



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

C07D 487/04 (2018.08); A61K 31/4985 (2018.08); A61P 25/00 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2017106489, 30.07.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
30.07.2015Дата регистрации:  
06.12.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
01.08.2014 EP 14179601.1

(43) Дата публикации заявки: 04.09.2018 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 06.12.2019 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 01.03.2017(86) Заявка РСТ:  
EP 2015/067534 (30.07.2015)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2016/016382 (04.02.2016)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Большая Спасская, д. 25,  
строение 3, ООО "Юридическая фирма  
Городисский и Партнеры"

(72) Автор(ы):

КОНДЕ-СЕЙДЕ Сусана (ES),  
ВАН ГОЛ Михиль Люк Мария (ES),  
МАРТИН-МАРТИН Мария Лус (ES)

(73) Патентообладатель(и):

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

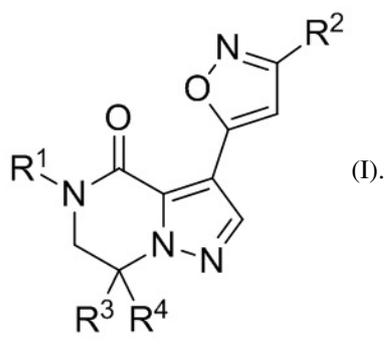
(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: WO2013192343 A1, 27.12.2013.  
WO2012083224 A1, 21.06.2012. EP2666775 A,  
27.11.2013. RU2465275 C, 27.10.2012.(54) 6,7-ДИГИДРОПИРАЗОЛО[1,5-А]ПИРАЗИН-4(5Н)-ОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ  
ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ОТРИЦАТЕЛЬНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ  
РЕЦЕПТОРОВ MGLUR2

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым производным 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5Н)-она формулы (I), а также к фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения. Технический результат: получены новые соединения, которые могут быть использованы в виде отрицательных аллостерических модуляторов (NAM) метаболитных глутаматных рецепторов подтипа 2 ("mGluR2") и могут быть пригодны для профилактики или лечения

расстройств, в которых участвует подтип mGluR2. 5 н. и 5 з.п. ф-лы, 8 табл, 4 пр.

R U 2 7 0 8 3 9 1 C 2



R U 2 7 0 8 3 9 1 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*C07D 487/04* (2006.01)  
*A61K 31/4985* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*C07D 487/04 (2018.08); A61K 31/4985 (2018.08); A61P 25/00 (2018.08)*(21)(22) Application: **2017106489, 30.07.2015**(24) Effective date for property rights:  
**30.07.2015**Registration date:  
**06.12.2019**

Priority:

(30) Convention priority:  
**01.08.2014 EP 14179601.1**(43) Application published: **04.09.2018 Bull. № 25**(45) Date of publication: **06.12.2019 Bull. № 34**(85) Commencement of national phase: **01.03.2017**(86) PCT application:  
**EP 2015/067534 (30.07.2015)**(87) PCT publication:  
**WO 2016/016382 (04.02.2016)**

Mail address:

**129090, Moskva, ul. Bolshaya Spasskaya, d. 25,  
stroenie 3, OOO "Yuridicheskaya firma  
Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

**CONDE-CEIDE, Susana (ES),  
VAN GOOL, Michiel, Luc, Maria (ES),  
MARTIN-MARTIN, Maria, Luz (ES)**

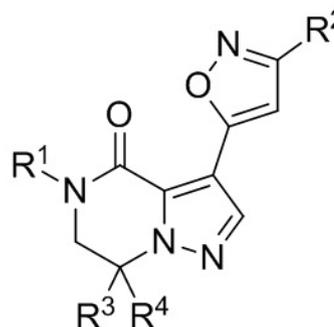
(73) Proprietor(s):

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)**(54) **6,7-DIHYDROPYRAZOLO[1,5-A]PYRAZINE-4(5H)-ONE COMPOUNDS AND USE THEREOF AS  
NEGATIVE ALLOSTERIC MODULATORS OF mGluR2 RECEPTORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine; pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to novel derivatives of 6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-4(5H)-one of formula (I), as well as to pharmaceutical compositions containing such compounds.



(I).

EFFECT: technical result: novel compounds which can be used in the form of negative allosteric modulators

RU 2 708 391 C2

RU 2 708 391 C2

(NAM) of metabotropic glutamate receptors of subtype 2 (mGluR2) and can be suitable for preventing or treating disorders in which subtype mGluR2

participates.  
10 cl, 8 tbl, 4 ex

R U 2 7 0 8 3 9 1 C 2

R U 2 7 0 8 3 9 1 C 2

## ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым производным 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-она в качестве отрицательных аллостерических модуляторов (NAM) метаботропных глутаматных рецепторов подтипа 2 ("mGluR2"). Настоящее изобретение также направлено на фармацевтические композиции, содержащие такие соединения, на способы получения таких соединений и композиций и на применение таких соединений и композиций для предупреждения или лечения расстройств, в которые вовлечены метаботропные рецепторы подтипа mGluR2.

## ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Глутаматергическая система в CNS является одной из нейромедиаторных систем, играющей ключевую роль в некоторых функциях головного мозга. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR) принадлежат к семейству рецепторов, сопряженных с G-белком, и к настоящему времени было идентифицировано восемь различных подтипов, распределенных в различных участках головного мозга (Ferraguti & Shigemoto, *Cell & Tissue Research*, 326:483-504, 2006). mGluR участвуют в модулировании синаптической передачи и возбудимости нейронов в CNS посредством связывания глутамата. Это активирует рецептор, вовлекающий участников внутриклеточной передачи сигнала, что приводит к клеточным событиям (Niswender & Conn, *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* 50:295-322, 2010).

mGluR дополнительно подразделяют на три подгруппы на основе их фармакологических и структурных свойств: группу I (mGluR1 и mGluR5), группу II (mGluR2 и mGluR3) и группу III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 и mGluR8). Лиганды группы II, являющиеся как ортостерическими, так и аллостерическими модуляторами, считаются потенциально применимыми в лечении различных неврологических расстройств, в том числе психоза, расстройств настроения, болезни Альцгеймера и форм когнитивного дефицита или дефицита памяти. Это соответствует их первичной локализации в таких областях головного мозга, как кора головного мозга, гиппокамп и полосатое тело (Ferraguti & Shigemoto, *Cell & Tissue Research* 326:483-504, 2006). В частности, сообщается, что антагонисты и отрицательные аллостерические модуляторы обладают потенциалом для лечения расстройств настроения и когнитивной дисфункции или нарушения памяти. Это основано на полученных данных для антагонистов и отрицательных аллостерических модуляторов рецепторов группы II, тестируемых на лабораторных животных, подвергаемых воздействию ряда экспериментальных условий, считающихся соответствующими этим клиническим синдромам (Goeldner et al, *Neuropharmacology* 64: 337-346, 2013). В настоящее время, например, продолжаются клинические испытания с антагонистом mGluR2/3 декоглурантом RO4995819 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) в ходе вспомогательной терапии у пациентов с большим депрессивным расстройством, у которых отсутствует адекватный ответ на ведущееся лечение антидепрессантами (идентификатор NCT01457677 в ClinicalTrials.gov, загружено 19 февраля 2014 г.).

В WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) описаны хинолинкарбоксамидные и хинолинкарбонитрильные соединения в качестве NAM mGluR2. В WO 2013/174822 (Domain Therapeutics) описаны 4H-пиразоло[1,5-а]хиназолин-5-оны и 4H-пирроло [1,2-а]хиназолин-5-оны, а также их активность *in vitro* в качестве NAM mGluR2. В WO 2014/064028 (F. Hoffman-La Roche AG) раскрыты отбор отрицательных аллостерических модуляторов mGlu2/3 и их возможное применение в лечении расстройств аутистического спектра (ASD).

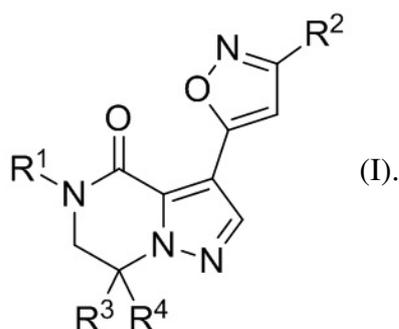
Рецепторы группы II расположены главным образом на пресинаптических нервных окончаниях, где они влияют на высвобождение глутамата в синапсы по механизму

отрицательной обратной связи (Kelmendi et al, Primary Psychiatry 13:80-86, 2006).

Функциональное ингибирование этих рецепторов антагонистами или отрицательными аллостерическими модуляторами, таким образом, тормозит высвобождение глутамата, что приводит в результате к усилению глутаматергической передачи сигнала. Полагают, что данный эффект лежит в основе антидепрессантоподобных и прокогнитивных эффектов, наблюдаемых у различных видов в доклинических исследованиях ингибиторов рецепторов группы II. В дополнение, было показано, что обработка мышей с помощью ортостерических антагонистов рецепторов группы II усиливает передачу сигнала факторами роста, такими как нейротрофический фактор головного мозга (BDNF) (Koike et al, Behavioural Brain Research 238:48-52, 2013). Поскольку было показано, что BDNF и другие факторы роста вовлечены в опосредование синаптической пластичности, являясь критически важными для нее, то данный механизм, вероятно, способствует как антидепрессантным, так и прокогнитивным свойствам этих соединений. Таким образом, считается, что ингибирование рецепторов группы II из семейства mGluR представляет собой возможный механизм терапии неврологических расстройств, в том числе депрессии и когнитивной дисфункции или нарушения памяти.

#### ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к производным 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4(5H)-она формулы (I),



и их стереоизомерные формы, где

$R^1$  представляет собой фенил или 2-пиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила, моногалоген- $C_{1-4}$ алкила, полигалоген- $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-ОН,  $-CN$ ,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-7}$ циклоалкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила, моногалоген- $C_{1-4}$ алкилокси, полигалоген- $C_{1-4}$ алкилокси, полигалоген- $C_{1-4}$ алкилокси,  $SF_5$ ,  $C_{1-4}$ алкилтио, моногалоген- $C_{1-4}$ алкилтио и полигалоген- $C_{1-4}$ алкилтио;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-ОН,

$C_{3-7}$ циклоалкила, моногалоген- $C_{1-4}$ алкила, полигалоген- $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкила,  $NR^{5a}R^{5b}$ , арила и Нет; где

арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-ОН, моногалоген-

$C_{1-4}$ алкила, полигалоген- $C_{1-4}$ алкила,  $-CN$ ,  $-O-C_{1-4}$ алкила,  $-ОН$ ,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкила,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-NHC(O)C_{1-4}$ алкила,  $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ алкил],  $-S(O)_2NR^{6a}R^{6b}$ ,

$-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}\text{алкил}]$  и  $-SO_2-C_{1-4}\text{алкила}$ ;

Нет выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, каждый из которых может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-C_{1-4}\text{алкил-OH}$ , моногалоген- $C_{1-4}\text{алкила}$ , полигалоген- $C_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-CN$ ,  $-O-C_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-OH$ ,  $-C_{1-4}\text{алкил-O}$

$C_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-NHC(O)C_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-C(O)NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}\text{алкил}]$ ,

$-S(O)_2NR^{6a}R^{6b}$ ,  $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}\text{алкил}]$  и  $-SO_2-C_{1-4}\text{алкила}$ ;

каждый из  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-4}\text{алкила}$ ;

$R^3$  выбран из водорода и  $C_{1-4}\text{алкила}$ ;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}\text{алкила}$ , моногалоген- $C_{1-4}\text{алкила}$ , полигалоген- $C_{1-4}\text{алкила}$ ,  $-C_{1-4}\text{алкил-O-C}_{1-4}\text{алкила}$  и  $-C_{1-4}\text{алкил-OH}$ ;

а также к их N-оксидам и фармацевтически приемлемым солям и сольватам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) для применения в качестве лекарственного препарата и к соединению формулы (I) для применения в лечении или в предупреждении состояний или заболеваний центральной нервной системы, выбранных из расстройств настроения; делирия, деменции, амнестических и других когнитивных расстройств; расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенчестве, детстве или подростковом возрасте; расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; шизофрении и других психотических расстройств; соматоформных расстройств и гиперсомнического расстройства сна.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) в комбинации с дополнительным фармацевтическим средством для применения в лечении или предупреждении состояний или заболеваний центральной нервной системы, выбранных из расстройств настроения; делирия, деменции, амнестических и других когнитивных расстройств; расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенчестве, детстве или подростковом возрасте; расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; шизофрении и других психотических расстройств; соматоформных расстройств и гиперсомнического расстройства сна.

