т., добавляли EtOAc и гасили NH₄Cl (водный нас. раствор) и Na₂S₂O₃ (водный нас. раствор). Органический слой отделяли, промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; гептан/DCM вплоть до 20% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D12 (7,8 г, 81%).

Подготовительный пример 13

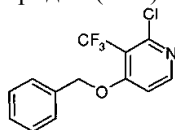
2,4-Дихлор-3-трифторметил-пиридин (D13)



К смеси промежуточного соединения D12 (2 г, 7,302 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли метиловый эфир фторсульфонил-дифторуксусной кислоты (1,858 мл, 14,605 ммоль) [C.A.S. 680-15-9] и йодид меди(I) (2,796 г, 14,605 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D13 (1,5 г, 95%).

Подготовительный пример 14

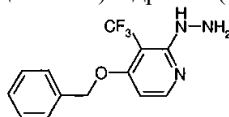
4-Бензилокси-3-трифторметил-2-хлор-пиридин (D14)



К суспензии NaH (0,487 г, 12,732 ммоль, 60%-ное минеральное масло) в DMF (50 мл), охлажденной при 0°C, добавляли бензиловый спирт (1,262 мл, 12,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 мин. Затем добавляли промежуточное соединение D13 (2,5 г, 11,575 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, позволяя ей постепенно нагреваться до к.т., гасили водой и экстрагировали Et₂O. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; градиент гептан/DCM в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D14 (1,1 г, 33%).

Подготовительный пример 15

(4-Бензилокси-3-трифторметил-пиридин-2-ил)гидразин (D15)

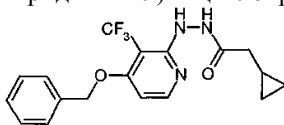


К суспензии промежуточного соединения D14 (1,09 г, 3,789 ммоль) в 1,4-диоксане (9 мл) добавляли моногидрат гидразина (3,676 мл, 75,78 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагре-

ванию при 160°C в течение 30 мин. После охлаждения полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растворяли в DCM и промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор). Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D15 (0,890 г, 83%) в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример 16

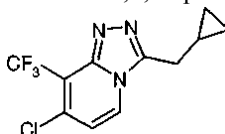
N'-(4-бензилокси-3-трифторметил-пиридин-2-ил)-2-циклопропилацетогидразид (D16)



К раствору промежуточного соединения D15 (0,890 г, 3,142 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли триэтиламин (0,653 мл, 4,713 ммоль) и циклопропил-ацетилхлорид [С.А.С. 543222-65-5] (0,373 г, 3,142 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Полученную смесь затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D16 (1,1 г, 96%).

Подготовительный пример 17

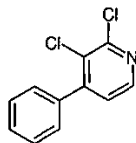
7-Хлор-8-трифторметил-3-циклопропилметил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (D17)



Раствор промежуточного соединения D16 (1,14 г, 1,872 ммоль) и оксихлорида фосфора(V) (0,349 г, 3,744 ммоль) в CH₃CN (10 мл) нагревали при 150°C при микроволновом облучении в течение 10 мин. После охлаждения полученную реакционную смесь разбавляли DCM и промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 20% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D17 (0,261 г, 51%) в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример 18

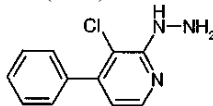
2,3-Дихлор-4-фенил-пиридин (D18)



К смеси промежуточного соединения D6 (0,5 г, 1,826 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота добавляли фенилбороновую кислоту (0,267 г, 2,191 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,211 г, 0,183 ммоль) и NaHCO₃ (5 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат упаривали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/MeOH вплоть до 2% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D18 (0,4 г, 98%).

Подготовительный пример 19

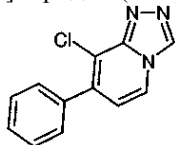
[3-Хлор-4-фенил]пиридин-2-ил]гидразин (D19)



К раствору промежуточного соединения D18 (0,4 г, 1,785 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,732 мл, 35,7 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 160°C в течение 20 мин. После охлаждения растворитель упаривали в вакууме. Полученный таким образом остаток переносили в DCM, сушили (Na₂SO₄) и упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D19 (0,3 г, 77%) в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример 20

8-Хлор-7-(4-фенил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (D20)

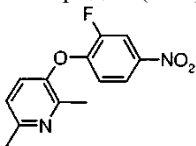


Промежуточное соединение D19 (0,25 г, 1,138 ммоль) и триэтилортоформиат (2,839 мл, 17,071 ммоль) в ксилоле (3 мл) нагревали в герметично закрытой пробирке при 180°C в течение 1 ч. После охлаждения полученную смесь упаривали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с Et₂O

с получением промежуточного соединения D20 (0,211 г, 80%).

Подготовительный пример 21

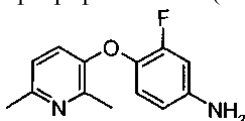
3-(2-Фтор-4-нитро-фенокси)-2,6-диметил-пиридин (D21)



К раствору 2,6-диметил-3-пиридинола (3 г, 24,35 ммоль) в THF (30 мл) при к.т. добавляли Cs_2CO_3 (15,87 г, 48,71 ммоль) и 3,4-дифтор-1-нитро-бензол (3,87 г, 24,35 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH_3 в MeOH вплоть до 2% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D21 (5,88 г, 92%).

Подготовительный пример 22

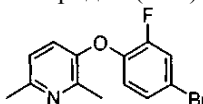
4-(2,6-Диметил-пиридин-3-илокси)-3-фтор-фениламин (D22)



Раствор промежуточного соединения D21 (5,88 г, 22,44 ммоль) в EtOH (200 мл) перемешивали в атмосфере водорода при к.т. в присутствии 10% палладия на активированном угле (0,58 г) в течение 3 ч. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат упаривали досуха с получением промежуточного соединения D22 (5,20 г, >99%), которое использовали без дополнительной очистки.

Подготовительный пример 23

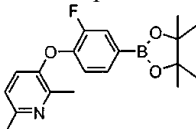
3-(4-Бром-2-фтор-фенокси)-2,6-диметил-пиридин (D23)



К раствору промежуточного соединения D22 (7,7 г, 33,2 ммоль) в HBr (75 мл, 48% водный), охлажденному до 0°C, добавляли раствор нитрита натрия (4,57 г, 66,3 ммоль) в воде (75 мл) по каплям в течение 45 мин. Реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение еще 15 мин. Смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли по частям бромид меди(I) (4,0 г, 28,4 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 15 мин при 0°C и затем смесь нагревали до к.т. и дополнительно перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь затем нагревали при 140°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до к.т. и осторожно нейтрализовали водным насыщенным раствором K_2CO_3 . Затем добавляли EtOAc и слои разделяли. Органическую фазу сушили (Na_2SO_4) и концентрировали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; от гептана до смеси гептан/EtOAc вплоть до 10% в качестве элюента). Затем целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D23 (8,75 г, 89%).

Подготовительный пример 24

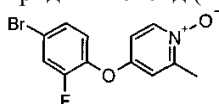
3-[2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]-2,6-диметил-пиридин (D24)



К раствору промежуточного соединения D23 (1 г, 3,377 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и DMF (4 мл) добавляли бис(пинаколато)диборан (2,572 г, 10,13 ммоль) и ацетат калия (0,964 г, 10,13 ммоль). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,083 г, 0,101 ммоль; [C.A.S. 95464-05-4]). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фракцию сушили (Na_2SO_4) и растворитель упаривали в вакууме. Полученный таким образом остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; градиент DCM/7 М раствор NH_3 в MeOH в качестве элюента). Целевые фракции собирали и упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D24 (0,85 г, 73%).

Подготовительный пример 25

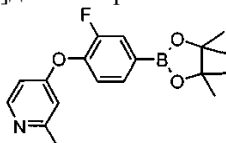
4-(4-Бром-2-фтор-фенокси)-2-метил-пиридин-1-оксид (D25)



К раствору 4-бром-2-фторфенола (3,44 мл, 31,41 ммоль) в N-метилпирролидоне (20 мл) при к.т. по частям добавляли гидрид натрия (1,34 г, 56 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания в течение 20 мин добавляли 4-нитро-2-пиколина N-оксид (5,6 г, 36,12 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 180°C в течение 60 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. смесь разбавляли EtOAc (250 мл), промывали водой (250 мл) и затем экстрагировали дополнительным EtOAc (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и растворитель упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 M раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D25 (4,36 г, 47%).

Подготовительный пример 26

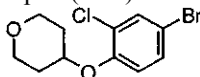
4-[2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]-2-метил-пиридин (D26)



К раствору промежуточного соединения D25 (2 г, 6,709 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и DMF (8 мл) добавляли бис(пинаколато)диборан (5,111 г, 20,127 ммоль) и ацетат калия (1,975 г, 20,127 ммоль). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,165 г, 0,201 ммоль; [95464-05-4]). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл). Органическую фракцию сушили (Na₂SO₄) и растворитель упаривали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; от DCM до DCM/AcOEt вплоть до 20%). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D26 (1,45 г, 65%).

Подготовительный пример 27

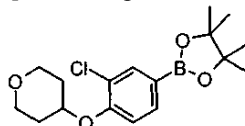
4-(4-Бром-2-хлор-фенокси)тетрагидропиран (D27)



Смесь 4-бром-2-хлор-фенола (4 г, 19,28 ммоль), тетрагидро-4-пиранола (2,20 мл, 23,13 ммоль) и трифенилфосфина на полимерной основе (17,29 г, 39,29 ммоль; приобретен у Argonaut, загрузка 2,23 ммоль/г) суспендировали в DCM (250 мл) и затем охлаждали до 0°C. Добавляли по частям ди-трет-бутилазидкарбоксилат (6,65 г, 28,92 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к.т. и встряхивали в течение 2 ч. Смола отфильтровывали и промывали DCM. Объединенные фильтраты упаривали досуха. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 M раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2%). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D27 в виде бесцветного масла (5,38 г, 95%).

Подготовительный пример 28

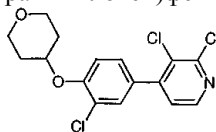
4-[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]тетрагидропиран (D28)



К раствору промежуточного соединения D27 (2 г, 6,85 ммоль) в 1,4-диоксане (10,8 мл) и DMF (1,2 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (2,01 г, 8,23 ммоль) и ацетат калия (2,01 г, 20,55 ммоль). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,16 г, 0,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли. Диатомитовую землю промывали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и растворитель упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D28 (100%) в виде неочищенного вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Подготовительный пример 29

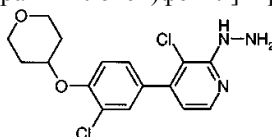
2,3-Дихлор-4-[3-хлор-4-(тетрагидропиран-4-илокси)фенил]пиридин (D29)



К смеси промежуточного соединения D6 (0,390 г, 1,424 ммоль) в 1,4-диоксане (8,25 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D28 (0,530 г, 1,566 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,082 г, 0,0712 ммоль) и NaHCO₃ (2,75 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D29 (0,387 г, 76%) в виде бесцветного масла, которое отвердевало при стоянии.

Подготовительный пример 30

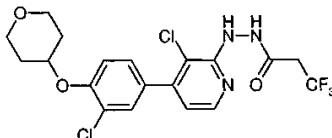
{3-Хлор-4-[3-хлор-4-(тетрагидропиран-4-илокси)фенил]пиридин-2-ил}гидразин (D30)



К суспензии промежуточного соединения D29 (0,387 г, 1,079 ммоль) в EtOH (8 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,047 мл, 21,581 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 160°C в течение 20 мин. Затем, после охлаждения, моногидрат гидразина (0,26 мл) дополнительно добавляли к реакционной смеси, которую облучали снова при 160°C в течение 20 мин. После охлаждения растворитель упаривали в вакууме. Полученный таким образом остаток переносили в DCM и промывали K₂CO₃ (водный нас. раствор). Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с Et₂O с получением промежуточного соединения D30 (0,213 г, 56%) в виде белого твердого вещества. Т.пл. 173,3°C.