Дополнительно, настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, характеризующемуся тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно перемешивают с терапевтически эффективным количеством соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или предупреждения расстройства центральной нервной системы, выбранного из расстройств настроения; делирия, деменции, амнестических и других когнитивных расстройств; расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенчестве, детстве или подростковом возрасте; расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; шизофрении и других психотических расстройств; соматоформных расстройств и гиперсомнического расстройства сна, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции согласно настоящему

изобретению.

Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему соединение формулы (I) и дополнительное фармацевтическое средство, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении или предупреждении состояний или заболеваний центральной нервной системы, выбранных из расстройств настроения; делирия, деменции, амнестических и других когнитивных расстройств; расстройств, обычно впервые диагностируемых в младенчестве, детстве или подростковом возрасте; расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; шизофрении и других психотических расстройств; соматоформных расстройств и гиперсомнического расстройства сна.

Настоящее изобретение относится также к производным 6,7-дигидропиразоло[1,5-a]пиразин-4(5H)-она, выполненным для необратимого связывания с рецептором mGluR2.

### ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится, в частности, к соединениям формулы (I), определенным в данном документе выше, и к их стереоизомерным формам, где

$R^1$  представляет собой фенил или 2-пиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила, моногалоген- $C_{1-4}$ алкила, полигалоген- $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-ОН, -CN,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкила,  $C_{3-7}$ циклоалкил,  $-O-C_{1-4}$ алкил, моногалоген- $C_{1-4}$ алкилокси, полигалоген- $C_{1-4}$ алкилокси,  $SF_5$ ,  $C_{1-4}$ алкилтио, моногалоген- $C_{1-4}$ алкилтио, полигалоген- $C_{1-4}$ алкилтио;

$R^2$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-ОН,  $C_{3-7}$ циклоалкил, моногалоген- $C_{1-4}$ алкил, полигалоген- $C_{1-4}$ алкил,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкил,  $NR^{5a}R^{5b}$ , арил и Нет; где

арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила, моногалоген- $C_{1-4}$ алкила, полигалоген-

$C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $-NR^{6a}R^{6b}$ ;

Нет выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиразинила и пиридазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-4}$ алкила, моногалоген- $C_{1-4}$ алкила, полигалоген- $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкила,  $-O-C_{1-4}$ алкила и  $-NR^{6a}R^{6b}$ ;

каждый из  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ ,  $R^{6a}$  и  $R^{6b}$  независимо выбран из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^3$  выбран из водорода и  $C_{1-4}$ алкила;

$R^4$  выбран из группы, состоящей из водорода,  $C_{1-4}$ алкила, моногалоген- $C_{1-4}$ алкила, полигалоген- $C_{1-4}$ алкила,  $-C_{1-4}$ алкил-О- $C_{1-4}$ алкила и  $-C_{1-4}$ алкил-ОН;

а также их N-оксидов и фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе выше, и их стереоизомерным формам, где

$R^1$  представляет собой фенил или 2-пиридинил, каждый из которых необязательно

замещен одним, двумя или тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкила, полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

5 R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, арила и Нет; где арил представляет собой фенил;

Нет выбран из группы, состоящей из пиридинила, пиримидинила, пиазинила и пиридазинила, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

10 каждый из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> представляет собой водород;

R<sup>3</sup> выбран из водорода;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

15 а также их N-оксидов и фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе выше, и их стереоизомерным формам, где

20 R<sup>1</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкила, полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, арила и Нет; где арил представляет собой фенил;

25 Нет выбран из группы, состоящей из пиридинила и пиазинила, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и

-NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

30 каждый из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> представляет собой водород;

R<sup>3</sup> выбран из водорода;

R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил;

а также их N-оксидов и фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

35 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе выше, и их стереоизомерным формам, где

40 R<sup>1</sup> представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>2</sup> представляет собой метил, пиридинил, необязательно замещенный NH<sub>2</sub>, или пиазинил;

и R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> являются такими, как определено в данном документе;

45 а также их N-оксидов и фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе выше, и их стереоизомерным формам, где

$R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и полигалоген- $C_{1-4}$ алкила;

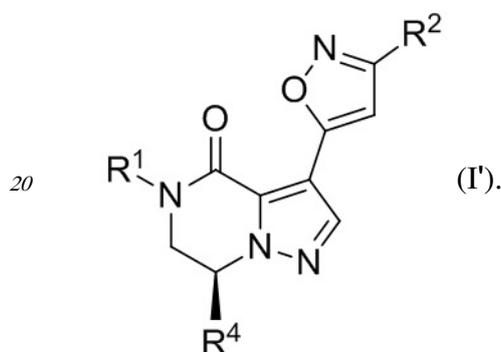
5  $R^2$  представляет собой пиридинил, замещенный  $NH_2$ , или пиазинил;

и  $>CR^3R^4$  представляет собой  $>CH(CH_3)$ ;

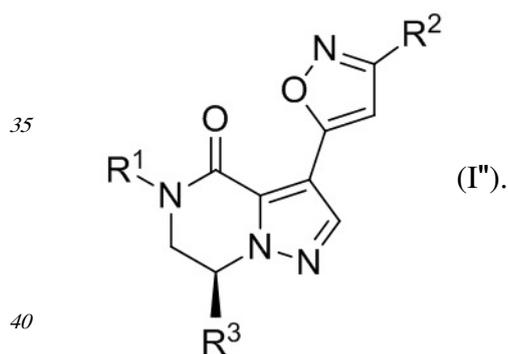
а также их N-оксидов и фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

10 В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, где  $R^3$  представляет собой водород, а  $R^4$  является заместителем, отличным от водорода, имеющим конфигурацию, отображенную в формуле (I') ниже, где

15 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4(5H)-оное ядро,  $R^1$  и  $R^2$  находятся в плоскости рисунка, а  $R^4$  выступает над плоскостью рисунка (связь показана жирной клиновидной линией), при этом остальные переменные определены в формуле (I) в данном документе:



25 В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), определенным в данном документе, где  $R^4$  представляет собой водород, и  $R^3$  является заместителем, отличным от водорода, например,  $C_{1-4}$ алкильным заместителем, имеющим конфигурацию, отображенную в формуле (I'') ниже, где 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4(5H)-оное ядро,  $R^1$  и  $R^2$  находятся в плоскости рисунка, а  $R^3$  выступает над плоскостью рисунка (связь показана жирной клиновидной линией), при этом остальные переменные определены в формуле (I) в данном документе:



40 Конкретные соединения в соответствии с настоящим изобретением включают:

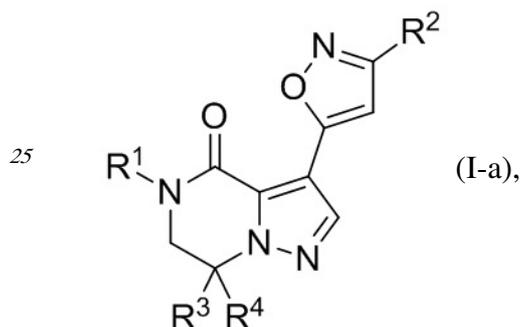
(7S)-7-метил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-он;
(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-3-(3-метилизоксазол-5-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-он;
(7S)-3-[3-(6-амино-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-он;
(7S)-3-(3-аминоизоксазол-5-ил)-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-он;
(7S)-7-метил-3-[3-(3-пиридил)изоксазол-5-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-он;
(7S)-7-метил-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-он;
(7S)-3-[3-(6-амино-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-

	он;
	(7S)-7-метил-3-[3-(2-пиридил)изоксазол-5-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-3-[3-(2-пиридил)изоксазол-5-ил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-3-[3-(3-пиридил)изоксазол-5-ил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
5	(7S)-3-[3-(5-фтор-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-3-[3-(5-фтор-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-7-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-7-метил-3-(3-пиразин-2-илизоксазол-5-ил)-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-3-(3-пиразин-2-илизоксазол-5-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-7-метил-5-[3-метил-4-(трифторметил)фенил]-3-[3-(2-пиридил)изоксазол-5-ил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
10	(7S)-7-метил-5-[3-метил-4-(трифторметил)фенил]-3-(3-пиразин-2-илизоксазол-5-ил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-3-[3-(4-метил-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-3-[3-(5-фтор-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-7-метил-5-[3-метил-4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
	(7S)-7-метил-3-[3-(4-метил-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-5-[3-метил-4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;
15	(7S)-7-метил-3-[3-(4-метил-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он;

а также их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Настоящее изобретение дополнительно относится к производным, выполненным для необратимого связывания с рецептором mGluR2, в частности с его карманом для аллостерического связывания.

В одном варианте осуществления такие соединения представлены формулой (I-a):



30 и их стереоизомерные формы, где

R<sup>1</sup> представляет собой фенил или 2-пиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила, моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкила,

35 полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-ОН, -CN, -C<sub>1-4</sub>алкил-О-C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>3-7</sub>циклоалкила, -О-C<sub>1-4</sub>алкила, моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкилокси, полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкилокси, полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкилокси, SF<sub>5</sub>, C<sub>1-4</sub>алкилтио, моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкилтио и полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкилтио;

40 R<sup>2</sup> представляет собой фенил, замещенный -S(O)<sub>2</sub>F;

R<sup>3</sup> выбран из водорода и C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>4</sup> выбран из группы, состоящей из водорода, C<sub>1-4</sub>алкила, моногалоген-C<sub>1-4</sub>алкила, полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкила, -C<sub>1-4</sub>алкил-О-C<sub>1-4</sub>алкила и -C<sub>1-4</sub>алкил-ОН;

45 а также их N-оксидов и фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Названия соединений согласно настоящему изобретению были составлены согласно правилам номенклатуры, принятым Международным союзом теоретической и прикладной химии (IUPAC), составленным посредством Accelrys Direct Revision 8.0 SP1

(Microsoft Windows 64-bit Oracle11) (8.0.100.4) OpenEye:1.2.0. В случае таутомерных форм составляли название представленных таутомерных форм структуры. Тем не менее, следует понимать, что другая не представленная таутомерная форма также включена в объем настоящего изобретения.

5 Определения

Обозначение "C<sub>1-4</sub>алкил", применяемое в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, означает насыщенный углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий, если не указано иное, от 1 до 4 атомов углерода, такой как метил, этил, 1-пропил, 1-метилэтил, бутил, 1-метилпропил, 2-метил-1-пропил, 1,1-диметилэтил и т. п. Обозначение

10 "-C<sub>1-4</sub>алкил-ОН", применяемое в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, относится к C<sub>1-4</sub>алкилу, определенному ранее, замещенному одной группой ОН при любом доступном атоме углерода.

Обозначение "галоген" или "галогеновый радикал", применяемое в данном документе 15 отдельно или в качестве части другой группы, относится к фтору, хлору, бромю или йоду, при этом фтор или хлор являются предпочтительными.

Обозначение «моногоалоген-C<sub>1-4</sub>алкил, полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкил», применяемое в данном документе отдельно или в качестве части другой группы, относится к C<sub>1-4</sub>алкилу, 20 определенному ранее, замещенному 1, 2, 3 или, при наличии возможности, бóльшим количеством атомов галогена, определенных ранее.

Обозначение "C<sub>3-7</sub>циклоалкил", применяемое в данном документе, относится к насыщенному циклическому углеводородному радикалу, содержащему от 3 до 7 атомов углерода, такому как циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и 25 циклогептил. Конкретная C<sub>3-7</sub>циклоалкильная группа представляет собой циклопропил.

Предполагается, что N-оксидные формы соединений формулы (I) включают те соединения формулы (I), в которых один или несколько атомов азота окислены до так называемого N-оксида, в частности, те N-оксиды, в которых окислен атом азота в пиридицильном радикале. N-оксиды можно получать в соответствии с процедурами, 30 известными специалисту в данной области. Реакцию N-окисления, как правило, можно проводить путем осуществления реагирования исходного вещества формулы (I) с соответствующим органическим или неорганическим пероксидом. Соответствующие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочных металлов или щелочноземельных металлов, например, пероксид натрия, 35 пероксид калия/ соответствующие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбопероксовая кислота или галогензамещенная бензолкарбопероксовая кислота, например,

3-хлорпероксибензойная кислота (или 3-хлорпербензойная кислота), пероксоалкановые кислоты, например, пероксоуксусная кислота, алкилгидропероксиды, 40 например трет-бутилгидропероксид. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие алканола, например этанол и т. п., углеводороды, например, толуол, кетоны, например, 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например дихлорметан, и смеси таких растворителей.

Предполагается, что термин "замещенный" во всех случаях использования в 45 настоящем изобретении означает, если иное не указано или четко не следует из контекста, что один или несколько 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, обозначенном с использованием выражения

"замещенный", замещены выбранным из указанной группы, при условии, что не превышает нормальная валентность, и что замещение дает в результате химически стабильное соединение, т. е. соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до пригодной степени чистоты и составление в терапевтическое средство.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно к млекопитающему, наиболее предпочтительно к человеку, которое является или являлось объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает такое количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский эффект в системе тканей, у животного или человека, которого стремится достичь исследователь, ветеринар, врач или другой клиницист, включающий облегчение симптомов заболевания или расстройства, подлежащего лечению.

Используемый в данном документе термин "композиция" предназначен для охвата продукта, содержащего определенные ингредиенты в определенных количествах, а также любого продукта, который получают, прямо или опосредованно, в результате комбинирования определенных ингредиентов в определенных количествах.

Следует понимать, что некоторые из соединений формулы (I), и их фармацевтически приемлемых солей присоединения, и их сольватов могут содержать один или несколько центров хиральности и существуют в виде стереоизомерных форм.

Подразумевается, что термин "соединения по настоящему изобретению", используемый в данном документе, включает соединения формулы (I), а также их соли и сольваты.

Как используется в данном документе, любая химическая формула со связями, показанными только в виде сплошных линий, а не в виде сплошных клиновидных или пунктирных клиновидных связей, или иным образом показанная как имеющая конкретную конфигурацию (например, R, S) вокруг одного или нескольких атомов, охватывает каждый возможный стереоизомер или смесь двух или более стереоизомеров.

Выше и ниже в данном документе подразумевается, что термин "соединение формулы (I)" включает его стереоизомеры и его таутомерные формы.

Термины "стереоизомеры", "стереоизомерные формы" или "стереохимически изомерные формы" выше или ниже в данном документе используются взаимозаменяемо.

Настоящее изобретение включает все стереоизомеры соединений в соответствии с настоящим изобретением в виде чистых стереоизомеров либо в виде смеси двух или более стереоизомеров.

Энантиомеры являются стереоизомерами, которые представляют собой не совпадающие при наложении зеркальные отражения друг друга. Смесь 1:1 пары энантиомеров представляет собой рацемат или рацемическую смесь.

Диастереомеры (или диастереоизомеры) представляют собой стереоизомеры, которые не являются энантиомерами, т. е. они не соотносятся как зеркальные отражения. Если соединение содержит двойную связь, заместители могут находиться в E- или Z-конфигурации.

Заместители в бивалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут находиться либо в цис-, либо в транс-конфигурации; например, если соединение содержит дизамещенную циклоалкильную группу, то заместители могут быть в цис- или транс-конфигурации.

Таким образом, настоящее изобретение включает энантиомеры, диастереомеры,

рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси во всех случаях, когда это возможно с химической точки зрения.

Значения всех этих терминов, т. е. энантиомеры, диастереомеры, рацематы, E-изомеры, Z-изомеры, цис-изомеры, транс-изомеры и их смеси, известны специалисту в данной области.

Абсолютная конфигурация определяется согласно системе Кана-Ингольда-Прелога. Конфигурация при асимметричном атоме определяется как R или как S. Выделенные стереоизомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут быть обозначены как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света. Например, выделенные энантиомеры, абсолютная конфигурация которых неизвестна, могут обозначаться как (+) или (-) в зависимости от направления, в котором они вращают плоскость поляризации света.

Если определен конкретный стереоизомер, это означает, что указанный стереоизомер практически не содержит другие изомеры, т. е. связан с менее 50%, предпочтительно с менее 20%, более предпочтительно с менее 10%, еще более предпочтительно с менее 5%, в частности, с менее 2% и наиболее предпочтительно с менее 1% таковых. Таким образом, если соединение формулы (I) указывают, например, как (R), это означает, что соединение практически не содержит изомер (S); если соединение формулы (I) указывают, например, как E, это означает, что соединение практически не содержит Z-изомер; если соединение формулы (I) указывают, например, как цис-, это означает, что соединение практически не содержит транс-изомер.

Некоторые соединения формулы (I) могут также существовать в своей таутомерной форме. Предполагается, что такие формы, ввиду того, что они могут существовать, хотя явно и не показаны вышеприведенной формулой, включены в объем настоящего изобретения.

Из этого следует, что одно соединение может существовать как в стереоизомерных, так и в таутомерных формах.

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

Предполагается, что фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и основания, упоминаемые выше или ниже в данном документе, включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения кислоты или основания, которые могут образовывать соединения формулы (I). Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты в целях удобства можно получать путем обработки основной формы такой соответствующей кислотой. Соответствующие кислоты включают, например, неорганические кислоты, такие как галогенводородные кислоты, например, хлористоводородная или бромистоводородная кислота, серная, азотная, фосфорная кислоты и т. п.; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксипропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е. этандиовая), малоновая, янтарная (т. е. бутандиовая), малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, цикламовая, салициловая, п-аминосалициловая, паминовая кислоты и т. п. И наоборот, указанные солевые формы можно превратить путем обработки соответствующим основанием в форму свободного основания.

Соединения формулы (I), содержащие кислотный протон, также можно превратить в формы их нетоксичных солей присоединения металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Соответствующие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т. п., соли органических оснований, например, первичных, вторичных и третичных алифатических и ароматических аминов, таких как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтаноламин, дипропиламин, диизопропиламин,

ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин; соли бензатина, N-метил-D-глюкамина, гидрабамина, а также соли аминокислот, таких как, например, аргинин, лизин и т. п. И наоборот, солевую форму можно превратить путем обработки кислотой в форму свободной кислоты.

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

В рамках настоящей заявки элемент, в частности, при упоминании в отношении соединения формулы (I), включает все изотопы и смеси изотопов этого элемента, встречающиеся в природе либо полученные синтетическим путем, с природным изотопным составом либо в изотопно-обогащенной форме, например,  $^2\text{H}$ . Меченные радиоактивным изотопом соединения формулы (I) могут содержать радиоактивный изотоп, выбранный из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  и  $^{82}\text{Br}$ . Радиоактивный изотоп предпочтительно выбран из группы, состоящей из  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  и  $^{18}\text{F}$ .

## ПОЛУЧЕНИЕ

Соединения согласно настоящему изобретению, как правило, можно получать при помощи последовательности стадий, каждая из которых известна специалисту в данной области. В частности, соединения можно получать согласно следующим способам синтеза.

Соединения формулы (I) можно синтезировать в виде рацемических смесей энантиомеров, которые можно отделить друг от друга согласно известным в данной области техники процедурам разделения. Рацемические соединения формулы (I) можно превращать в соответствующие формы диастереомерных солей посредством реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерных солей затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает жидкостную хроматографию с применением хиральной неподвижной фазы или хиральную хроматографию со сверхкритической подвижной фазой (SFC). Указанные чистые стереохимически изомерные формы также можно получать из соответствующих чистых стереохимически изомерных форм соответствующих исходных веществ при условии, что реакция протекает стереоспецифично.

Абсолютную конфигурацию соединений по настоящему изобретению, описанных в данном документе, определяли с помощью анализа рацемической смеси путем хроматографии со сверхкритической подвижной фазой (SFC), за которой следовало сравнение в ходе SFC отдельного(-ных) энантиомера(-ров), полученного(-ных) путем

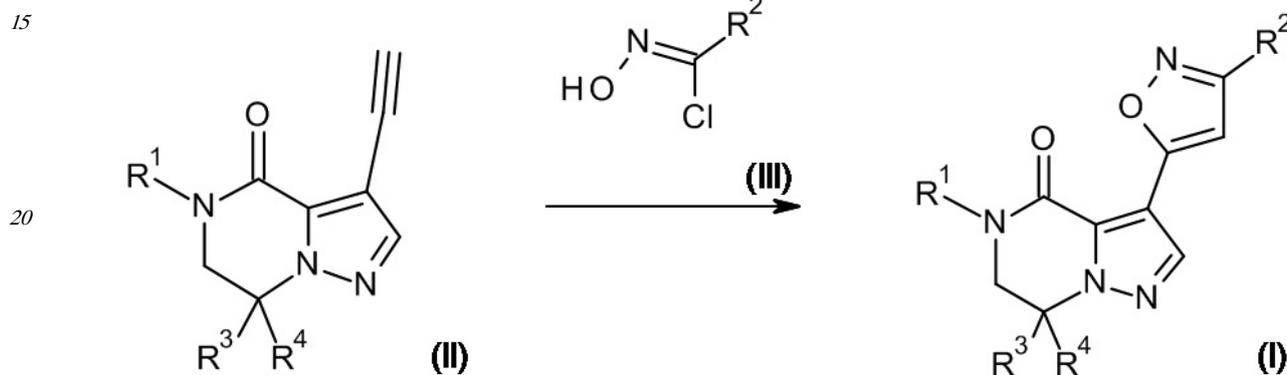
асимметричного синтеза, за которым следовал анализ колебательного кругового дихроизма (VCD) конкретного(-ных) энантиомера(-ров).