Подготовительный пример 31

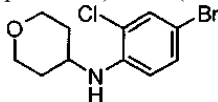
N'-{3-Хлор-4-[3-хлор-4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илокси)фенил]пиридин-2-ил}-3,3,3-трифторпропаногидазид (D31)



Раствор промежуточного соединения D30 (0,213 г, 0,601 ммоль) в сухом DCM (7 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (0,126 мл, 0,902 ммоль) и 3,3,3-трифторпропионилхлорид [С.А.С. 41463-83-6] (0,087 мл, 0,691 ммоль). Полученную реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с DIPE с получением промежуточного соединения D31 (0,240 г; 86%). Т.пл. 190,8°C.

Подготовительный пример 32

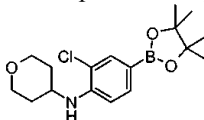
(4-Бром-2-хлор-фенил)-(тетрагидропиран-4-ил)амин (D32)



Смесь 4-бром-2-хлор-фениламина (4 г, 19,37 ммоль), тетрагидро-4Н-пиран-4-она (2,69 мл, 29,05 ммоль), высушенных в печи молекулярных сит 4 Å (2 г) и триацетоксиборгидрида натрия (6,12 г, 29,05 ммоль) в DCE (100 мл) перемешивали при к.т. в течение 72 ч. Смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли. Подушку диатомитовой земли затем промывали DCM. Объединенные фильтраты промывали NaHCO₃ (водный насыщенный раствор), сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 5%). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D32 в виде коричневого масла (4,83 г, 86%).

Подготовительный пример 33

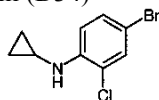
[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил](тетрагидропиран-4-ил)амин (D33)



К раствору промежуточного соединения D32 (2 г, 6,88 ммоль) в 1,4-диоксане (10,8 мл) и DMF (1,2 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (2,09 г, 8,25 ммоль) и ацетат калия (2,02 г, 20,64 ммоль). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,16 г, 0,2 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и диатомитовую землю промывали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали NaCl (водный нас. раствор), сушили (Na₂SO₄) и растворитель упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D33 (100%) в виде неочищенного продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Подготовительный пример 34

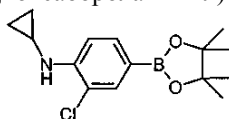
(4-Бром-2-хлор-фенил)циклопропил-амин (D34)



К раствору 4-бром-2-хлоранилина (С.А.С. 38762-41-3), (1 г, 4,843 ммоль) в AcOH (19 мл) и MeOH (10 мл) добавляли [(1-этоксициклопропил)окси]триметилсилан (1,199 мл, 5,57 ммоль) по каплям при к.т. Реакционную смесь затем кипятили с обратным холодильником при 67-69 °С в течение 3 ч в атмосфере N₂. Смесь затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного масла. В четырехгорлой колбе объемом 200 мл, снабженной дефлегматором, механической мешалкой и термометром, добавляли NaBH₄ (0,366 г, 9,687 ммоль) и безводный THF (10 мл). После охлаждения до 5°C добавляли по каплям комплекс BF₃·Et₂O (1,228 мл, 9,687 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 5°C в течение 1 ч. Неочищенное масло растворяли в THF (5 мл), добавляли по каплям при 5-10°C в течение 20 мин. После перемешивания при к.т. в течение 5 ч, при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч и последующего удаления THF посредством дистилляции смесь охлаждали до к.т. и вливали в воду. Полученную смесь экстрагировали Et₂O. Et₂O слой промывали водой и сушили (Na₂SO₄) с последующим удалением Et₂O в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; гептан/AcOEt 99:1 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D34 (0,390 г, 32,6%).

Подготовительный пример 35

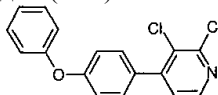
[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]циклопропил-амин (D35)



Бис(пинаколато)дибор (0,643 г, 2,531 ммоль) и ацетат калия (0,466 г, 4,746 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения D34 (0,390 г, 1,582 ммоль) в диоксане (2 мл) и DMF (0,5 мл). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,0348 г, 0,0475 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. реакцию смесь фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат упаривали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; гептан в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D35 (0,269 г, 49%).

Подготовительный пример 36

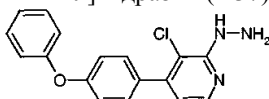
2,3-Дихлор-4-(4-фенокси-фенил)пиридин (D36)



К смеси промежуточного соединения D6 (0,5 г, 1,826 ммоль) в 1,4-диоксане (11,25 мл) в атмосфере азота добавляли 4-феноксифенилбороновую кислоту [С.А.С. 51067-38-0] (0,469 г, 2,191 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,105 г, 0,0913 ммоль) и NaHCO₃ (3,75 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 5 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат упаривали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM в качестве элюента). Целевые фракции собирали и упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D36 (0,498 г, 86%).

Подготовительный пример 37

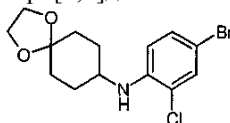
[3-Хлор-4-(4-фенокси-фенил)пиридин-2-ил]гидразин (D37)



К раствору промежуточного соединения D36 (0,498 г, 1,575 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли моногидрат гидразина (7,64 мл, 15,75 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 20 мин. После охлаждения дополнительно моногидрат гидразина (0,76 мл) добавляли к реакционной смеси, которую затем облучали снова при 160°C в течение 1 ч, затем термически нагревали при 95°C в течение 16 ч. После охлаждения растворитель упаривали в вакууме. Полученный таким образом остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/MeOH вплоть до 3% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D37 (0,42 г, 86%). Т.пл. 173,3°C.

Подготовительный пример 38

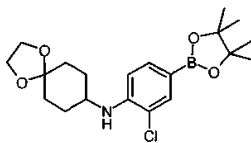
N-(4-Бром-2-хлорфенил)-1,4-диокса Spiro[4,5]декан-8-ил-амин (D38)



Смесь 4-бром-2-хлор-фениламина (6 г, 29,06 ммоль), [CAS 38762-41-3], 1,4-циклогександиона моноэтиленкетала [CAS 4746-97-8], (6,908 г, 43,59 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (9,239 г, 43,59 ммоль) в DCE (100 мл) и уксусной кислоте (0,2 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Смесь затем фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали DCM. Фильтрат промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор), хлоридом натрия (водный нас. раствор), сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/AcOEt 4:1 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D38 (8,57 г, 85%).

Подготовительный пример 39

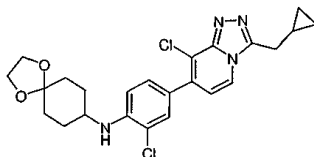
N-[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-1,4-диокса-спиро[4,5]декан-8-ил-амин (D39)



Бис(пинаколато)дибор (1,099 г, 4,327 ммоль) и ацетат калия (0,566 г, 5,769 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения D38 (1 г, 2,885 ммоль) в диоксане (3 мл) и DMF (0,2 мл). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,063 г, 0,0865 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; гептан/AcOEt вплоть до 25% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D39 (1,18 г, 99%).

Подготовительный пример 40

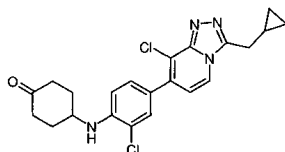
8-Хлор-7-[3-хлор-4-(1,4-диокса-спиро[4,5]декан-8-ил)амино)фенил]-3-циклопропилметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (D40)



К смеси промежуточного соединения D9 (0,439 г, 1,316 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D39 (0,57 г, 1,448 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,076 г, 0,0658 ммоль) и NaHCO₃ (2 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения дополнительно добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,076 г, 0,0658 ммоль) к реакционной смеси, которую затем подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 7 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 M раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2,5% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D40 (0,57 г, 91%).

Подготовительный пример 41

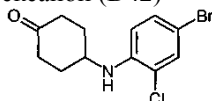
8-Хлор-7-[3-хлор-4-(4-оксо-циклогексиламино)фенил]-3-циклопропилметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (D41)



Смесь промежуточного соединения D40 (0,57 г, 1,204 ммоль), пара-толуолсульфоновой кислоты (23 мг, 0,12 ммоль) в H₂O (11 мл) и ацетона (6 мл) нагревали при 110°C в течение 20 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения твердый осадок фильтровали и сушили в вакууме с получением промежуточного соединения D41 (0,389 г, 75%).

Подготовительный пример 42

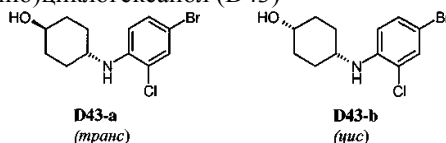
4-(4-Бром-2-хлор-фениламино)циклогексанон (D42)



Смесь промежуточного соединения D38 (4 г, 11,539 ммоль), пара-толуолсульфоновой кислоты (21,949 мг, 0,115 ммоль) в H₂O (6 мл) и ацетоне (3 мл) нагревали при 110°C в течение 45 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. реакционную смесь разбавляли DCM и промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Реакционную смесь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 0,1% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D42 (2,17 г, 62%) в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример 43

4-(4-Бром-2-хлор-фениламино)циклогексанол (D43)



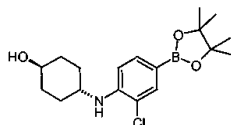
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения D42 (2 г, 5,288 ммоль) в MeOH (40 мл) при -78°C добавляли боргидрид натрия (220 мг, 5,816 ммоль). Смесь постепенно нагревали до к.т. и дополнительно перемешивали в течение 16 ч. Полученную смесь затем гасили водным насыщенным раствором аммония хлорида, промывали хлоридом натрия (водный нас. раствор), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали в вакууме. Полученный таким образом остаток очищали посредством круговой хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 5% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D43-а (транс) (0,380 г, 23,6%) и промежуточного соединения D43-б (цис) (0,710 г, 44%).

D43-а (транс) Т.пл. > 300°C

D43-б (цис) Т.пл. > 300°C

Подготовительный пример 44

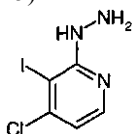
(транс)-4-[2-Хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фениламино]циклогексанол (D44)



Бис(пинаколато)дибор (0,947 г, 3,729 ммоль) и ацетат калия (0,686 г, 6,992 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения D43-а (0,710 г, 2,331 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,051 г, 0,0699 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением бесцветного масляного остатка, который кристаллизовался с получением промежуточного соединения транс-D44 (0,950 г) в виде белого твердого вещества.

Подготовительный пример 45

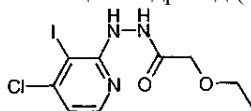
(4-Хлор-3-йод-пиридин-2-ил)гидразин (D45)



К раствору 2,4-дихлор-3-йодпиридина [CAS 343781-36-3] (4,7 г, 17,16 ммоль) в 1,4-диоксане (240 мл) добавляли моногидрат гидразина (5,096 мл, 102,962 ммоль). Реакционную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 16 ч. После охлаждения растворитель концентрировали в вакууме. Полученный таким образом белый твердый остаток растворяли в DCM и промывали NaHCO₃ (водный насыщенный раствор). Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Остаток промывали диэтиловым эфиром. Полученное таким образом твердое вещество отбрасывали. Маточные растворы концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D45 (2,31 г, 49%).

Подготовительный пример 46

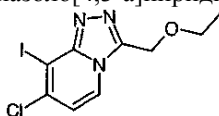
N'-(4-Хлор-3-йод-пиридин-2-ил)-2-этоксацетогидразид (D46)



К суспензии промежуточного соединения D45 (1,54 г, 5,715 ммоль) в сухом DCM (39,6 мл), охлажденной при 0°C, добавляли триэтиламин (1,589 мл, 11,43 ммоль) и этоксацетилхлорид (0,77 г, 6,286 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. К данной смеси затем добавляли NaHCO₃ (водный нас. раствор). Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D46 (2 г, 98%).

Подготовительный пример 47

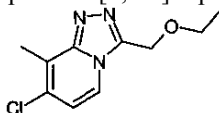
7-Хлор-3-этоксиметил-8-йод[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (D47)



Промежуточное соединение D46 (2 г, 5,27 ммоль) нагревали при 160°C в течение 2 ч. После охлаждения коричневую камедь очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; градиент DCM/EtOAc в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D47 (0,930 г, 49%) в виде желтого твердого вещества. Т.пл.: 131,6°C.