#### А. Получение конечных соединений

##### Экспериментальная процедура 1

5 Конечные соединения формулы (I) можно получать в ходе реакции производного алкина формулы (II) с соответствующим соединением формулы (III) согласно условиям реакции, известным специалисту в данной области. Например, такие условия реакции включают применение подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран или толуол, в подходящих условиях  
10 реакции, таких как приемлемая температура, как правило комнатной температуре, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции. На схеме реакции 1 все переменные определены как в формуле (I).

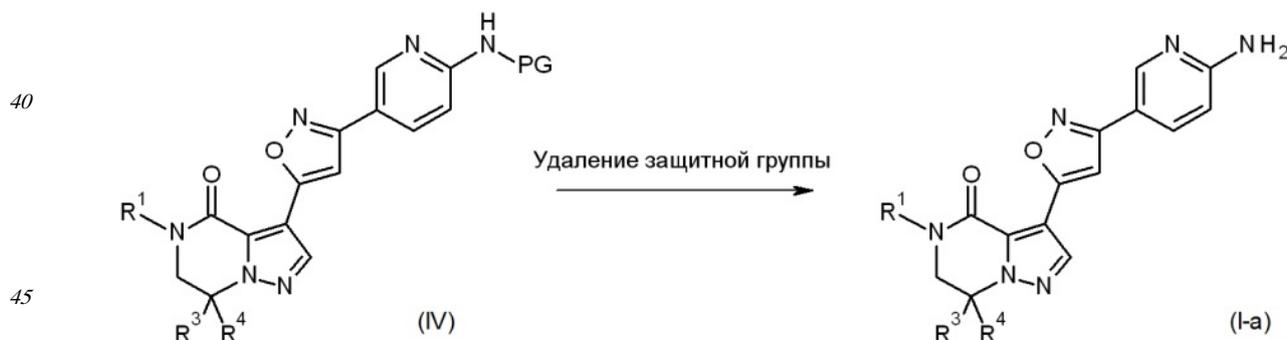
##### Схема реакции 1



##### Экспериментальная процедура 2

Как альтернатива, конечные соединения формулы (I-a) можно получать в ходе реакции удаления защитной группы из соединения формулы (IV) согласно условиям, известным специалисту в данной области. Соединение формулы (I-a) можно получать путем удаления защитной группы, такой как например *tert*-бутилкарбаматная защитная  
30 группа, в соединении формулы (IV) в присутствии кислой среды, такой как хлористоводородная кислота, в инертном растворителе, таком как 1,4-диоксан или смесь воды и 1,4-диоксана, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило находящейся в диапазоне от 50°C до 90°C, в частности 70°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции. На схеме реакции  
35 2 все переменные определены как в формуле (I), а PG представляет собой защитную группу.

##### Схема реакции 2

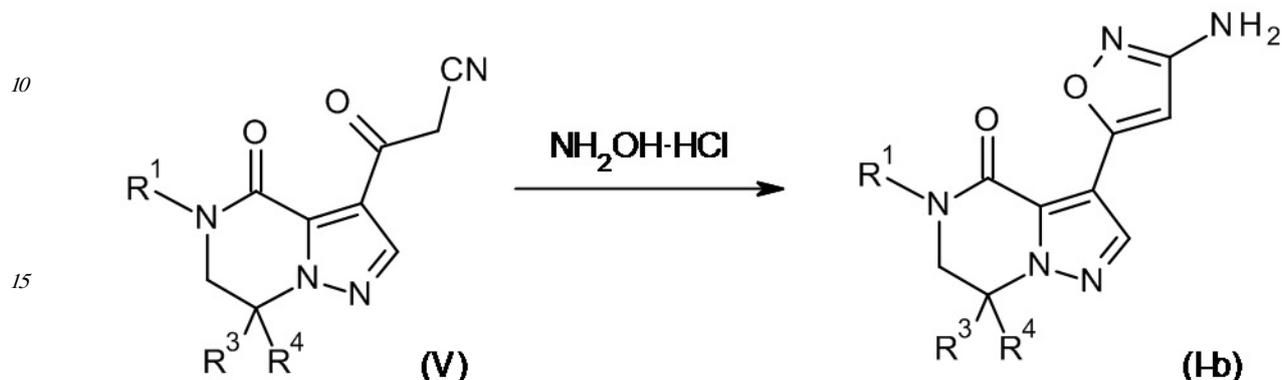


##### Экспериментальная процедура 3

Как альтернатива, конечные соединения формулы (I-b) можно получать в ходе

реакции соединения формулы (V) с хлоргидратом гидроксиламина согласно условиям, известным специалисту в данной области. Например, такие условия реакции включают применение соответствующего растворителя, такого как этанол, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило комнатной температуре, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции. На схеме реакции 3 все переменные определены как в формуле (I).

### Схема реакции 3



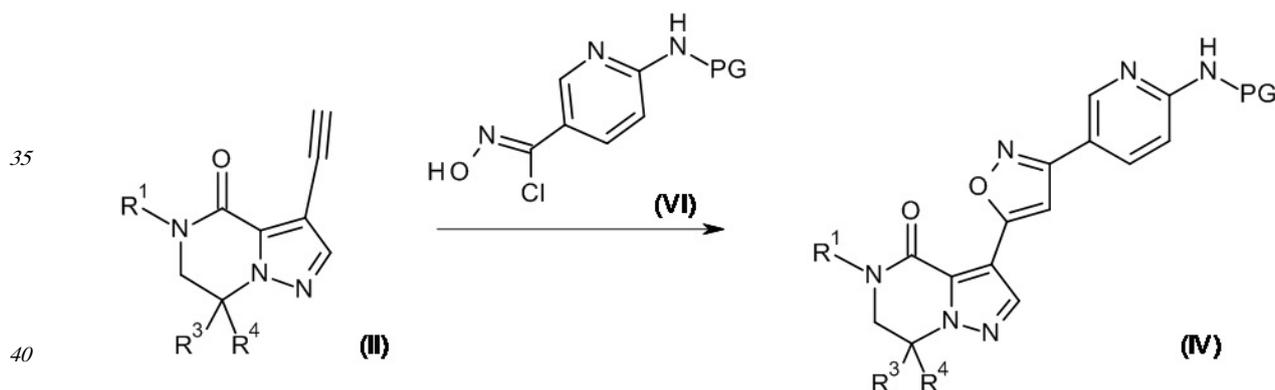
### В. Получение промежуточных соединений

#### Экспериментальная процедура 4

20 Промежуточные соединения формулы (IV) можно получать в ходе реакции производного алкина формулы (II) с соответствующим соединением формулы (VI) согласно условиям реакции, известным специалисту в данной области. Например, такие условия реакции включают применение подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило комнатной температуре, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

На схеме реакции 4 все варианты определены как в формуле (I), PG представляет собой защитную группу, такую как *tert*-бутилкарбамат.

#### Схема реакции 4



#### Экспериментальная процедура 5

45 Промежуточные соединения формулы (II) можно получать в ходе реакции удаления защитной группы из соединения формулы (VII) согласно условиям, известным специалисту в данной области. Соединение формулы (II) можно получать путем удаления защитной группы, такой как например триметилсилановая защитная группа, в присутствии основной среды, такой как карбонат калия в инертном растворителе, таком как метанол или смесь метанола и этилацетата, в подходящих условиях реакции,

таких как при приемлемой температуре, как правило комнатной температуре, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

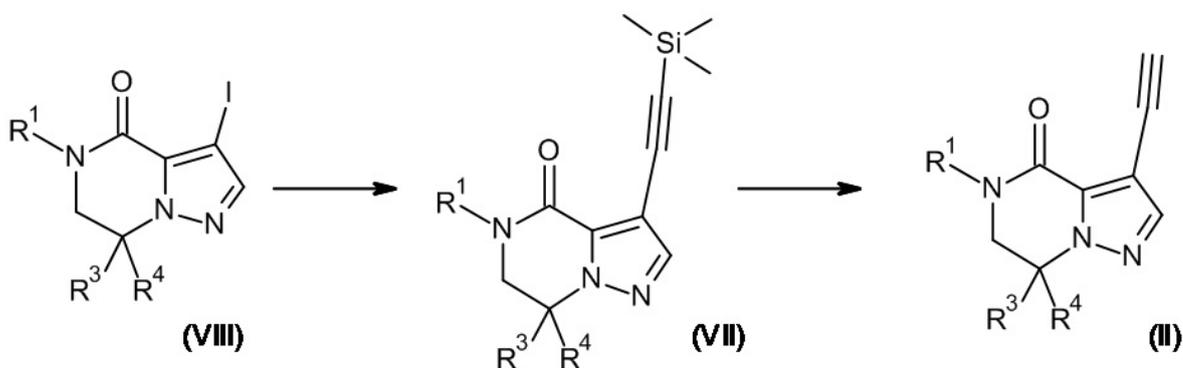
Промежуточные соединения формулы (VII) можно получать в ходе реакции сочетания по типу Соногаширы соединения формулы (VIII) с триметилсилилацетиленом согласно условиям реакции, известным специалисту в данной области. Такие условия реакции включают применение палладиевого катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладий(II), и катализатора на основе меди(I), такого как йодид меди(I), в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как *N,N*-диметилформамид, в подходящих условиях реакции, таких как дегазирование реакционной смеси инертным газом, таким как азот, и в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, в частности 55°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

На схеме реакции 5 все переменные определены как в формуле (I).