Подготовительный пример 48

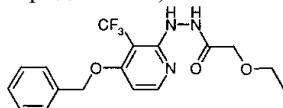
7-Хлор-3-этоксиметил-8-метил[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин (D48)



К смеси промежуточного соединения D47 (0,630 г, 1,866 ммоль) в толуоле (15 мл) в атмосфере азота добавляли метилбороновую кислоту (0,558 г, 9,332 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфин; S-Phos (0,153 г, 0,373 ммоль), палладия(II) ацетат (0,041 г, 0,187 ммоль) и K₂CO₃ (0,773 г, 5,599 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой отделяли и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/EtOAc от 100/0 до 10/90 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D48 (0,105 г, 24%). Т.пл.: 92,9°C.

Подготовительный пример 49

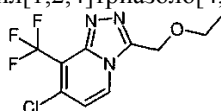
N'-(4-Бензилокси-3-трифторметил-пиридин-2-ил)-2-этоксацетогидразид (D49)



К раствору промежуточного соединения D15 (4 г, 14,122 ммоль) в сухом DCM (90 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (3,915 мл, 28,243 ммоль) и этокси-ацетилхлорид (1,904 г, 15,534 ммоль). Полученную реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор). Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄), затем концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D49 (5,04 г, 96%).

Подготовительный пример 50

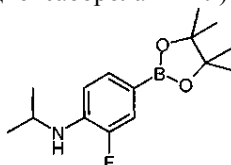
7-Хлор-3-этоксиметил-8-трифторметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (D50)



К раствору промежуточного соединения D49 (1,24 г, 3,357 ммоль) в DCE (12 моль) добавляли оксихлорид фосфора(V) (0,804 мл, 8,393 ммоль). Смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 30 мин. После охлаждения полученную реакционную смесь осторожно наливали на перемешанный насыщенный водный раствор NaHCO₃. Полученный водный раствор экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/EtOAc от 100/0 до 60/40 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D50 (0,261 г, 51%) в виде кремового твердого вещества. Т.пл.: 104°C.

Подготовительный пример 51

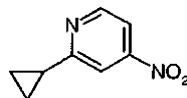
[2-Фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенил]изопропил-амин (D51)



Бис(пинаколато)дибор (2,816 г, 11,09 ммоль) и ацетат калия (2,512 г, 25,593 ммоль) добавляли к раствору N-(4-бром-2-фторфенил)-N-изопропиламина [C.A.S. 1019541-29-7] (1,98 г, 8,531 ммоль) в 1,4-диоксане (28 мл). Смесь дегазировали и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,376 г, 0,512 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. реакционную смесь фильтровали через диатомитовую землю. Фильтрат промывали EtOAc и упаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; гептан/DCM от 100/0 до 0/100 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D51 (1,44 г, 56%).

Подготовительный пример 52

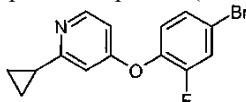
2-Циклопропил-4-нитропиридин (D52)



К смеси циклопропилтрифторборат калия (0,943 г, 6,37 ммоль), ацетата палладия(II) (0,0285 г, 0,126 ммоль), ди-1-адамантилбутилфосфина [C.A.S. 321921-71-5] (0,0678 г, 0,189 ммоль) и Cs₂CO₃ (6,165 г, 18,922 ммоль) в толуоле (20 мл) и воде (4 мл) в атмосфере азота добавляли 2-хлор-4-нитропиридин (1 г, 6,307 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 98°C в течение 2 суток. После охлаждения смесь промывали водой. Органическую фазу отделяли и сушили (Na₂SO₄). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; гептан/DCM от 100/0 до 50/50 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D52 (0,800 г, 77%) в виде желтого масла, которое кристаллизовалось при стоянии.

Подготовительный пример 53

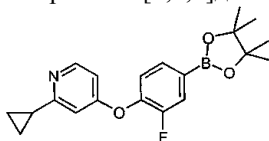
4-(4-Бром-2-фтор-фенокси)-2-циклопропил-пиридин (D53)



К раствору 2-фтор-4-бромфенола (0,534 мл, 4,873 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,345 г, 9,746 ммоль) и промежуточное соединение D52 (0,800 г, 4,873 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1,5 суток. После охлаждения до к.т. реакционную смесь промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор), затем экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; от DCM до смеси гептан/DCM от 100/0 до 30/70 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D53 (1,05 г, 69%).

Подготовительный пример 54

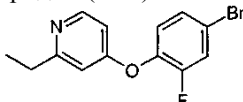
2-Циклопропил-4-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]пиридин (D54)



К раствору промежуточного соединения D53 (1,02 г, 3,31 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,345 г, 5,296 ммоль) и ацетат калия (0,975 г, 9,93 ммоль). Через смесь барботировали поток азота и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,146 г, 0,199 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. реакцию смесь фильтровали через диатомитовую землю и промывали DCM. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; элюент: гептан/EtOAc вплоть до 5% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и растворитель упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D54 (0,930 г, 79%).

Подготовительный пример 55

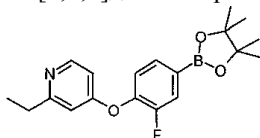
4-(4-Бром-2-фтор-фенокси)-2-этил-пиридин (D55)



К раствору 2-фтор-4-бромфенола (0,576 г, 5,258 ммоль) в DMSO (8 мл) добавляли K₂CO₃ (1,451 г, 10,516 ммоль) и 2-этил-4-нитропиридин [С.А.С. 101860-96-2] (0,800 г, 5,258 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 суток. Затем в реакцию смесь доливали 2-фтор-4-бромфенол (0,115 г) и нагревали при 100°C в течение еще 6 ч. После охлаждения до к.т. реакцию смесь промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор), затем экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄), упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; от DCM до гептан/DCM от 100/0 до 30/70 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением промежуточного соединения D55 (0,985 г, 63%).

Подготовительный пример 56

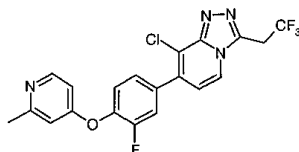
2-Этил-4-[2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)фенокси]пиридин (D56)



К раствору промежуточного соединения D55 (0,985 г, 3,326 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (1,267 г, 4,989 ммоль) и ацетат калия (0,979 г, 9,97 ммоль). Через смесь барботировали поток азота и затем добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий(II) с DCM (1:1) (0,146 г, 0,199 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. реакцию смесь фильтровали через диатомитовую землю и промывали DCM. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; элюент: гептан/EtOAc вплоть до 10% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и растворитель упаривали в вакууме с получением промежуточного соединения D56 (1 г, 87%).

Пример 1

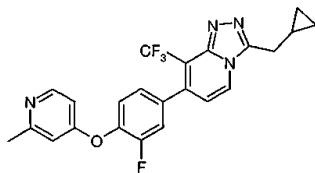
7-[3-Фтор-4-(2'-метил-пиридин-4-илокси)фенил]-8-хлор-3-(2,2,2-трифтор-этил)-1,2,4-триазоло[4,3-a]пиридин (E1)



К смеси промежуточного соединения D11 (0,2 г, 0,553 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) в атмосфере азота добавляли соединение D26 (0,267 г, 0,609 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,032 г, 0,0277 ммоль) и NaHCO₃ (1,5 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с Et₂O с получением конечного соединения E1 (0,029 г, 12%).

Пример 2

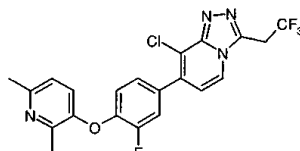
7-[3-Фтор-4-(2'-метил-пиридин-4-илокси)фенил]-8-трифторметил-3-циклопропилметил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (E2)



К смеси промежуточного соединения D17 (0,025 г, 0,0903 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) в атмосфере азота добавляли соединение D26 (0,037 г, 0,113 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,010 г, 0,0091 ммоль) и NaHCO₃ (0,25 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 7 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 3% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E2 (0,015 г, 37%).

Пример 3

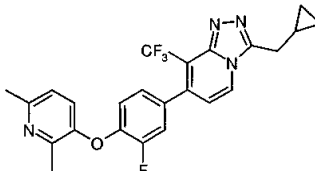
7-[3-Фтор-4-(2',6'-диметил-пиридин-3-илокси)фенил]-8-хлор-3-(2,2,2-трифтор-этил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (E3)



К смеси промежуточного соединения D11 (0,2 г, 0,553 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) в атмосфере азота добавляли соединение D24 (0,228 г, 0,664 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,032 г, 0,0277 ммоль) и NaHCO₃ (1,5 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2,5% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с DIPE с получением конечного соединения E3 (0,032 г, 12,8%).

Пример 4

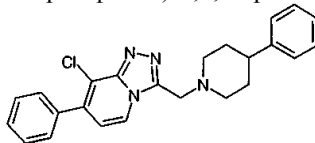
7-[3-Фтор-4-(2',6'-диметил-пиридин-3-илокси)]-8-трифторметил-3-циклопропилметил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (E4)



К смеси промежуточного соединения D17 (0,050 г, 0,181 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота добавляли соединение D24 (0,78 г, 0,227 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,021 г, 0,0181 ммоль) и NaHCO₃ (0,5 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреванию при 150°C в течение 7 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 3% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с н-гептаном с получением конечного соединения E4 (0,070 г, 85%).

Пример 5

3-(4-Фенилпиперидинил)метил-8-хлор-7-фенил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (E5)

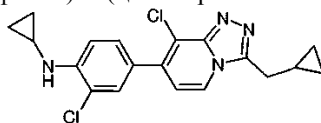


К раствору промежуточного соединения D20 (0,125 г, 0,544 ммоль) в уксусной кислоте (2 мл) добавляли 4-фенилпиперидин (0,158 г, 0,98 ммоль) и формальдегид (0,502 мл, 2,231 ммоль; 37%). Полученную смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 80°C в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали 2 М NaOH. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 10% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E5 (0,152

г, 69%).

Пример 6

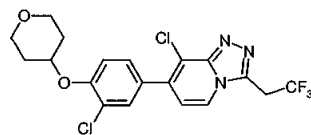
7-(3-Хлор-4-циклопропиламино-фенил)-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (Е6)



К смеси промежуточного соединения D9 (0,3 г, 0,899 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) в атмосфере азота добавляли соединение D35 (0,317 г, 1,079 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,052 г, 0,045 ммоль) и NaHCO₃ (1 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения дополнительное количество Pd(PPh₃)₄ (0,052 г, 0,045 ммоль) добавляли к реакционной смеси, которую затем нагревали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали диоксаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2% в качестве элюента), затем подвергали HPLC хроматографии на (C18 Xbridge 30 × 100 5 мкм; подвижная фаза, градиент от 80% 0,1% раствора NH₄CO₂CH₃ в воде, 20% MeOH до 0% 0,1% раствора NH₄CO₂CH₃ в воде, 100% MeOH). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E6 (0,161 г, 48%).

Пример 7

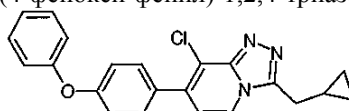
7-(3-Хлор-4-пиранил-4-окси-фенил)-8-хлор-3-(2,2,2-трифтор-этил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (Е7)



Раствор промежуточного соединения D31 (0,2 г, 0,431 ммоль) и оксихлорида фосфора(V) (0,080 мл, 0,862 ммоль) в CH₃CN (2 мл) нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 5 мин. После охлаждения добавляли NaHCO₃ (водный нас. раствор). Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/AcOEt вплоть до 60% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E7 (0,125 г, 65%) в виде белого твердого вещества.

Пример 8

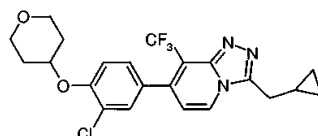
8-Хлор-3-циклопропилметил-7-(4-фенокси-фенил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин (Е8)



Промежуточное соединение D37 (0,1 г, 0,321 ммоль), циклопропил-уксусную кислоту (0,0321 г, 0,321 ммоль), диизопропилэтиламин (0,112 мл, 0,641 ммоль), трифенилфосфин на полимерной основе (0,448 г, 0,962 ммоль, 2,15 ммоль/г) и трихлорацетонитрил (0,0643 мл, 0,641 ммоль) в DCM (3 мл) нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 18 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали DCM и MeOH. Фильтрат промывали водой. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/ EtOAc вплоть до 20% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением конечного соединения E8 (0,054 г, 45%).

Пример 9

8-Трифторметил-7-[3-хлор-4-(тетрагидропиран-4-илокси)фенил]-3-циклопропилметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (Е9)

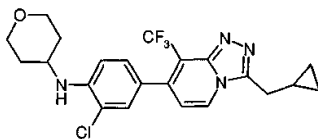


К смеси промежуточного соединения D17 (0,09 г, 0,326 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D28 (0,138 г, 0,408 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,038 г, 0,033 ммоль) и NaHCO₃ (0,75 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 7 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 3% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E9

(0,083 г, 56%).

Пример 10

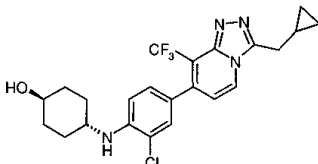
8-Трифторметил-7-[3-хлор-4-(тетрагидропиран-4-иламино)фенил]-3-циклопропилметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E10)



К смеси промежуточного соединения D17 (0,07 г, 0,254 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D33 (0,107 г, 0,317 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,029 г, 0,025 ммоль) и NaHCO₃ (0,75 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 7 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 3% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E10 (0,045 г, 39%).

Пример 11

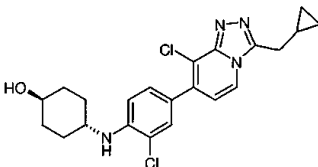
8-Трифторметил-7-[3-хлор-4-(4-гидрокси-циклогексиламино)фенил]-3-циклопропилметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E11, транс)



К смеси промежуточного соединения D17 (0,07 г, 0,254 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D44 (0,086 г, 0,317 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,029 г, 0,025 ммоль) и NaHCO₃ (0,75 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 7 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 3% в качестве элюента), затем подвергали HPLC хроматографии на (C18 Xbridge 30 × 100 5 мкм; подвижная фаза, градиент от 80% 0,1% раствора в воде NH₄CO₃H/NH₄OH, pH 9, 20% CH₃CN до 0% 0,1% раствора в воде NH₄CO₃H/NH₄OH, pH 9, 100% CH₃CN). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E11 (0,058 г, 49%).

Пример 12

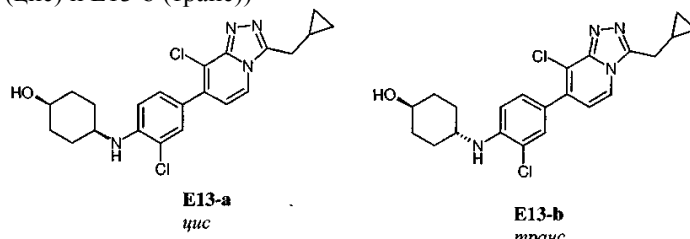
8-Хлор-7-[3-хлор-4-(4-гидрокси-циклогексиламино)фенил]-3-циклопропилметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E12, транс)



К смеси промежуточного соединения D9 (0,129 г, 0,388 ммоль) в 1,4-диоксане (3,5 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D44 (0,15 г, 0,427 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,0224 г, 0,0194 ммоль) и NaHCO₃ (1,5 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали 1,4-диоксаном. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 2% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E12 (0,06г, 36%).

Примеры 13-а (цис) и 13-б (транс)

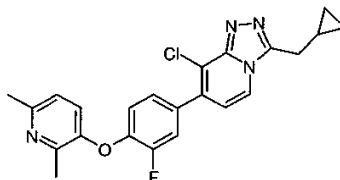
7-[3-Хлор-4-(4-гидрокси-циклогексиламино)фенил]-8-хлор-3-циклопропилметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E13-а (цис) и E13-б (транс))



К смеси промежуточного соединения D41 (0,389 г, 0,906 ммоль) в MeOH (8 мл), перемешиваемой при к.т., добавляли боргидрид натрия (0,0377 мг, 0,997 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Затем добавляли NaHCO₃ (водный нас. раствор) и полученную смесь экстрагировали DCM. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/7 М раствор NH₃ в MeOH вплоть до 0,03% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением конечного соединения E13-а (цис) (0,04 г, 10%) и конечного соединения E13-б (транс) (0,07 г, 18%).

Пример 14

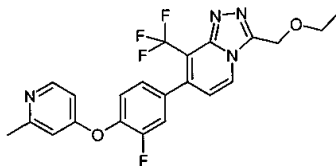
8-Хлор-3-циклопропилметил-7-{4-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)окси]-3-фторфенил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E14)



К смеси промежуточного соединения D9 (1,7 г, 5,097 ммоль) в 1,4-диоксане (36 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D24 (2,099 г, 6,116 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,589 г, 0,51 ммоль) и NaHCO₃ (18 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 7 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; смесь DCM/EtOAc/MeOH в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с DIPE с получением конечного соединения E14 (1,3 г, 60%).

Пример 36

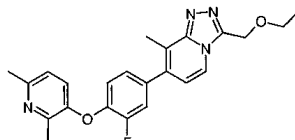
3-Этоксиметил-7-[3-фтор-4-(2-метил-пиридин-4-илокси)фенил]-8-трифторметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E36)



К смеси промежуточного соединения D50 (0,190 г, 0,679 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D26 (0,268 г, 0,815 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,078 г, 0,0679 ммоль) и NaHCO₃ (1,5 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 10 мин при помощи микроволнового излучения. После охлаждения смесь промывали NaHCO₃ (водный нас. раствор). Органический слой отделяли и сушили (Na₂SO₄). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/EtOAc/7 М раствор NH₃ в MeOH) смеси в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток промывали DIPE с получением конечного соединения E36 (0,23 г, 75%) в виде белого твердого вещества.

Пример 42

8-Метил-3-этоксиметил-7-{3-фтор-4-[(2,6-диметилпиридин-3-ил)окси]фенил}[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E42)

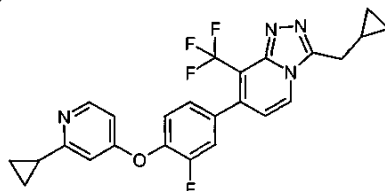


К смеси промежуточного соединения D48 (0,100 г, 0,443 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D24 (0,197 г, 0,576 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,051 г, 0,044 ммоль)

и NaHCO_3 (1 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc . Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/EtOAc от 100/0 до 0/100 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с DIPE с получением конечного соединения E42 (0,12 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

Пример 46

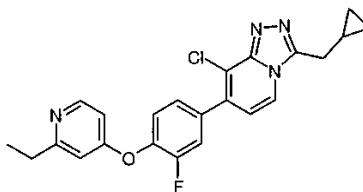
3-Циклопропилметил-7-[4-(2-циклопропил-пиридин-4-илокси)-3-фтор-фенил]-8-трифторметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E46)



К смеси промежуточного соединения D17 (0,380 г, 1,379 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D54 (0,538 г, 1,516 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,079 г, 0,068 ммоль) и NaHCO_3 (2 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения до к.т. в реакционную смесь доливали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,040 г) и NaHCO_3 (1 мл, водный нас. раствор) и облучали при 150°C в течение 8 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали DCM и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/MeOH вплоть до 4% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который растирали с Et_2O с получением конечного соединения E46 (0,390 г, 60%) в виде белого твердого вещества.

Пример 48

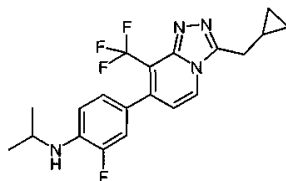
3-Циклопропилметил-7-[4-(2-этил-пиридин-4-илокси)-3-фтор-фенил]-8-хлор[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E48)



К смеси промежуточного соединения D9 (0,26 г, 0,779 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D56 (0,294 г, 0,857 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,045 г, 0,039 ммоль) и NaHCO_3 (2 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали DCM и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/MeOH вплоть до 4% в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который растирали с Et_2O с получением конечного соединения E48 (0,316 г, 95%) в виде белого твердого вещества.

Пример 49

3-Циклопропилметил-7-[3-фтор-4-(изопропиламино)фенил]-8-трифторметил[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (E49)



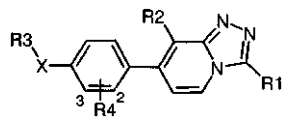
К смеси промежуточного соединения D17 (0,350 г, 1,27 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере азота добавляли промежуточное соединение D51 (0,460 г, 1,651 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,073 г, 0,0635 ммоль) и NaHCO_3 (2 мл, водный нас. раствор). Реакционную смесь нагревали при помощи микроволнового излучения при 150°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь фильтровали через подушку диатомитовой земли и промывали EtOAc . Органический слой промывали NaHCO_3 (водный нас. раствор). Органическую фазу отделяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (силикагель; DCM/EtOAc от 100/0 до 70/30 в качестве элюента). Целевые фракции собирали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом остаток растирали с Et_2O с получением конечного соединения E49 (0,25 г, 50%) в виде белого твердого вещества.

В табл. 1а и 1б ниже перечислены соединения формулы (I), которые были получены в соответствии

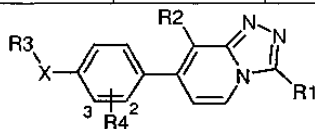
с вышеприведенными примерами.
































Таблица 1а. Полученные соединения формулы (I)

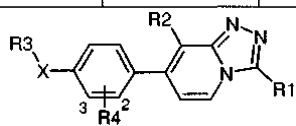
* означает приведенную в качестве примера методику, в соответствии с которой получали дополнительные соединения





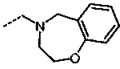




















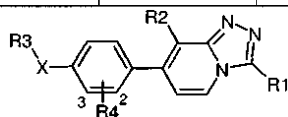
Номер соед.	Номер примера	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
1	E1*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-F
2	E2*		--CF ₃		3-F
3	E3*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-F
4	E4*		--CF ₃		3-F
5	E5*		--Cl	H	H
6	E6*		--Cl		3-Cl
7	E7*	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
8	E8*		--Cl		H
9	E9*		--CF ₃		3-Cl
































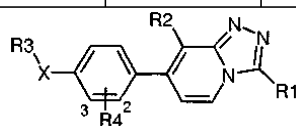
Номер соед.	Номер примера	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
10	E10*		--CF ₃		3-Cl
11	E11*		--CF ₃		3-Cl
12	E12*		--Cl		3-Cl
13-a	E13*		--CF ₃		3-Cl
13-b	E14*		--CF ₃		3-Cl
14	E14		--Cl		3-F
15	E15		--Cl		3-F
16	E8	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		H
17	E8		--Cl		H
18	E1		--Cl		H
19	E1		--Cl		H
20	E1		--Cl		H
21	E13		--Cl		3-Cl
22	E1		--Cl		3-Cl
23	E1		--Cl		3-Cl
24	E1		--CF ₃		3-Cl



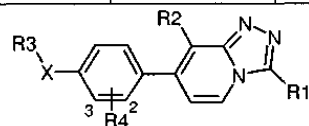
Номер соед.	Номер примера	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
25	E1		--Cl		3-F
26	E13	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
27	E13	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
28	E5		--Cl	H	H
29	E13	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
30	E1	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
31	E1		--CF ₃		3-Cl
32	E6		--CF ₃		3-F
33	E1		--Cl		3-F
34	E4		--Cl		3-Cl
35	E1		--Cl		3-Cl
36	E2		--CF ₃		3-F
37	E2		--CF ₃		3-F
38	E4		--CF ₃		3-F



Номер соед.	Номер примера	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
39	E1		--Cl		3-F
40	E1	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
41	E8		--Cl		3-F
42	E2		--CH ₃		3-F
43	E8		--Cl		3-F
44	E2		--CF ₃		3-F
45	E2		--CF ₃		3-Cl
46	E4		--CF ₃		3-F
47	E11		--CF ₃		3-Cl
48	E8		--Cl		3-F
49	E10		--CF ₃		3-F
50	E6		--Cl		3-F
51	E6		--Cl		3-Cl
52	E10		--CF ₃		3-Cl
53	E4		--CF ₃		3-Cl



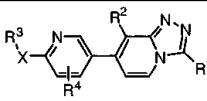










Номер соед.	Номер примера	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
54	E4		--CF ₃		3-Cl
55	E1	--CH ₂ -CF ₃	--Cl		3-Cl
56	E4		--CF ₃		3-Cl
57	E4		--CF ₃		3-F
58	E10		--CF ₃		H
59	E10		--Cl		H
60	E4		--CH ₃		3-F
61	E4		--CH ₃		3-Cl
62	E4				3-F
63	E4		--CF ₃		H
64 [‡]	E1		--CF ₃		H
65	E1		--CH ₃		3-Cl
71	E1		--CF ₃		3-Cl
72	E1		--CF ₃		3-Cl
73	E1		--CF ₃		3-Cl
74	E1		--CF ₃		3-Cl



Номер соед.	Номер примера	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
75	E1		--CF ₃		3-Cl
76	E1		--CF ₃		3-Cl
77	E1		--CF ₃		3-F
78	E1		--CF ₃		3-F
79	E1		--CF ₃		3-F
80	E1		--CF ₃		H
81	E1		--CF ₃		3-Cl

‡ означает гидрохлоридную соль ($\cdot\text{HCl}$)

Таблица 1b. Полученные соединения формулы (I)

					
Номер соединения	Номер примера	R ¹	R ²	R ³ -X	R ⁴
66	E10		--Cl		H
67	E1		--Cl		H
68	E1		--CF ₃		H
69	E1		--Cl		H
70	E1		--CF ₃		H

В. Аналитическая часть

Точки плавления

Значения представляют собой максимальные значения и получены с экспериментальными неопределенностями, которые обычно связаны с этим аналитическим способом. Для некоторых соединений точки плавления определяли в открытых капиллярных трубках либо на приборе Mettler FP62, либо на приборе Mettler FP81HT-FP90. Точки плавления измеряли с температурным градиентом 10°C/мин. Максимальная температура составляла 300°C. Точку плавления считывали с цифрового дисплея.