#### Схема реакции 5

15

20



25

#### Экспериментальная процедура 6

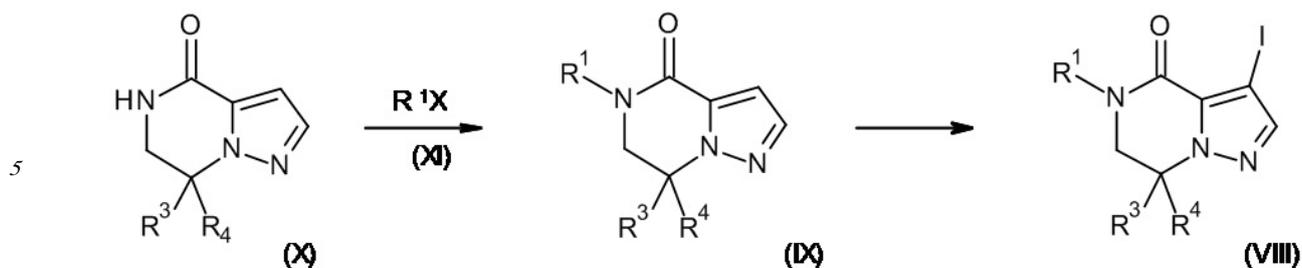
Промежуточные соединения формулы (VIII) можно получать посредством реакции галогенирования промежуточного соединения формулы (IX) с помощью галогенирующего реагента, такого как йод, в присутствии нитрата аммония-церия(IV) и в инертном растворителе, таком как ацетонитрил, в подходящих условиях реакции, как например при подходящей температуре, обычно 70°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

Промежуточные соединения формулы (IX) можно получать в ходе реакции Гольдберга промежуточного соединения формулы (X) с соответствующим арил/гетероарилгалогенидом формулы (XI), где X представляет собой галоген с подходящим катализатором на основе меди(I), таким как йодид меди(I), в присутствии лиганда, такого как *N,N*-диметилэтилендиамин, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, в подходящем растворителе, таком как толуол или смесь толуола и *N,N*-диметилформамида, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило находящейся в диапазоне от 100°C до 140°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции. Промежуточное соединение формулы (XI) можно приобрести коммерческим путем или получить согласно процедурам, известным из уровня техники.

45

На схеме реакции 6 все переменные определены как в формуле (I).

#### Схема реакции 6



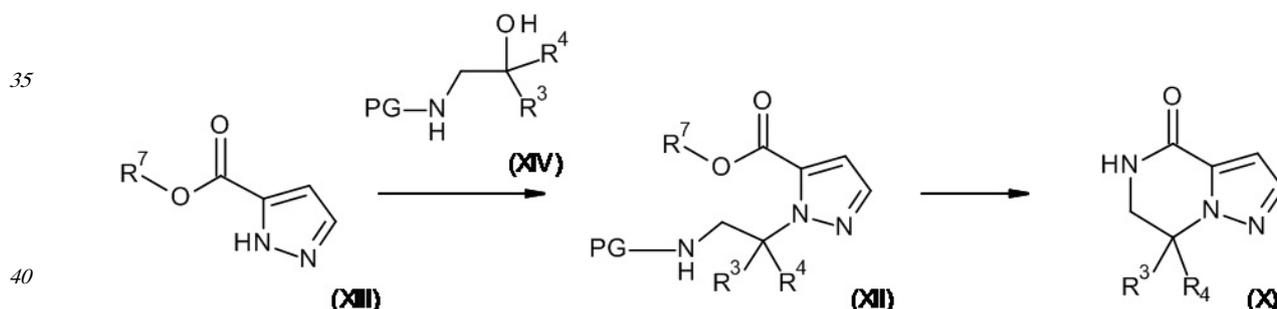
#### Экспериментальная процедура 7

10 Промежуточное соединение формулы (X) можно получить путем удаления защитной группы, например *трет*-бутоксикарбонильной группы, в промежуточном соединении формулы (XII), например в присутствии кислой среды, такой как хлористоводородная кислота, в инертном растворителе, таком как 1,4-диоксан, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило 80°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции, с последующей обработкой основанием, таким как карбонат натрия или бикарбонат натрия, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило находящейся в диапазоне от 0°C до 40°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

20 Промежуточное соединение формулы (XII), где R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил и PG представляет собой защитную группу, например *трет*-бутоксикарбонильную группу, можно получить в ходе реакции по типу Мицунобу соединения формулы (XIII) и соответствующего спирта формулы (XIV) в присутствии подходящего триарилфосфина, такого как трифенилфосфин, или подходящего триалкилфосфина и подходящего диалкилазодикарбоксилатного реагента, такого как ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат, в подходящем инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило комнатной температуре, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

30 Промежуточные соединения формулы (XIII) или формулы (XIV) можно приобрести коммерческим путем или синтезировать согласно процедурам, описанным в литературе. На схеме реакции 7 R<sup>7</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, PG представляет собой защитную группу, а все другие переменные определены как в формуле (I).

#### Схема реакции 7



#### Экспериментальная процедура 8

45 Промежуточное соединение формулы (V) можно получить в ходе реакции нуклеофильного замещения соединения формулы (XV) согласно условиям, известным специалисту в данной области. Соединение формулы (V) можно получать в ходе реакции с цианидом, таким как например цианид калия, в подходящей смеси растворителей, таких как смесь метанола, тетрагидрофурана и воды, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило комнатной температуре, в течение

периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

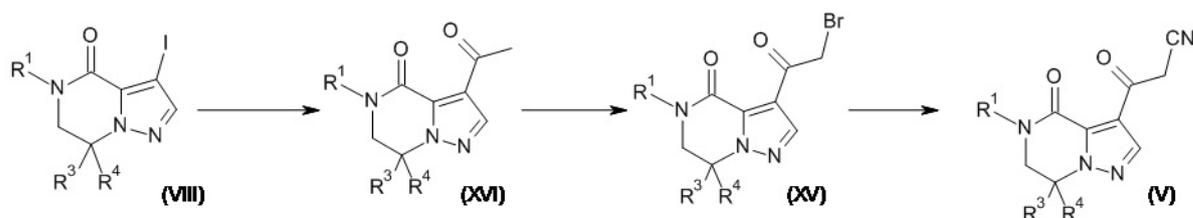
Промежуточное соединение формулы (XV) можно получать *посредством* реакции галогенирования промежуточного соединения формулы (XVI) с галогенирующим реагентом, таким как трибромид пиридиния, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило находящейся в диапазоне от

0°C до 30°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

Промежуточное соединение формулы (XVI) можно получить в ходе реакции сочетания по типу Стилле соединения формулы (VIII) с трибутил-(1-этоксивинил)оловом согласно условиям реакции, известным специалисту в данной области. Такие условия реакции включают применение палладиевого катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладий(II), в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящей смеси растворителей, такой как смесь 1,4-диоксана и воды, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, в частности 110°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции, с последующей обработкой кислотой, такой как хлористоводородная кислота, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило 80°C, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

На схеме реакции 8 все переменные определены как в формуле (I).

#### Схема реакции 8



#### Экспериментальная процедура 9

Промежуточное соединение формулы (III) можно получить *посредством* реакции галогенирования промежуточного соединения формулы (XVII) с галогенирующим реагентом, таким как *N*-хлорсукцинимид, в инертном растворителе, таком как тетрагидрофуран, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, как правило комнатной температуре, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

Промежуточное соединение формулы (XVII) можно получить в ходе реакции конденсации альдегида формулы (XVIII) с хлоргидратом гидроксиламина согласно условиям реакции, известным специалисту в данной области. Такие условия реакции включают применение добавки, такой как ацетат натрия, в подходящей смеси растворителей, такой как смесь этанола и воды, в подходящих условиях реакции, таких как при приемлемой температуре, в частности комнатной температуре, в течение периода времени, обеспечивающего завершение реакции.

Аналогично, промежуточное соединение формулы (VI) можно получить из промежуточного соединения формулы (XX). На схеме реакций 9a и 9b все переменные определены как в формуле (I), а PG представляет собой защитную группу, такую как *трет*-бутилкарбамат.

#### Схема реакции 9a



фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для производства лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в частности, к соединению формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в лечении или предупреждении, в частности, в лечении, состояния у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которого зависит от нейромодуляторного эффекта аллостерических модуляторов mGluR2, в частности, их отрицательных аллостерических модуляторов, или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), или его стереоизомерной формы, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, соединения формулы (I), или его стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения, в частности, для лечения, состояния у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которого зависит от нейромодуляторного эффекта аллостерических модуляторов mGluR2, в частности, их отрицательных аллостерических модуляторов, или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в частности, к соединению формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, или к фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для применения в лечении, предупреждении, уменьшении интенсивности проявлений, контроле или снижении риска развития различных неврологических и психических расстройств, ассоциированных с нарушением глутаматергической передачи сигнала, у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от нейромодуляторного эффекта отрицательных аллостерических модуляторов mGluR2 или облегчается им.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), или его стереоизомерной формы, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, соединения формулы (I), или его стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению для производства лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений, контроля или снижения риска развития различных неврологических и психических расстройств, ассоциированных с нарушением глутаматергической передачи сигнала, у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которых зависит от нейромодуляторного эффекта отрицательных аллостерических модуляторов mGluR2 или облегчается им.

В частности, неврологические и психические расстройства, ассоциированные с нарушением глутаматергической передачи сигнала, включают одно или несколько следующих состояний или заболеваний центральной нервной системы: расстройства настроения; делирий, деменцию, амнестические и другие когнитивные расстройства; расстройства, обычно впервые диагностируемые в младенчестве, детстве или подростковом возрасте; расстройства, связанные с употреблением психоактивных

веществ; шизофрению и другие психотические расстройства; соматоформные расстройства и гиперсомническое расстройство сна.

В частности, расстройство центральной нервной системы представляет собой психотическое расстройство, выбранное из группы шизофрении (в частности, у 5 пациентов, стабилизация состояния которых достигается за счет антипсихотических средств), шизофреноформного расстройства, шизоаффективного расстройства, бредового расстройства, кратковременного психотического расстройства и психотического расстройства, вызванного употреблением психоактивных веществ.

В частности, расстройство центральной нервной системы представляет собой 10 расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, выбранное из группы алкогольной зависимости, злоупотребления алкоголем, амфетаминовой зависимости, злоупотребления амфетамином, кофеиновой зависимости, злоупотребления кофеином, зависимости от каннабиноидов, злоупотребления каннабиноидами, кокаиновой 15 зависимости, злоупотребления кокаином, зависимости от галлюциногенных веществ, злоупотребления галлюциногенными веществами, никотиновой зависимости, злоупотребления никотином, опиоидной зависимости, злоупотребления опиоидами, фенциклидиновой зависимости и злоупотребления фенциклидином.

В частности, расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство настроения, выбранное из группы большого депрессивного расстройства, 20 депрессии, терапевтически резистентной депрессии, дистимического расстройства, циклотимического расстройства и расстройства настроения, вызванного употреблением психоактивных веществ.

В частности, расстройство центральной нервной системы представляет собой расстройство, обычно впервые диагностируемое в младенчестве, детстве или 25 подростковом возрасте, выбранное из умственной отсталости, нарушения способности к обучению, нарушения двигательных навыков, коммуникативного расстройства, расстройств дефицита внимания и социального поведения (таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD)). Дополнительным расстройством, обычно 30 впервые диагностируемым в младенчестве, детстве или подростковом возрасте, является аутистическое расстройство.

В частности, расстройство центральной нервной системы представляет собой когнитивное расстройство, выбранное из группы деменции, в частности, деменции 35 альцгеймеровского типа, сосудистой деменции, деменции, обусловленной заболеванием, вызываемым HIV, деменции, обусловленной травмой головы, деменции, обусловленной болезнью Паркинсона, деменции, обусловленной болезнью Хантингтона, деменции, обусловленной болезнью Пика, деменции, обусловленной болезнью Крейтцфельда-Якоба, и персистирующей деменции, вызванной употреблением психоактивных веществ.

В частности, расстройство центральной нервной системы представляет собой амнестическое расстройство, такое как персистирующее амнестическое расстройство, 40 вызванное употреблением психоактивных веществ.

Как уже упоминалось выше в данном документе, термин "лечение" не обязательно означает полное устранение всех симптомов, а может также относиться к 45 симптоматическому лечению всех расстройств, упомянутых выше. В частности, симптомы, которые можно лечить, включают, без ограничения, ухудшение памяти, в частности, при деменции или при большом депрессивном расстройстве, возрастное снижение когнитивных способностей, умеренные когнитивные нарушения и симптомы депрессии.

Среди расстройств, упомянутых выше, особо важное значение имеет лечение

деменции, большого депрессивного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности и шизофрении, в частности, у пациентов, стабилизация состояния которых достигается за счет антипсихотических средств.

5 Четвертое издание Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (DSM-IV) Американской психиатрической ассоциации обеспечивает средства диагностики для идентификации расстройств, описанных в данном документе. Специалист в данной области примет во внимание, что для неврологических и психических расстройств, описанных в данном документе, существуют альтернативные системы номенклатуры, нозологические подходы и системы классификации, и что они видоизменяются вместе с прогрессом в области медицины и научным прогрессом.

Специалисту в данной области хорошо известны альтернативные системы номенклатуры, нозологические подходы и системы классификации для заболеваний или состояний, упоминаемых в данном документе. Например, в "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5TM) используются такие термины, как депрессивные расстройства, в частности, большое депрессивное расстройство, устойчивое депрессивное расстройство (дистимия), депрессивное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ/лекарственных препаратов; нейрокогнитивные расстройства (NCD) (как тяжелые, так и легкие), в частности, нейрокогнитивные расстройства, обусловленные болезнью Альцгеймера, сосудистое NCD (такое как сосудистое NCD, проявляющееся в виде множественных инфарктов), NCD, обусловленное HIV-инфекцией, NCD, обусловленное травматическим повреждением головного мозга (ТБИ), NCD, обусловленное болезнью Паркинсона, NCD, обусловленное болезнью Хантингтона, лобно-височное NCD, NCD, обусловленное прионной болезнью, и NCD, вызванное употреблением психоактивных веществ/лекарственных препаратов; нарушения нервно-психического развития, в частности, интеллектуальное нарушение, специфическое нарушение способности к обучению, нарушение нервно-психического развития двигательных функций, коммуникативное расстройство и синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD); расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивные расстройства, в частности, расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, связанное с употреблением амфетамина, расстройство, связанное с употреблением каннабиноидов, расстройство, связанное с употреблением кокаина, расстройство, связанное с употреблением других галлюциногенных веществ, расстройство, связанное с употреблением табака, расстройство, связанное с употреблением опиоидов, и расстройство, связанное с употреблением фенциклидина; расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства, в частности, шизофрения, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ/лекарственных препаратов; расстройства, проявляющиеся соматическими симптомами; гиперсомнолентное расстройство и циклотимическое расстройство (которое согласно DSM-5TM подпадает под категорию биполярных и родственных им расстройств). Такие термины могут применяться специалистом в данной области в качестве альтернативной номенклатуры для некоторых заболеваний или состояний, упоминаемых в данном документе. Дополнительное нарушение нервно-психического развития включает расстройство аутистического спектра (ASD), которое согласно DSM-5TM охватывает

расстройства, ранее известные под терминами ранний детский аутизм, детский аутизм, синдром аутизма Каннера, высокофункциональный аутизм, атипичный аутизм, первазивное расстройство развития без дополнительных уточнений, дезинтегративное расстройство детского возраста и синдром Аспергера. В частности, расстройством является аутизм. Спецификаторы, связанные с ASD, включают те, где у индивидуума имеется наследственное заболевание, такое как синдром Ретта или синдром ломкой X-хромосомы.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в частности, к соединению формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, для применения в лечении любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в частности, к соединению формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, для применения в лечении любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к соединению общей формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его N-оксиду, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, в частности, к соединению формулы (I), или его стереоизомерной форме, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвату, для лечения или предупреждения, в частности, для лечения, любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к применению соединения общей формулы (I), или его стереоизомерной формы, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, соединения формулы (I), или его стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, для производства лекарственного препарата для лечения или предупреждения любого из болезненных состояний, упомянутых выше в данном документе.

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

Ввиду полезности соединений формулы (I) обеспечивается способ лечения теплокровных животных, в том числе людей, страдающих любым из заболеваний, упомянутых выше в данном документе, и способ предупреждения у теплокровных животных, в том числе у людей, любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе.

Указанные способы включают введение, т. е. системное или местное введение, предпочтительно пероральное введение, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), его стереоизомерной формы, или его N-оксида, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в частности, соединения формулы (I), или его стереоизомерной формы, или его фармацевтически приемлемых соли или сольвата, теплокровным животным, в том числе людям.

Таким образом, настоящее изобретение также относится к способу предупреждения и/или лечения любого из заболеваний, упомянутых выше в данном документе, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в этом.

Специалисту в данной области будет понятно, что терапевтически эффективным

количеством NAM согласно настоящему изобретению является количество, достаточное для модуляции активности mGluR2, и что это количество варьирует *inter alia* в зависимости от типа заболевания, концентрации соединения в терапевтическом составе и состояния пациента. Как правило, количество NAM, подлежащего введению в качестве терапевтического средства для лечения заболеваний, при которых модулирование mGluR2 является целесообразным, таких как расстройства, описанные в данном документе, будет определяться в каждом конкретном случае лечащим врачом.

Как правило, подходящей дозой является доза, которая дает в результате концентрацию NAM в обрабатываемом участке в диапазоне от 0,5 нМ до 200 мкМ и в более типичном случае от 5 нМ до 50 мкМ. Для достижения этих лечебных концентраций пациенту, нуждающемуся в лечении, видимо, будут вводить эффективное терапевтическое суточное количество, составляющее от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 50 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 25 мг/кг массы тела, более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 10 мг/кг массы тела, более предпочтительно от приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг массы тела, еще более предпочтительно от приблизительно 0,05 мг/кг до приблизительно 1 мг/кг массы тела, более предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 0,5 мг/кг массы тела. Количество соединения согласно настоящему изобретению, также называемого в данном документе активным ингредиентом, необходимое для достижения терапевтического эффекта, будет, разумеется, изменяться в каждом конкретном случае, изменяться в зависимости от конкретного соединения, пути введения, возраста и состояния пациента, получающего лечение, и конкретного расстройства или заболевания, подвергаемого лечению. Способ лечения может также включать введение активного ингредиента в режиме от одного до четырех раз в день. В таких способах лечения соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно составляют перед введением. Как описано в данном документе ниже, подходящие фармацевтические составы получают с помощью известных процедур с применением широко известных и общедоступных ингредиентов.

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами в лечении, предупреждении, контроле, уменьшении интенсивности проявлений или снижении риска развития заболеваний или состояний, для которых соединения формулы (I) или другие лекарственные средства могут иметь полезность, если лекарственные средства вместе в комбинации являются более безопасными или более эффективными, чем каждое из лекарственных средств в отдельности. Примеры таких комбинаций включают соединения по настоящему изобретению в комбинации с антипсихотическим(антипсихотическими) средством(средствами), антагонистами NMDA-рецепторов (например, мемантином), антагонистами NR2B, ингибиторами ацетилхолинэстеразы (например, донепезилом, галантамином, физостигмином и ривастигмином) и/или антидепрессантами из группы ингибиторов обратного захвата нейромедиаторов. Конкретные комбинации включают соединения по настоящему изобретению в комбинации с антипсихотическими средствами или соединения по настоящему изобретению в комбинации с мемантином и/или антагонистами NR2B.

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

В настоящем изобретении также предусматривают композиции для предупреждения или лечения заболеваний, при которых модулирование рецептора mGluR2 является целесообразным, таких как расстройства, описанные в данном документе. Хотя

активный ингредиент можно вводить в отдельности, предпочтительно обеспечивать 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 согласно настоящему изобретению, в частности, соединения формулы (I), его N-оксида, фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его стереохимически изомерной формы, более конкретно, соединения формулы (I), его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата или его стереохимически изомерной формы. Носитель или разбавитель должны быть "приемлемыми" в том смысле, что они должны быть совместимы с другими ингредиентами композиции и не быть вредными для пациентов, их получающих.

Соединения согласно настоящему изобретению, в частности, соединения формулы (I), их N-оксиды, их фармацевтически приемлемые соли, их сольваты и стереохимически изомерные формы, более конкретно, соединения формулы (I), их фармацевтически приемлемые соли, их сольваты и стереохимически изомерные формы, или любая их подгруппа или комбинация могут быть составлены в различные лекарственные формы в целях введения. В качестве пригодных композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению можно получать любыми способами, хорошо известными в области фармации, например, при помощи таких способов, как описанные в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, 1990, см. в особенности Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению терапевтически эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли, в качестве активного ингредиента объединяют в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем, при этом носитель или разбавитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Данные фармацевтические композиции являются желательными в единичной лекарственной форме, приемлемой, в частности, для перорального, местного, ректального или чрескожного введения, введения путем парентеральной инъекции или путем ингаляции. Например, при получении композиций в лекарственной форме для перорального применения можно использовать любую из обычных фармацевтических сред, таких как, например, вода, гликоли, масла, спирты и т. п., в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как, например, суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как, например, крахмалы, сахара, каолин, разбавители, смазывающие средства, связующие вещества, разрыхлители и т. п., в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Благодаря простоте введения пероральное введение является предпочтительным, а таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные единичные лекарственные формы для перорального применения, в случае которых, очевидно, используются твердые фармацевтические носители. В случае композиций для парентерального введения носитель будет, как правило, по меньшей мере в значительной степени содержать стерильную воду, хотя могут быть включены и другие ингредиенты, например, поверхностно-активные вещества, для улучшения растворимости. Например, можно получать растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также можно получать суспензии для инъекций, в случае которых могут использоваться подходящие жидкие носители, суспендирующие средства

и т. п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме. В композициях, подходящих для чрескожного введения, носитель необязательно включает средство, повышающее проницаемость, и/или подходящее смачивающее средство, необязательно в комбинации с подходящими добавками любой природы в минимальных пропорциях, при этом добавки не оказывают значительного вредного воздействия на кожу. Указанные добавки могут облегчать введение в кожу и/или могут быть полезными при получении необходимых композиций. Данные композиции можно вводить различными путями, например, в форме трансдермального пластыря, в форме точечного нанесения, в форме мази.

Особенно предпочтительным является составление вышеуказанных фармацевтических композиций в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и равномерного дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения требуемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (в том числе делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакетики с порошком, облатки, суппозитории, растворы или суспензии для инъекций и т. п., чайные ложки с верхом, столовые ложки с верхом, а также их отдельные множества.