LCMS

Общая процедура для приборов Waters MS

HPLC измерение осуществляли, используя HP 1100 от Agilent Technologies, содержащий насос (четырёхканальный или бинарный) с дегазатором, автоматическим пробоотборником, термостатом колонки, DAD и колонкой, как указано в соответствующих способах ниже. Поток из колонки делили для MS-спектрометра. MS-детектор оснащали либо источником ионизации электрораспылением (ES), либо двойным источником ионизации ESCI (ES, объединенная с химической ионизацией (CI) при атмосферном давлении). Азот использовали в качестве газа-распылителя. Температуру источника поддерживали при 140°C. Сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения MassLynx-Openlynx.

Общая процедура для прибора Agilent MS

HPLC измерение осуществляли, используя HP 1100 от Agilent Technologies, содержащий бинарный насос с дегазатором, автоматическим пробоотборником, термостатом колонки, DAD и колонкой, как указано в соответствующих способах ниже. Поток из колонки делили для MS-спектрометра. MS-детектор оснащали двойным источником ионизации ESCI (ES, объединенная с CI при атмосферном давлении). Азот использовали в качестве газа-распылителя. Температуру источника поддерживали при 100°C. Сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения Chemsation-Agilent Data Browser.

Общая процедура Waters MS приборов

UPLC (сверхпроизводительная жидкостная хроматография) измерение осуществляли с использованием системы Acquity UPLC от Waters, содержащей подставку для проб, бинарный насос с дегазатором, термостат для четырех колонок, DAD и колонку, как указано в соответствующих способах ниже. Поток из колонки использовали без разделения для MS-детектора. MS-детектор оснащали двойным источником ионизации ESCI (ES, объединенная с CI при атмосферном давлении). Азот использовали в качестве газа-распылителя. Температуру источника поддерживали при 140°C. Сбор данных осуществляли с помощью программного обеспечения MassLynx-Openlynx.

MS процедура для LC

Способ 1

HRMS (TOF детектор) получали только в режиме положительной ионизации или в положительном/отрицательном режимах путем сканирования от 100 до 750 е.м. (единиц массы, е.м.). Напряжение на игле капилляра составляло 2,5 кВ для положительного режима и 2,9 кВ для отрицательного режима ионизации. Напряжение на конусе составляло 20 В как для положительного, так и для отрицательного режимов ионизации. Лейцин-энкефалин являлся стандартным веществом, используемым для калибровки по фиксированной массе ("lock mass").

Способ 1

В дополнение к общей процедуре: HPLC на обращенной фазе осуществляли на колонке Sunfire-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) от Waters, со скоростью потока 1,0 мл/мин, при 60°C. Используемые градиентные условия: от 95% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac + 5% CH₃CN), 2,5% В (CH₃CN), 2,5%С (MeOH) до 50% В, 50% С за 6,5 мин, выдерживают до 7,0 мин и уравнивают до первоначальных условий от 7,3 мин вплоть до 9,0 мин. Объем инъекции 2 мкл. HRMS (TOF) получали путем сканирования от 100 до 750 за 0,5 с,

используя время задержки 0,3 с. Напряжение на капиллярной игле составляло 2,5 кВ для режима положительной ионизации и 2,9 кВ для режима отрицательной ионизации. Напряжение на конусе составляло 20 В как для режима положительной ионизации, так и для режима отрицательной ионизации. Лейцин-энкефалин являлся стандартным веществом, используемым для калибровки по фиксированной массе.

Способ 2

В дополнение к общей процедуре: UPLC на обращенной фазе осуществляли на колонке BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) от Waters, со скоростью потока 0,8 мл/мин, при 60°C без деления для MS-детектора. Используемые градиентные условия: от 95% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac + 5% CH₃CN), 5% В (смесь CH₃CN / MeOH, 1/1) до 20% А, 80% В за 4,9 мин, до 100% В в 5,3 мин, выдерживают до 5,8 мин и уравнивают до первоначальных условий от 6,0 до 7,0 мин. Объем инъекции 0,5 мкл. LRMS (одноквадрупольный, SQD) получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,1 с, используя межканальную задержку 0,08 с. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 3

В дополнение к общей процедуре: HPLC на обращенной фазе осуществляли на колонке Eclipse Plus-C18 (3,5 мкм, 2,1 × 30 мм) от Agilent, со скоростью потока 1,0 мл/мин, при 60°C без деления для MS-детектора. Используемые градиентные условия: от 95% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac + 5% CH₃CN), 5% В (смесь CH₃CN / MeOH, 1/1) до 100% В за 5,0 мин, выдерживают до 5,15 мин и уравнивают до первоначальных условий от 5,30 до 7,0 мин. Объем инъекции 2 мкл. LRMS (одноквадрупольный, SQD детектор) получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,1 с, используя межканальную задержку 0,08 с. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 4

В дополнение к общей методике: HPLC на обращенной фазе осуществляли на картридже XDB-C18 (1,8 мкм, 2,1 × 30 мм) от Agilent, при 60°C, со скоростью потока 1 мл/мин, при 60°C. Используемые градиентные условия: от 90% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac), 5% В (CH₃CN), 5% С (MeOH) до 50% В и 50% С за 6,5 мин, до 100% В в 7 мин и уравнивали до первоначальных условий от 7,5 до 9,0 мин. Объем инъекции 2 мкл. HRMS (TOF) получали только в режиме положительной ионизации путем сканирования от 100 до 750 за 0,5 с, используя время задержки 0,1 с. Напряжение на игле капилляра составляло 2,5 кВ, а напряжение на конусе составляло 20 В. Лейцин-энкефалин являлся стандартным веществом, используемым для калибровки по фиксированной массе.

Способ 5

В дополнение к общей процедуре: HPLC на обращенной фазе осуществляли на колонке Sunfire-C18 (2,5 мкм, 2,1 × 30 мм) от Waters, со скоростью потока 1,0 мл/мин, при 60°C без деления для MS-детектора. Используемые градиентные условия: от 95% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac + 5% CH₃CN), 5% В (смесь CH₃CN / MeOH, 1/1) до 100% В за 6,5 мин, выдерживают до 7,0 мин и уравнивают до первоначальных условий от 7,3 до 9,0 мин. Объем инъекции 2 мкл. LRMS (одноквадрупольный, SQD детектор) получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,1 с, используя межканальную задержку 0,08 с. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 6

В дополнение к общей процедуре: UPLC на обращенной фазе осуществляли на колонке BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) от Waters, со скоростью потока 0,8 мл/мин, при 60°C без деления для MS-детектора. Используемые градиентные условия: от 95% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac + 5% CH₃CN), 5% В (смесь CH₃CN/MeOH, 1/1) до 20% А, 80% В за 6,3 мин, до 100% В в 6,85 мин, выдерживают до 7,50 мин и уравнивают до первоначальных условий от 7,75 до 9,0 мин. Объем инъекции 0,5 мкл. LRMS (одноквадрупольный, SQD детектор) получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,1 с, используя межканальную задержку 0,08 с. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

Способ 7

В дополнение к общей процедуре: UPLC на обращенной фазе осуществляли на HSS-T3 колонке (1,8 мкм, 2,1 × 50 мм) от Waters, со скоростью потока 0,8 мл/мин, при 60°C без деления для MS-детектора. Используемые градиентные условия: 95% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac + 5% CH₃CN), 5% В (смесь CH₃CN/MeOH, 1/1) до 20% А, 80% В за 6,3 мин, до 100% В в 6,85 мин, выдерживали до 7,50 мин и уравнивали до первоначальных условий от 7,75 до 9,0 мин. Объем инъекции 0,5 мкл. LRMS (одноквадрупольный, SQD детектор) получали путем сканирования от 100 до 1000 за 0,1 с, используя межканальную задержку 0,08 с. Напряжение на игле капилляра составляло 3 кВ. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной ионизации и 30 В для режима отрицательной ионизации.

MS процедура для LC способа 8: LRMS (одноквадрупольный, SQD детектор) получали только в режиме положительной ионизации или в положительном/отрицательном режимах путем сканирования от 100 до 1000 е.м. Напряжение на игле капилляра составляло 3 кВ. Для режима положительной ионизации

ции напряжение на конусе составляло 20, 25 или 20 В/50 В. Для режима отрицательной ионизации напряжение на конусе составляло 30 В.

Способ 8

В дополнение к общей процедуре: UPLC на обращенной фазе осуществляли на ВЕН-С18 колонке (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) от Waters, со скоростью потока 1,0 мл/мин, при 50°C. Используемые градиентные условия: 95% А (0,5 г/л раствор NH₄Ac + 5% CH₃CN), 5% В (CH₃CN) до 40% А, 60% В, затем до 5% А, 95% В и уравнивали до исходных условий вплоть до 7 и 5 мин прогона; объем инъекции 0,5 или 2 мкл.

Таблица 2. Физико-химические данные для некоторых соединений (н.о. = не определяли)

Номер соед.	Т.пл. (°С)	[МН ⁺]	R _t (мин)	Способ LCMS	Номер соед.	Т.пл. (°С)	[МН ⁺]	R _t (мин)	Способ LCMS
1	130,1	437	3,99	5	10	198,4	451	3,29	2
2	н.о.	443	3,79	6	11	н.о.	465	4,13	7
3	164,5	451	3,24	2	12	273,7	431	3,1	2
4	н.о.	457	3,38	2	13a	н.о.	466	3	2
5	н.о.	403	4,27	1	13b	н.о.	466	3,16	2
6	>300	373	3,8	1	14	207,2	423	2,85	8
7	186,7	446	3,46	3	15	>300	409	2,57	8
8	156,7	376	4,66	4	16	>300	404	4,6	4
9	176,9	452	3,33	2	17	>300	376	4,7	4
18	н.о.	369	2,7	2	46	211,1	469	3,31	8
19	н.о.	449	3,9	2	47	н.о.	505	3,5	8
20	н.о.	383	2,6	2	48	>300	423	2,86	8
21	270,9	431	3,1	2	49	196,9	393	3,33	8
22	221,3	417	4,1	1	50	196,5	359	3,11	8
23	н.о.	418	3,3	2	51	н.о.	375	3,46	8
24	213,6	437	3,2	2	52	230	409	3,71	8
25	н.о.	357	3,3	2	53	>300	473	3,22	8
26	196,7	460	3,1	1	54	н.о.	485	2,49	8
27	>300	460	3,2	1	55	220,7	467	2,25	8
28	н.о.	391	3,6	1	56	>300	459	2,10	8
29	>300	459	3,2	1	57	>300	457	2,16	8
30	>300	445	3,4	1	58	127,5	454	2,05	8
31	н.о.	407	3,5	8	59	158,1	420	1,93	8
32	>300	391	3,18	8	60	147,4	403	2,07	8
33	180,3	427	2,77	8	61	121	419	2,23	8
34	182,7	439	3,09	8	62	166,4	429	2,24	8
35	160,6	429	2,7	8	63	192,5	429	1,92	8
36	171,2	447	2,68	8	64	186,2	437	2,21	8
37	172,5	462	2,87	8	65	286,8	423	2,68	8
38	232,5	457	2,94	8	66	292,8	342	2,16	8
39	167,4	427	2,65	8	67	>300	370	1,39	8
40	>300	453	2,81	8	68	>300	404	1,51	8
41	н.о.	423	2,83	8	69	>300	368	2,10	8
42	144	407	2,78	8	70	>300	402	2,24	8
43	>300	435	4,51	1	71	138,1	451	2,54	8
44	142,2	461	2,89	8	72	150,5	479	2,03	8
45	171,6	463	2,84	8	73	206	436	1,37	8

74	н.о.	465	2,09	8
75	н.о.	471	3,19	8
76	н.о.	450	1,45	8
77	160,4	472	2,67	8
78	107,3	456	2,32	8

79	148,5	473	2,79	8
80	159,1	455	3,73	3

н.о. - не определяли

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР)

Для некоторых соединений ^1H ЯМР спектры регистрировали либо на спектрометре Bruker DPX-400, либо на спектрометре Bruker AV-500 со стандартными последовательностями импульсов, работающих соответственно при 360, 400 и 500 МГц. Химические сдвиги (δ) представлены в миллионных долях (м.д.) вниз от тетраметилсилана (TMS), который использовали в качестве внутреннего стандарта.