Поскольку соединения согласно настоящему изобретению являются соединениями, вводимыми перорально, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения для перорального введения, являются особенно предпочтительными.

Для повышения растворимости и/или стабильности соединений формулы (I) в фармацевтических композициях может быть предпочтительным использование  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -циклодекстринов или их производных, в частности, замещенных гидроксикалом циклодекстринов, например, 2-гидроксипропил- $\beta$ -циклодекстрина или сульфобутил- $\beta$ -циклодекстрина. Соразтворители, такие как спирты, также могут улучшать растворимость и/или стабильность соединений согласно настоящему изобретению в фармацевтических композициях.

Точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения формулы (I), конкретного состояния, подвергаемого лечению, тяжести состояния, подвергаемого лечению, возраста, массы, пола, степени расстройства и общего физического состояния конкретного пациента, а также от другого медикаментозного лечения, которое индивидуум может принимать, что хорошо известно специалистам в данной области. Более того, очевидно, что указанное эффективное суточное количество можно уменьшать или увеличивать в зависимости от реакции субъекта, подвергаемого лечению, и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения по настоящему изобретению.

В зависимости от способа введения фармацевтическая композиция будет содержать от 0,05 до 99% по весу, предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, более предпочтительно от 0,1 до 50% по весу активного ингредиента и от 1 до 99,95% по весу, предпочтительно от 30 до 99,9% по весу, более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные содержания приводятся в расчете на общий вес композиции.

Количество соединения формулы (I), которое можно объединять с материалом носителя для получения лекарственной формы с однократной дозировкой, будет

варьировать в зависимости от заболевания, лечение которого осуществляют, вида млекопитающего и конкретного способа введения. Однако, в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы соединений по настоящему изобретению могут, например, предпочтительно содержать от 0,1 мг до приблизительно 1000 мг активного соединения. Предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до 500 мг. Более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 300 мг. Еще более предпочтительная стандартная доза составляет от 1 мг до приблизительно 100 мг. Такие стандартные дозы можно вводить более одного раза в день, например, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в день, но предпочтительно 1 или 2 раза в день, с тем, чтобы общая дозировка для взрослого человека массой 70 кг находилась в диапазоне от 0,001 до приблизительно 15 мг на кг массы субъекта в расчете на одно введение. Предпочтительная дозировка составляет от 0,01 до приблизительно 1,5 мг на кг массы субъекта в расчете на одно введение, и такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев, а в некоторых случаях в течение нескольких лет. Однако следует понимать, что определенный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от ряда факторов, в том числе активности определенного используемого соединения; возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и режима питания индивидуума, подвергаемого лечению; время и пути введения; скорости экскреции; других лекарственных средств, которые были введены ранее; и тяжести конкретного заболевания, подвергаемого терапии, что хорошо понятно специалистам в данной области.

Типичная дозировка может представлять собой одну таблетку на от 1 мг до приблизительно 100 мг или от 1 мг до приблизительно

300 мг, принимаемую один раз в день или несколько раз в день, или одну капсулу или таблетку с замедленным высвобождением, принимаемую один раз в день и содержащую активный ингредиент в пропорционально более высоком содержании. Эффекта замедленного высвобождения можно достичь с помощью материалов капсулы, которые растворяются при различных значениях pH, с помощью капсул с медленным высвобождением при осмотическом давлении, или с помощью любых иных известных средств, обеспечивающих контролируемое высвобождение.

В некоторых случаях может понадобиться применение дозировок вне этих диапазонов, что будет очевидно специалистам в данной области. Кроме того, следует отметить, что клиницист или лечащий врач будут знать, как и когда начинать, прерывать, корректировать или завершать терапию в соответствии с реакцией отдельного пациента.

Как уже отмечалось выше, настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения согласно настоящему изобретению и одно или несколько других лекарственных средств, для применения в качестве лекарственного препарата или для применения в лечении, предупреждении, контроле, уменьшении интенсивности проявлений или снижении риска развития заболеваний или состояний, при которых соединения формулы (I) или другие лекарственные средства могут быть полезными. Также предполагается применение такой композиции для изготовления лекарственного препарата, а также применение такой композиции для изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, контроля, уменьшения интенсивности проявлений или снижения риска развития заболеваний или состояний, при которых соединения формулы (I) или другие лекарственные средства могут быть полезными. Настоящее изобретение также относится к комбинации соединения согласно настоящему изобретению и дополнительного лекарственного средства, выбранного из группы антипсихотических средств;

антагонистов NMDA-рецепторов (например, мемантина); антагонистов NR2B; ингибиторов ацетилхолинэстеразы (например, донепезила, галантамина, физостигмина и ривастигмина) и/или антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата нейромедиаторов. В частности, настоящее изобретение также относится к комбинации соединения согласно настоящему изобретению и антипсихотического (антипсихотических) средства(средств) или к комбинации соединения согласно настоящему изобретению и мемантина и/или антагониста NR2B. Настоящее изобретение также относится к такой комбинации для применения в качестве медикамента. Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) соединение согласно настоящему изобретению, его N-оксид, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, в частности, его фармацевтически приемлемую соль или его сольват, и (б) дополнительный компонент, выбранный из антипсихотических средств, антагонистов NMDA-рецепторов (например, мемантина), антагонистов NR2B, ингибиторов ацетилхолинэстеразы и/или антидепрессанта(антидепрессантов) из группы ингибиторов обратного захвата нейромедиаторов, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в лечении или предупреждении состояния у млекопитающего, в том числе у человека, лечение или предупреждение которого зависит от нейромодуляторного эффекта аллостерических модуляторов mGluR2, в частности, отрицательных аллостерических модуляторов mGluR2, или облегчается им. Более конкретно, дополнительный компонент (б) выбран из антипсихотического(антипсихотических) средства(средств) или мемантина и/или антагониста NR2B. Различные лекарственные средства в такой комбинации или продукте могут быть объединены в одном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями, или каждое из них может присутствовать в отдельном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями.

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

### ХИМИЯ

Некоторые способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Если не указано иное, все исходные материалы получали от частных поставщиков и применяли без дополнительной очистки. В дальнейшем в данном документе "CI" означает химическую ионизацию; "конц." означает концентрированный; "CSH" означает гибридную с заряженной поверхностью; "DAD" означает детектор на диодной матрице; "THF" означает тетрагидрофуран; "Et<sub>3</sub>N" означает триэтиламин; "DMF" означает N,N-диметилформамид; "EtOAc" означает этилацетат; "DCM" означает дихлорметан; "DIPE" означает диизопропиловый эфир; "DMSO" означает диметилсульфоксид; "л" означает литр; "LRMS" означает масс-спектрометрию/спектры низкого разрешения; "HPLC" означает высокоэффективную жидкостную хроматографию; "HRMS" означает масс-спектрометрию/спектры высокого разрешения; "мл" означает миллилитр; "MSD" означает масс-селективный детектор; "EtOH" означает этанол; "MeOH" означает метанол; "ES" означает электрораспыление; "экв." означает эквивалент(-ты); "RP" означает обращенно-фазовый; "к. т." или "RT" означает комнатную температуру; "т. пл." означает температуру плавления; "мин." означает минуты; "ч." означает час(часы); "с" означает секунда(-ды); "NCS" означает N-хлорсукцинимид; "NaOAc" означает ацетат натрия; "ЯМР" означает ядерный магнитный резонанс; "PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>" означает хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II); "колич." означает количественный; "QTOF" означает квадрупольный

времяпролетный; "насыщ." означает насыщенный; "SFC" означает хроматографию со сверхкритической подвижной фазой; "раств." означает раствор; "SQD" означает одиночный квадрупольный детектор; "TLC" означает тонкослойную хроматографию; "TMS" означает тетраметилсилан; "UPLC" означает сверхэффективную жидкостную хроматографию.

Тонкослойную хроматографию (TLC) проводили на пластинках со слоем силикагеля 60 F254 (Merck) с применением растворителей, чистых для анализа. Хроматографию на открытых колонках осуществляли на силикагеле с размером частиц 230-400 меш (Merck) при 60 Å с применением стандартных методик.

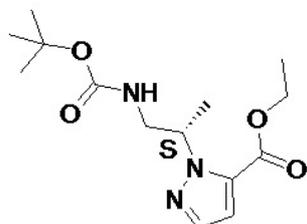
Автоматизированную колоночную флэш-хроматографию проводили с использованием готовых к подключению картриджей на силикагеле с зернами неправильной формы с размером частиц 15-40 мкм (одноразовые колонки для флэш-хроматографии с нормальными фазами) в различных системах для флэш-хроматографии: системах SPOT или LAFLASH от Armen Instrument, или системах PuriFlash® 430evo от Interchim, или системах 971-FP от Agilent, или системах Isolera 1SV от Biotage.

Ядерный магнитный резонанс (ЯМР): для ряда соединений <sup>1</sup>H-ЯМР-спектры регистрировали на спектрометрах Bruker Avance III, или Bruker DPX-400, или Bruker AV-500 со стандартными последовательностями импульсов, работающих при 400 МГц и 500 МГц, соответственно. Химические сдвиги (δ) указаны в частях на миллион (ppm) для слабопольного сдвига от тетраметилсилана (TMS), который применяли в качестве внутреннего стандарта.

#### Синтез промежуточных соединений

##### Промежуточное соединение 1 (I-1)

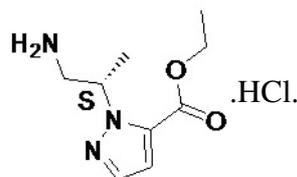
Этил-2-[(1*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)-1-метил-этил]пиразол-3-карбоксилат (I-1):



Ди-*трет*-бутилазодикарбоксилат (765 г, 3,32 моль) добавляли в перемешанный раствор этил-1*H*-пиразол-5-карбоксилата (310 г, 2,21 моль), *трет*-бутил-*N*-[(2*R*)-2-гидроксипропил]карбамата (582 г, 3,32 моль) и трифенилфосфина (870 г, 3,32 моль) в THF (4 л) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-1 (2000 г, 30% чистоты, 91%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

##### Промежуточное соединение 2 (I-2)

Гидрохлоридная соль этил-2-[(1*S*)-2-амино-1-метил-этил]пиразол-3-карбоксилата (I-2):

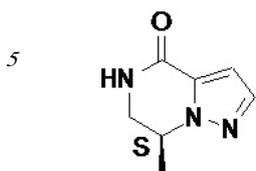


Промежуточное соединение I-1 (2000 г, 2,02 моль) растворяли в 4 М растворе HCl в 1,4-диоксане (5 л). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-2 (1500 г, 23% чистоты,

87%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 3 (I-3)**

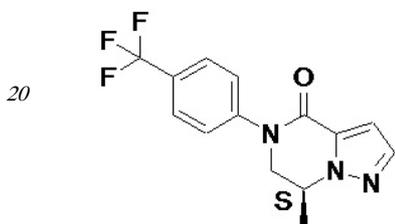
(7*S*)-7-метил-6,7-дигидро-5*H*-пиразоло[1,5-а]пиразин-4-он (I-3):