Соединение 1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,55 (с., 3H), 4,13 (q, $J=9,7$ Гц, 2H), 6,73 (dd, $J=5,5, 2,3$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,32 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,36-7,41 (m, 1H), 7,45 (dd, $J=10,9, 2,1$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,42 (d, $J=5,5$ Гц, 1H).

Соединение 2: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,34-0,44 (m, 2H), 0,61-0,73 (m, 2H), 1,18-1,29 (m, 1H), 2,55 (с., 3H), 3,17 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,70 (dd, $J=5,8, 2,6$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,83 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,20 (br. d, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 8,14 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,41 (d, $J=5,8$ Гц, 1H).

Соединение 3: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 2,53 (с., 3H), 2,55 (с., 3H), 4,11 (q, $J=9,9$ Гц, 2H), 6,93 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,98 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,16 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,23-7,28 (m, 1H), 7,42 (dd, $J=11,1, 2,1$ Гц, 1H), 8,01 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 4: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,31-0,43 (m, 2H), 0,61-0,70 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 1H), 2,53 (с., 3H), 2,55 (с., 3H), 3,15 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 6,79 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,89 (t, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,05 (br. d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,14 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,22 (dd, $J=10,9, 2,1$ Гц, 1H), 8,11 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 5: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,73 (qd, $J=12,3, 3,5$ Гц, 2H), 1,87 (br. d, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,33 (td, $J=11,8, 1,6$ Гц, 2H), 2,57 (tt, $J=12,0, 3,7$ Гц, 1H), 2,95 (br. d, $J=11,6$ Гц, 2H), 4,17 (с., 2H), 6,91 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16-7,24 (m, 3H), 7,27-7,34 (m, 2H), 7,43-7,61 (m, 5H), 8,48 (d, $J=6,9$ Гц, 1H).

Соединение 6: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,29-0,42 (m, 2H), 0,57-0,70 (m, 4H), 0,78-0,92 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H), 3,11 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 4,94 (br. s, 1H), 6,87 (d, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,18 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,42 (dd, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H), 7,47 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 7: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 1,87-1,97 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 2H), 4,01-4,07 (m, 2H), 4,11 (q, $J=9,7$ Гц, 2H), 4,63-4,71 (m, 1H), 6,98 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,07 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,59 (d, $J=2,3$ Гц, 1H), 8,00 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 8: ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,31-0,42 (m, 2H), 0,58-0,70 (m, 2H), 1,17-1,27 (m, 1H), 3,12 (d, $J=6,6$ Гц, 2H), 6,90 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,08-7,14 (m, 4H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,96 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 9: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,30-0,43 (m, 2H), 0,58-0,73 (m, 2H), 1,16-1,28 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 2H), 2,02-2,12 (m, 2H), 3,14 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 4,00-4,09 (m, 2H), 4,61-4,68 (m, 1H), 6,78 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,09 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 10: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,31-0,42 (m, 2H), 0,58-0,71 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 2,09 (br. d, $J=12,7$ Гц, 2H), 3,13 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,56 (td, $J=11,8, 2,3$ Гц, 2H), 3,56-3,67 (m, 1H), 4,05 (dt, $J=11,7, 3,7$ Гц, 2H), 4,47 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,74 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,78 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,3, 1,8$ Гц, 1H), 7,32 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,05 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 11: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,30-0,43 (m, 2H), 0,58-0,71 (m, 2H), 1,16-1,25 (m, 1H), 1,29-1,42 (m, 2H), 1,42-1,53 (m, 3H), 2,03-2,12 (m, 2H), 2,20 (br. d, $J=12,0$ Гц, 2H), 3,13 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 4,39 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,72 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 6,79 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,16 (dd, $J=8,6, 2,1$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 12: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,29-0,42 (m, 2H), 0,56-0,71 (m, 2H), 1,17-1,25 (m, 1H), 1,47 (br. s., 1H), 1,73-1,80 (m, 4H), 1,80-1,91 (m, 4H), 3,11 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,46-3,57 (m, 1H), 3,98 (br. s., 1H), 4,60 (br. d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,87 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,39 (dd, $J=8,3, 2,3$ Гц, 1H), 7,49 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,91 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 13-а (цис): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,30-0,43 (m, 2H), 0,59-0,72 (m, 2H), 1,16-1,27 (m, 1H), 1,45 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 1,67-1,77 (m, 2H), 1,77-1,92 (m, 4H), 2,07-2,18 (m, 2H), 3,14 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,76-3,86 (m, 1H), 4,51-4,57 (m, 1H), 6,78 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,01 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,19 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H), 7,40 (d, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,08 (d, $J=7,2$ Гц, 1H).

Соединение 13-б (транс): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 0,30-0,43 (m, 2H), 0,59-0,72 (m, 2H), 1,15-1,29 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,61 (br. s., 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 2,05-2,22 (m, 4H), 3,14 (d, $J=6,7$ Гц, 2H), 3,86-3,95 (m, 1H), 4,39-4,48 (m, 1H), 6,78 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,02 (d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H).

1H), 7,39 (d, J=2,3 Гц, 1H), 8,09 (d, J=7,2 Гц, 1H).

Соединение 14: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,32-0,42 (m, 2H), 0,61-0,69 (m, 2H), 1,17-1,28 (m, 1H), 2,54 (s., 3H), 2,55 (s., 3H), 3,13 (d, J=6,9 Гц, 2H), 6,87 (d, J=6,9 Гц, 1H), 6,92 (t, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,16 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,25 (d, J=9,2 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=11,3, 1,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J=6,9 Гц, 1H).

Соединение 36: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,24 (t, J=6,9 Гц, 3H), 2,55 (s., 3H), 3,61 (q, J=6,9 Гц, 2H), 5,14 (s., 2H), 6,70 (dd, J=5,5, 2,3 Гц, 1H), 6,76 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,85 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,08-7,23 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 2H), 8,41 (d, J=5,8 Гц, 1H), 8,43 (d, J=6,9 Гц, 1H).

Соединение 42: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 1,22 (t, J=6,9 Гц, 3H), 2,55 (s., 6H), 2,65 (s., 3 H), 3,57 (q, J=6,9 Гц, 2H), 5,08 (s., 2H), 6,82 (d, J=7,2 Гц, 1H), 6,93 (t, J=8,3 Гц, 1H), 7,01 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (dt, J=8,4, 1,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,23 (dd, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 8,15 (d, J=7,2 Гц, 1H).

Соединение 46: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,32-0,45 (m, 2H), 0,53-0,75 (m, 2H), 0,96-1,03 (m, 2H), 1,02-1,08 (m, 2H), 1,16-1,30 (m, 1H), 1,91-2,03 (m, 1H), 3,16 (d, J=6,7 Гц, 2H), 6,63 (dd, J=5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,75 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,83 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,15-7,22 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 8,15 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,35 (d, J=5,5 Гц, 1H).

Соединение 48: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,31-0,43 (m, 2H), 0,60-0,72 (m, 2H), 1,15-1,29 (m, 1H), 1,31 (t, J=7,7 Гц, 3H), 2,82 (q, J=7,6 Гц, 2H), 3,14 (d, J=6,6 Гц, 2H), 6,72 (dd, J=5,8, 2,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J=2,3 Гц, 1H), 6,91 (d, J=6,9 Гц, 1H), 7,31 (t, J=8,2 Гц, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,45 (dd, J=10,7, 2,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,44 (d, J=5,8 Гц, 1H).

Соединение 49: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д. 0,28-0,42 (m, 2H), 0,57-0,71 (m, 2H), 1,12-1,26 (m, 1H), 1,29 (d, J=6,4 Гц, 6H), 3,12 (d, J=6,6 Гц, 2H), 3,64-3,77 (m, 1H), 3,96 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,74 (t, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,02 (d, J=10,1 Гц, 2H), 8,04 (d, J=6,9 Гц, 1H).

Г. Фармакологические примеры

Соединения, предложенные в настоящем изобретении, являются положительными аллостерическими модуляторами mGluR2. Эти соединения, по-видимому, потенцируют глутаматные ответы путем связывания с аллостерическим участком, а не с участком связывания глутамата. Ответ mGluR2 на концентрацию глутамата увеличивается, когда присутствуют соединения формулы (I). Ожидается, что соединения формулы (I) будут оказывать свое влияние, по существу, на mGluR2 благодаря их способности усиливать функцию данного рецептора. Поведение положительных аллостерических модуляторов, тестируемых на mGluR2 с использованием анализа связывания [³⁵S]GTPγS, описанного ниже, и который подходит для идентификации таких соединений и, более конкретно, соединений формулы (I), показано в табл. 3.

Анализ связывания [³⁵S]GTPγS

Анализ связывания [³⁵S]GTPγS представляет собой функциональный мембранный анализ, используемый для исследования функции G-белок-сопряженного рецептора (GPCR), посредством которого измеряют включение негидролизуемой формы GTP - [³⁵S]GTPγS (гуанозин-5'-трифосфат, меченый гамма-излучающим ³⁵S). α-Субъединица G-белка катализирует обмен гуанозин-5'-дифосфата (GDP) на гуанозинтрифосфат (GTP), и при активации указанного GPCR агонистом [³⁵S]GTPγS становится включенным и не может расщепляться для продолжения цикла обмена (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Количество включенного радиоактивного [³⁵S]GTPγS является прямым показателем активности G-белка, и, таким образом, можно определить активность агониста. Показано, что mGluR2-рецепторы предпочтительно сопряжены с Gαi-белком, предпочтительным партнером сопряжения для этого способа, и поэтому он широко используется для исследования рецепторной активации рецепторов mGluR2 как в рекомбинантных клеточных линиях, так и в тканях. Здесь авторы изобретения описывают применение анализа связывания [³⁵S]GTPγS с использованием мембран из клеток, трансфицированных рецептором mGluR2 человека, и адаптированный, исходя от Schaffhauser et al. ((2003) Molecular Pharmacology 4:798-810), для детекции свойств соединений по настоящему изобретению в отношении положительной аллостерической модуляции (ПАМ).

Получение мембран

Клетки СНО культивировали до предконфлюентности и стимулировали 5 мМ бутиратом в течение 24 ч с последующей промывкой в PBS и затем собирали путем соскабливания в буфере для гомогенизации (50 мМ Трис-НСl буфер, pH 7,4, 4°C). Клеточные лизаты непродолжительно гомогенизировали с использованием гомогенизатора ultra-turrax. Гомогенат центрифугировали при 16000 об/мин (Sorvall RC-5C плюс ротор SS-34) в течение 10 мин и супернатант отбрасывали. Осадок ресуспендировали в 5 мМ Трис-НСl, pH 7,4 и снова центрифугировали (18000 об/мин, 20 мин, 4°C). Конечный осадок ресуспендировали в 50 мМ Трис-НСl, pH 7,4 и хранили при -80°C в подходящих аликвотах до использования. Концентрацию белка определяли методом Брэдфорда (Bio-Rad, USA) с бычьим сывороточным альбумином в качестве стандарта.

Анализ связывания [³⁵S]GTPγS

Измерение положительной аллостерической модуляторной активности тестируемых соединений в отношении mGluR2 осуществляли следующим образом. Тестируемые соединения и глутамат разбавляли

в буфере для анализа, содержащем 10 мМ HEPES кислоту, 10 мМ HEPES соль, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl₂ и 10 мкМ GDP. Мембраны, содержащие mGlu2-рецептор человека, оттаивали на льду и разбавляли в буфере для анализа с добавлением 14 мкг/мл сапонина. Мембраны предварительно инкубировали только с соединением или вместе с заранее заданной (примерно EC₂₀) концентрацией глутамата (анализ PAM) в течение 30 мин при 30°C. После добавления [³⁵S]GTPγS (кон. конц. 0,1 нМ) микропланшеты встряхивали в течение короткого периода времени и дополнительно инкубировали, чтобы обеспечить включение [³⁵S]GTPγS при активации (30 мин, 30°C). Конечные смеси для анализа содержали 7 мкг мембранного белка в смеси 10 мМ HEPES кислоты, 10 мМ HEPES соли, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl₂, 10 мкМ GDP и 10 мкг/мл сапонина. Общий объем реакционной смеси составлял 200 мкл. Реакции останавливали посредством быстрой фильтрации через фильтр-планшеты Unifilter-96 GF/B (Packard, Meriden, CT) с использованием 96-луночного коллектора Packard filtermate. Фильтры промывали 6 раз ледяной смесью 10 мМ NaH₂PO₄/10 мМ NaH₂PO₄, pH 7,4. Затем фильтры сушили на воздухе и в каждую лунку добавляли 40 мкл жидкой сцинтилляционной смеси (Microscint-O). Радиоактивность, связанную с мембранами, подсчитывали в сцинтилляционном и люминесцентном счетчике для микропланшетов (Microplate Scintillation and Luminescence Counter) от Packard.

Анализ данных

Данные, полученные в присутствии EC₂₀ агониста mGluR2 глутамата для определения положительной аллостерической модуляции (PAM), получали с использованием программного интерфейса Lexis (разработанного J&J). Данные вычисляли в виде % от контрольного глутаматного ответа, определенного как максимальный ответ, получаемый при добавлении одного глутамата. Сигмоидальные кривые зависимости концентрация-ответ, изображающие на графике эти проценты в зависимости от log концентрации тестируемого соединения, анализировали с использованием нелинейного регрессионного анализа. Концентрацию, дающую полумаксимальный эффект, затем рассчитывают как EC₅₀.

Значения pEC₅₀ ниже рассчитывали как -log EC₅₀, когда EC₅₀ выражена в М. В табл. 3 ниже представлены фармакологические данные, полученные для выбранной совокупности соединений.

Двигательная активность (видеонаблюдение)

Аппарат и общая процедура

В день экспериментов мышей приносили в процедурную комнату. Их размещали по отдельности и оставляли акклиматизироваться в течение по меньшей мере получаса перед тестированием. Хотя исследования проводили во время светового цикла (с 8:00 до 16:00 ч), процедурную комнату освещали слабо (от 3 до 30 лк) для того, чтобы обеспечить лучший контраст для видеонаблюдения. Местное освещение использовали для инъекционных процедур. Во время каждого испытания отдельную мышь помещали на арену "открытого поля" (серый ПВХ (поливинилхлоридный) цилиндр с высотой 40 см и диаметром 22,5 см). Каждую арену помещали на освещенную инфракрасными LED (светодиоды) (8 × 8 LEDs) клетку (белая ПВХ квадратная клетка; 40 × 40 см²; высота 12,5 см). Каждую мышь помещали в центр арены и оставляли свободно исследовать в течение 30 мин. После каждого испытания арену очищали влажной, а затем сухой протирочной тряпкой. Чувствительную к инфракрасному свету трубочную видеокамеру и источник белого света (на арене: 4-7 лк) устанавливали на потолке выше видеокамеры для регистрации и ввода активности в компьютер. Поведение животного регистрировали и анализировали с использованием системы видеонаблюдения Noldus Ethovision XT (Version 3,1; Noldus, Wageningen, The Netherlands). Рассчитывали общее пройденное расстояние (см). Данные затем экспортировали в систему обработки данных для дополнительного анализа и составления отчета.

Фенциклидин (PCP)-индуцированная гиперлокомоция у мышей

Тестируемое соединение или растворитель вводили в заранее определенное время перед измерением (стандартно: 30 мин) мышам-самцам NMRI, которым вводили фенциклидин (PCP; 5 мг/кг, п/к) за 30 мин до измерения. Активность измеряли в течение 30 мин. Критерий индуцированного лекарственным средством ингибирования гиперлокомоции: общее расстояние менее 5500 импульсов (3,9% ложноположительных сигналов в контролях; n = 154). Результаты показаны в табл. 4 ниже.

d-Амфетамин-индуцированная гиперлокомоция у мышей

Тестируемое соединение или растворитель вводили в заранее определенное время перед измерением (стандартно: 30 мин) мышам-самцам NMRI, которым вводили d-амфетамин (5 мг/кг, п/к) за 30 мин до измерения. Активность измеряли в течение 30 мин. Критерий индуцированного лекарственным средством ингибирования гиперлокомоции: общее расстояние менее 5500 импульсов (4,1% ложноположительных сигналов в контролях; n = 410). Результаты показаны в табл. 4 ниже.

Тестирование условной реакции избегания (CAR)

Аппарат

Аппарат состоял из внутренней камеры, окруженной наружной камерой. Внутренняя камера состояла из четырех стенок из прозрачного, синтетического материала (длина × ширина × высота: 30 × 30 × 30 см), открытого верха и решетчатого пола, изготовленного из 15 пар железных прутьев (диаметр 2 мм; расстояние между прутьями 6 мм). Нечетные и четные прутья соединяли с источником переменного тока (1,0 мА; Coulbourn Instruments Solid State Shocker/Distributor), который можно было прерывать выключа-

телем. Наружная камера состояла из такого же материала (длина × ширина × высота: 40 × 40 × 36 см), также с открытым верхом, с расстоянием 5 см между внутренней и наружной камерой со всех сторон. Для уменьшения количества окружающих раздражителей три стенки наружной камеры были сделаны непрозрачными. Переднюю стенку оставляли прозрачной для обеспечения необходимого осмотра животного во время теста. Верхний край наружной и внутренней камеры служил мишенью для крыс, на которую они вспрыгивали передними и задними лапами, соответственно.

Условный рефлекс избегания и отбор животных

С момента их прибытия в лабораторию в день эксперимента крыс-самцов Wiga Wistar (230 ± 30 г) размещали в отдельных клетках с подстилкой. Крысы получали 5 сеансов обучения с 15-минутным временными интервалами в течение 1 ч, во время которых крыс приучали избегать электрического шока: крысу помещали на неэлектрифицированный решетчатый пол и через 10 с на решетку подавали электричество не более чем на 30 с, если крыса не выпрыгивала из камеры. Только крысы, которые демонстрировали правильные реакции избегания во всех 3 последних сеансах обучения, были включены в дальнейшие эксперименты и получали тестируемое соединение или растворитель сразу после последнего сеанса обучения.

Экспериментальные сессии

Крыс тестировали 3 раза, т.е. через 60, 90 и 120 мин после инъекции тестируемого соединения или растворителя. Регистрировали латентный период избегания. Медианную реакцию избегания, полученную во время трех экспериментальных сессий для каждой крысы, использовали для дополнительных расчетов. Медианный латентный период избегания более 8 с выбрали в качестве критерия "все или ничего" для индуцированного лекарственными средствами ингибирования избегания (наблюдаемого лишь у 1,5% предварительно обработанных растворителем контрольных крыс; $n = 66$). Результаты этого теста показаны в табл. 4 ниже.

Реверсирование мемантин-индуцированной активации головного мозга у мышей

Предполагается, что гипофункция NMDA-рецепторов приводит к шизофрении. Было показано, что субанестетические дозы антагониста NMDA кетамина индуцируют поведенческие, перцептивные и когнитивные изменения у здоровых волонтеров, сходные с положительными, отрицательными и когнитивными симптомами шизофрении.

Авторадиографическую оценку поглощения радиоактивно меченой [^{14}C]-2-дезоксиглюкозы ([^{14}C]2DG) обычно используют для исследования активации головного мозга. У людей церебральный кровоток увеличивается в специфических участках головного мозга после введения субанестетической дозы кетамина. Поэтому кетамин-индуцированные изменения в поглощении 2DG были предложены в качестве модели для исследования эффектов нейролептических средств. При оценке разных антагонистов NMDA авторы изобретения обнаружили, что мемантин индуцировал более сильную активацию головного мозга с большим динамическим окном для тестирования лекарственных средств. В качестве подтверждения правильности выбора в отношении применения мемантина авторы изобретения обнаружили, что в соответствии с кетаминовой моделью нетипичный нейролептик клозапин реверсировал мемантин-индуцированный метаболизм глюкозы в головном мозге, тогда как типичный нейролептик галоперидол было неактивным в этом тесте. В той же модели авторы изобретения обнаружили, что агонист mGlu2/3 LY404039 ингибировал мемантин-индуцированное увеличение поглощения 2DG в головном мозге мыши.

Способ

Мышей-самцов (C57BL/6, масса 24-28 г, голодавших в течение ночи; $n = 10$ животных на группу) обрабатывали носителем или тестируемым соединением (п/к) в случайном порядке ($t = 0$ мин). Мемантин (20 мг/кг, п/к) инъецировали через 30 мин ($t = 30$ мин). В момент времени $t = 45$ мин вводили внутривенно (в/в) [^{14}C]2DG (0,16 мкКи/г) с последующим 45-минутным периодом поглощения. Животных обезглавливали ($t = 90$ мин), измеряли уровни глюкозы в плазме, головной мозг извлекали, быстро замораживали и хранили при -20°C до приготовления срезов. Срезы головного мозга экспонировали вместе с предварительно калиброванным [^{14}C]стандартом на пленке, которую проявляли через четыре дня после экспозиции. Определяли локальную концентрацию [^{14}C] (нКи/мг тканевого эквивалента (TEQ)) в ткани в каждом интересующем участке.

Данные анализировали статистически с использованием двухстороннего дисперсионного анализа ANOVA с последующими апостериорными (post-hoc) тестами (реакция на мемантин против реверсирования соединением). Результаты показаны в табл. 5 ниже, выражены в виде наименьшей активной дозы (L.A.D.), необходимой для обеспечения статистически значимого ($p < 0,05$) уменьшения поглощения 2DG в гиппокампе по сравнению с реакцией на мемантин.

Электроэнцефалография в состоянии сна и бодрствования (SW-EEG) у крыс

SW-EEG анализы являются высокочувствительным показателем функциональной активности соединения в отношении ЦНС, который может обеспечить дополнительное понимание потенциального терапевтического применения (т.е. посредством метода "отпечатков" (fingerprinting) в классификации лекарственных средств). Системное введение агониста mGlu2/3-рецептора и ПАМ, как было показано, селективно подавляет сон с быстрыми движениями глаз (REM) у крысы. Собственные попытки авторов

изобретения подтвердили, что этот эффект опосредован mGlu2-рецептором, т.е. отсутствует у mGlu2 KO мышей. Нарушения сна часто ассоциированы с расстройствами ЦНС; в связи с этим потенциальное применение модуляторов mGlu2 также может быть полезным в лечении расстройств ЦНС, при которых проявляются нарушения сна (REM). Более конкретно, комбинация стойкого уменьшения появления REM и увеличения латентного периода REM является одним из ключевых признаков типичного "отпечатка" (fingerprint) структуры SW (сон-бодрствование) наиболее клинически активных антидепрессантов.

Авторы изобретения исследовали эффекты перорального введения соединений по изобретению на организацию SW у крыс. Для сравнения также оценивали агонисты mGlu2/3-рецептора LY404039 и LY354740.

Выбор соединений обнаружил дозозависимое уменьшение REM сна у крыс (наименьшая активная доза составляла 10 мг/кг, п/о); было обнаружено, что соединение LY404039 сравнимым образом качественно влияло на REM сон (3 мг/кг, п/о).

Таблица 3. Фармакологические данные для соединений по изобретению

Номер соед.	GTPyS - hR2 PAM pEC ₅₀	Номер соед.	GTPyS - hR2 PAM pEC ₅₀
1	6,68	27	6,80
2	7,30	28	6,05
3	7,34	29	7,40
4	7,99	30	6,66
5	6,72	31	8,15
6	7,44	32	7,55
7	6,76	33	7,13
8	7,42	34	7,91
9	7,39	35	6,55
10	7,77	36	6,66
11	8,01	37	6,63
12	7,38	38	7,16
13-a	7,64	39	6,11
13-b	н.т.	40	6,78
14	7,37	41	6,54
15	6,65	42	6,77
16	7,34	43	7,06
17	6,88	44	7,51
18	5,53	45	7,35
19	6,13	46	7,75
20	5,50	47	8,79
21	7,11	48	6,84
22	6,82	49	7,22
23	6,53	50	6,65
24	7,15	51	7,13
25	7,20	52	7,77
26	7,01	53	8,79

54	8,38	67	5,61
55	8,00	68	5,90
56	7,83	69	6,53
57	7,44	70	6,67
58	7,90	71	7,02
59	7,15	72	6,49
60	7,11	73	6,59
61	7,70	74	6,21
62	7,40	75	7,39
63	7,03	76	н.т.
64	6,51	77	8,3
65	7,26	78	7,98
66	6,51		

н.т. означает не тестировали

Все соединения тестировали в присутствии агониста mGluR2, глутамата при заданной концентрации EC₂₀, для определения положительной аллостерической модуляции (GTPγS-РАМ). Значения pEC₅₀ вычисляли из эксперимента по зависимости концентрация-ответ по меньшей мере для 10 концентраций. Если осуществляли дополнительные эксперименты, то представляли среднее значение pEC₅₀ и ошибка отклонения составляла <0,5.

Таблица 4. Фармакологические данные для соединений по изобретению в тесте РСР- и амфетамин-индуцированной гиперлокомotion у мышей и CAR тесте у крыс.

ED₅₀ представляет собой дозу (мг/кг массы тела), при которой у 50% протестированных животных наблюдался эффект

Соединение	ED ₅₀ (мг/кг)		
	Мыши		Крысы
	РСР-инг.	амф.- инг.	CAR-инг.
22	20	н.т.	н.т.
1	18,7	н.т.	21,4*
		н.т.	12,3
3	16,2	н.т.	24,6*
		н.т.	18,6
7	10	н.т.	н.т.
2	12,3	28,3*	21,4*
			18,7
4	15,2	н.т.	20 ^{a)}
		н.т.	7,9 ^{a)}
14	18	н.т.	24,6*
15	20	н.т.	≥40*
42	20 ^{a)}	н.т.	н.т.
46	20 ^{a)}	н.т.	н.т.
48	12,6 ^{a)}	н.т.	н.т.
35	н.т.	н.т.	20 ^{a)}
54	н.т.	н.т.	>40*
58	н.т.	н.т.	≥40*
63	1,58 ^{a)}	н.т.	н.т.
73	12,6 ^{a)}	н.т.	н.т.

инг. означает ингибирование; амф. означает амфетамин; * означает, что соединение вводили перорально; н.т. означает не тестировали.

^{a)} Расчетные значения ED₅₀ (n = 3 на дозу; 4-кратный интервал между дозами)

Соединения 22, 1, 3, 7, 2, 4, 14, 15, 42, 46, 48, 63 и 73 ингибировали РСР-индуцированную гиперлокомotion у мышей, соединение 2 также было активным против d-амфетамин-индуцированной гиперлокомotion у мышей, и соединения 1, 3, 2, 4, 14 и 35 также ингибировали реакцию условно-рефлекторного избегания у крыс, что свидетельствовало об их возможном антипсихотическом потенциале.

Таблица 5. Фармакологические данные для соединений по изобретению в реверсировании мемантин-индуцированной активации мозга у мышей

Мыши	
Номер соединения	L.A.D. (мг/кг, п.к.)
1	>10
2	10
4	≤10
15	≤10
42	5
46	≤10
48	≤10

≤ означает, что соединение было активным при указанном дозовом уровне и не исследовалось при более низких дозах,

>10 означает, что соединение было признано неактивным при 10 мг/кг. Данная доза была взята в качестве пороговой величины (более высокие дозы не тестировали)

Наблюдаемое реверсирование в мемантин-индуцированном поглощении 2DG указывает на то, что mGlu2 PAM могут обладать свойствами, подобными нейрорептическим.

Е. Примеры композиций

"Активный ингредиент" при использовании во всех этих примерах относится к конечному соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемым солям, сольватам и их стереохимически изомерным формам.

Типичными примерами составов для препарата по изобретению являются следующие:

1. Таблетки

Активный ингредиент 5-50 мг

Дикальцийфосфат 20 мг

Лактоза 30 мг

Тальк 10 мг

Стеарат магния 5 мг

Картофельный крахмал до 200 мг

В данном примере активный ингредиент может быть заменен таким же количеством любого из соединений по настоящему изобретению, в частности, таким же количеством любого из приведенных в примерах соединений.

2. Суспензия

Водную суспензию готовят для перорального введения таким образом, что каждый 1 мл содержит от 1 до 5 мг одного из активных соединений, 50 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воды до 1 мл.

3. Инъекционная

Парентеральную композицию получают путем перемешивания 1,5 мас.% активного ингредиента по изобретению в 10 об.% пропиленгликоля в воде.

4. Мазь

Активный ингредиент 5-1000 мг

Стеариловый спирт 3 г

Ланолин 5 г

Белый вазелин 15 г

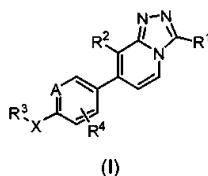
Вода до 100 г

В данном примере активный ингредиент может быть заменен таким же количеством любого из соединений согласно настоящему изобретению, в частности, таким же количеством любого из приведенных в примерах соединений.

Приемлемые вариации не следует рассматривать как отклонение от объема изобретения. Очевидно, что специалисты в данной области могут варьировать различным образом описанное таким образом изобретение.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его стереохимически изомерная форма, где

A представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из (C₁₋₃алкилокси)C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₃алкила; 4-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин)метила и Het¹C₁₋₃алкила;

R² выбран из группы, состоящей из галогено; C₁₋₃алкила; C₃₋₇циклоалкила и C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода; C₁₋₃алкила; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; C₃₋₇циклоалкила, замещенного 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из гидроксила и C₃₋₇циклоалкила; незамещенного фенила; Het³; незамещенного пиридила и пиридила, замещенного 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси, C₃₋₇циклоалкила и галогено;

R⁴ представляет собой водород или галогено;

X выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, C₁₋₃алкандиила, O, CH₂O, CH₂NH, NHCH₂ и NH;

каждый Het¹ представляет собой пиперидинил, возможно замещенный незамещенным фенилом;

каждый Het³ представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила; пиперидинила; пиперазинила; тетрагидропиранила и морфолинила; каждый из которых возможно может быть замещен 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, галогено, гидроксила и C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено; и галогено выбран из фторо и хлоро;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его стереохимически изомерная форма, где

R¹ выбран из группы, состоящей из (C₁₋₃алкилокси)C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено; (C₃₋₇циклоалкил)-C₁₋₃алкила;

R² выбран из группы, состоящей из галогено; C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила, замещенного 1-3 заместителями галогено;

R³ выбран из группы, состоящей из незамещенного C₃₋₇циклоалкила; пиперазин-1-ила; тетрагидро-2H-пиран-4-ила; и пиридила, замещенного 1-2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из C₁₋₃алкила, C₁₋₃алкилокси; C₃₋₇циклоалкила и галогено;

A представляет собой CH;

X выбран из ковалентной связи; -O-; CH₂NH и -NH-; и

R⁴ выбран из водорода; фторо и хлоро;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1 или его стереохимически изомерная форма, где

R¹ выбран из группы, состоящей из CH₂CF₃; этоксиметила и циклопропилметила;

R² выбран из группы, состоящей из хлоро, метила и CF₃;

R³ выбран из группы, состоящей из 2-метилпиридин-4-ила; 2,6-диметилпиридин-3-ила; циклопропила, 2-циклопропилпиридин-4-ила; 3-фторпиридин-4-ила и пиперазин-1-ила;

A представляет собой CH;

X выбран из ковалентной связи; -O- и -NH- и

R⁴ выбран из водорода; фторо и хлоро;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1 или его стереохимически изомерная форма, где

A представляет собой CH;

R¹ выбран из (C₁₋₃алкилокси)C₁₋₃алкила; моно-, ди- или тригалоген-C₁₋₃алкила; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; (C₃₋₇циклоалкил)C₁₋₃алкила; 4-(2,3,4,5-тетрагидробензо[f][1,4]оксазепин)метила и Het¹C₁₋₃алкила;

R² выбран из галогено; моно-, ди- или тригалоген-C₁₋₃алкила; C₁₋₃алкила и C₃₋₇циклоалкила;

R³ выбран из водорода; незамещенного C₃₋₇циклоалкила; C₃₋₇циклоалкила, замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из гидроксила; незамещенного фенила; Het³ или пиридила, замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₃алкила;

R⁴ выбран из водорода и галогено и

X выбран из группы, состоящей из ковалентной связи, C₁₋₃алкандиила, O, NH и O-CH₂;

где каждый Het¹ представляет собой пиперидинил, возможно замещенный 1 незамещенным фенилом; и

каждый Het³ представляет собой насыщенный гетероциклический радикал, выбранный из пирролидинила; пиперидинила; пиперазинила; тетрагидропиранила и морфолинила; каждый из которых возможно может быть замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из C₁₋₆алкила, моно-, ди- и тригалогенC₁₋₃алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, включая любую его стереохимически изомерную форму, где указанное со-

единение выбрано из группы, состоящей из

- 8-хлор-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;
- 3-(циклопропилметил)-7-[3-фтор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;
- 8-хлор-7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-3-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;
- 2-хлор-N-циклопропил-4-[3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил]бензоламина;
- 8-хлор-7-[4-(2-метилпиридин-4-илокси)-3-фторфенил]-3-(циклопропилметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;
- 8-хлор-7-[3-хлор-4-[(2-метил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(этоксиметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;
- 7-[4-[(2,6-диметил-3-пиридинил)окси]-3-фторфенил]-3-(этоксиметил)-8-метил-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;
- 7-[3-хлор-4-[(2-циклопропил-4-пиридинил)окси]фенил]-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина;
- 3-(циклопропилметил)-7-[4-[(3-фтор-4-пиридинил)окси]фенил]-8-(трифторметил)-1,2,4-триазоло[4,3-а]пиридина и
- 7-(3-хлор-4-пиперазин-1-илфенил)-3-(циклопропилметил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина;

и его фармацевтически приемлемые соли.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

7. Применение соединения по любому из пп.1-5 в качестве лекарственного средства.

8. Применение соединения по любому из пп.1-5 или фармацевтической композиции по п.6 в лечении или предупреждении расстройства центральной нервной системы, выбранного из группы тревожных расстройств, психогических расстройств, расстройств личности, расстройств, связанных с веществами, расстройств питания, расстройств настроения, мигрени, эпилепсии или судорожных расстройств, детских расстройств, когнитивных расстройств, нейродегенерации, нейротоксичности и ишемии.

9. Применение соединения по п.8 в лечении или предупреждении расстройства центральной нервной системы, выбранного из тревоги, шизофрении, мигрени, депрессии, эпилепсии, поведенческих и психологических симптомов деменции, большого депрессивного расстройства, депрессии, устойчивой к лечению, биполярной депрессии, генерализованного тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства, биполярной мании, злоупотребления веществами и смешанной тревоги и депрессии.

10. Применение соединения по любому из пп.1-5 в комбинации с ортостерическим агонистом mGluR2 в лечении или предупреждении расстройства, указанного в п.8 или 9.

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

12. Фармацевтическая комбинация, содержащая

(а) соединение по любому из пп.1-5 и

(б) ортостерический агонист mGluR2,

в виде комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении или предупреждении состояния, при котором полезен нейромодуляторный эффект положительных аллостерических модуляторов mGluR2.

13. Способ лечения или предупреждения расстройства центральной нервной системы, выбранного из тревожных расстройств, психотических расстройств, расстройств личности, расстройств, связанных с веществами, расстройств питания, расстройств настроения, мигрени, эпилепсии или судорожных расстройств, детских расстройств, когнитивных расстройств, нейродегенерации, нейротоксичности и ишемии, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-5 или фармацевтической композиции по п.6.