Промежуточное соединение I-2 в виде соли HCl (1500 г, 1,48 моль) растворяли в насыщ. раств. NaHCO<sub>3</sub> (4 л). Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Смесь фильтровали и фильтрат экстрагировали с помощью DCM. Органические слои отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Затем остаток кристаллизовали из DCM с получением промежуточного соединения I-3 (92 г, 76% чистоты, 96%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Промежуточное соединение 4 (I-4)**

(7*S*)-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он (I-4):



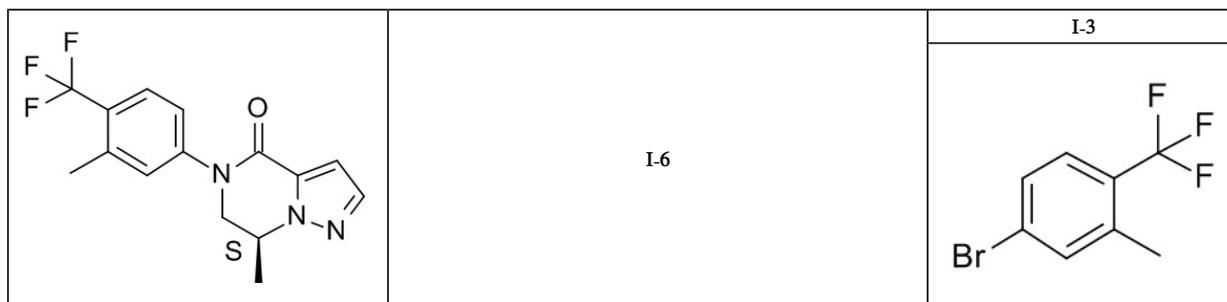
Смесь промежуточного соединения I-3 (5 г, 33,01 ммоль), йодида меди(I) (3,78 г, 19,85 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9,14 г, 66,15 ммоль) в толуоле (150 мл) продували азотом в течение нескольких минут. Затем добавляли 4-бромбензотрифторид (9,3 мл, 66,1 ммоль) и

*N,N*-диметилендиамин (2,1 мл, 19,8 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при к.т. в течение 10 мин. и затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем добавляли DMF (20 мл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Затем добавляли воду, конц. раств. аммиака и DCM. Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 50/50). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-4 в виде бледно-желтого масла (9,6 г, 98%).

**Промежуточные соединения I-5 - I-6**

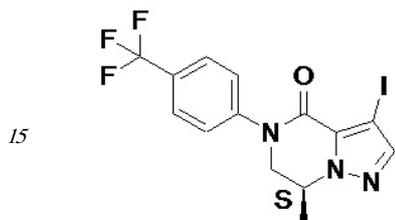
Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно процедуре синтеза, аналогичной описанной для промежуточного соединения 4.

Структура	Номер промежуточного соединения	Исходные материалы
<p>40</p> <p>45</p>	I-5	I-3



### Промежуточное соединение 7 (I-7)

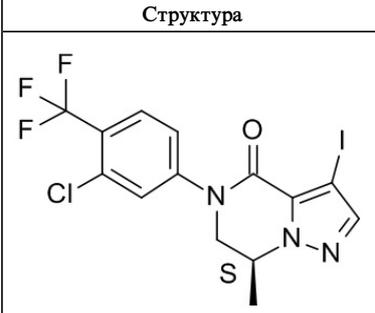
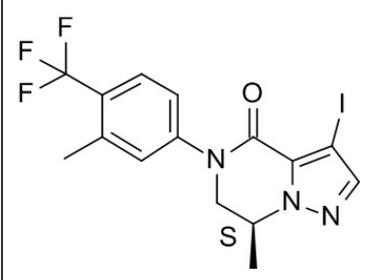
10 (7S)-3-йод-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он (I-7):



К раствору промежуточного соединения I-4 (19,2 г, 65,0 ммоль) и нитрата аммония-  
 20 церия (IV) (24,95 г, 45,5 ммоль) в ацетонитриле (350 мл) добавляли йод (11,55 г, 45,5 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Затем смесь разбавляли с помощью EtOAc и промывали насыщ. раств. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и соевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*.  
 Остаток осаждали с помощью DIPE и после этого очищали с помощью хроматографии  
 25 на коротких открытых колонках (диоксид кремния, DCM), а затем с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; DCM в гептане от 50/50 до 100/0). Необходимые фракции собирали, и растворители выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-7 в виде твердого вещества (24,8 г, 90%).

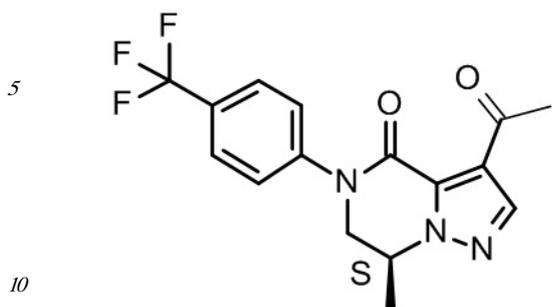
### Промежуточные соединения I-8 - I-9

30 Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно процедуре синтеза, аналогичной описанной для промежуточного соединения 7.

Структура	Номер промежуточного соединения	Исходное вещество
<p>35</p> 	I-8	I-5
<p>40</p> 	I-9	I-6

### Промежуточное соединение 10 (I-10)

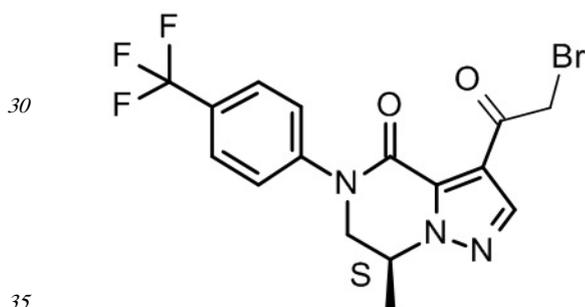
(7*S*)-3-ацетил-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло  
[1,5-а]пиразин-4-он (I-10)



PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,46 г, 0,65 ммоль) добавляли к перемешанной суспензии  
промежуточного соединения I-7 (5,5 г, 13,06 ммоль), трибутил-(1-этоксивинил)олова  
(5,29 мл, 15,67 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,6 г, 26,11 ммоль) в смеси 1,4-диоксана (45 мл) и воды  
15 (9 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч. Затем добавляли  
2 М раствор HCl в воде (32,7 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем  
основность смеси повышали с помощью 2 М раствора NaOH в воде при 0°C и затем  
экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),  
20 фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с  
помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100  
до 30/70). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo* с  
получением промежуточного соединения I-10 в виде бледно-желтого твердого вещества  
(4 г, 91%).

25 **Промежуточное соединение 11 (I-11)**

(7*S*)-3-(2-бромацетил)-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-  
а]пиразин-4-он (I-11)

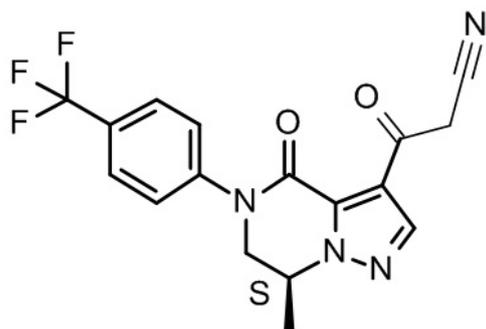


Промежуточное соединение I-10 (0,53 г, 1,48 ммоль) добавляли в перемешанный  
раствор трибромид пиридиния (332 мг, 1,04 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C. Смесь  
перемешивали при 0°C в течение 20 мин. и затем при к. т. в течение 30 мин. Смесь  
40 обрабатывали насыщ. раств. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и затем экстрагировали с помощью DCM.

Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель  
выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-  
хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 10/90). Необходимые  
фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного  
45 соединения I-11 в виде бесцветного масла (252 мг, 41%).

**Промежуточное соединение 12 (I-12)**

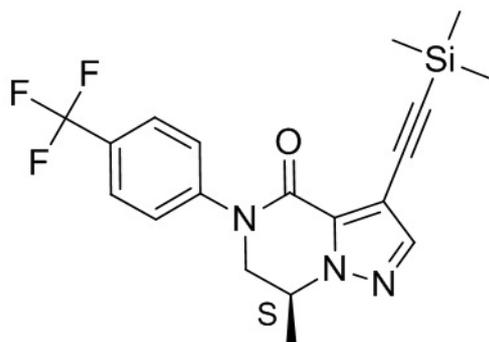
3-[(7*S*)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло  
[1,5-а]пиразин-3-ил]-3-оксо-пропаннитрил (I-12):



Цианид калия (51,63 мг, 0,79 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-11 (220 мг, 0,53 ммоль) в смеси MeOH (2,2 мл), THF (2,2 мл) и воды (2,2 мл). Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу отделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворитель выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 10/90). Необходимые фракции собирали, и растворители выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-12 в виде желтого масла (120 мг, 63%).

#### Промежуточное соединение 13 (I-13)

(7*S*)-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-3-(2-триметилсилилэтинил)-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он (I-13):

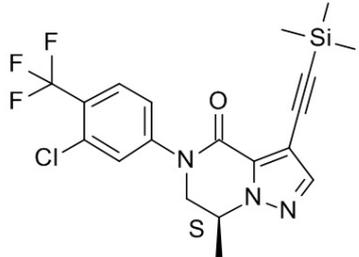
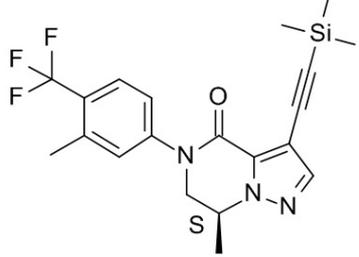


PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (50 мг, 0,071 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-7 (1 г, 2,37 ммоль), триметилсилилацетилена (0,68 мл, 4,75 ммоль), йодида меди(I) (5 мг, 0,02 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (0,99 мл, 7,12 ммоль) в дегазированном DMF (10 мл). Смесь перемешивали при 55°C в течение 1,5 ч. и при к. т. в течение 1 ч. Затем добавляли воду, конц. раств. аммиака и EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в гептане от 0/100 до 50/50). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-13 в виде коричневого твердого вещества (0,97 г, количественный выход).

#### Промежуточные соединения I-14 - I-15

Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно процедуре синтеза, аналогичной описанной для промежуточного соединения 13.

Структура	Номер промежуточного соединения	Исходное вещество
-----------	---------------------------------	-------------------

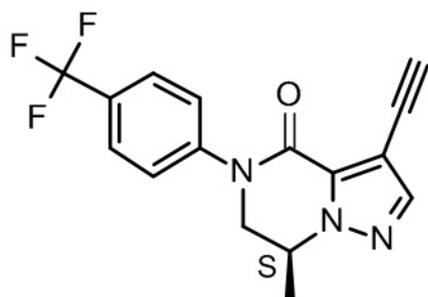
5		I-14	I-8
10 15		I-15	I-9

### Промежуточное соединение 16 (I-16)

(7*S*)-3-этинил-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло [1,5-а]пиразин-4-он (I-16)

20

25



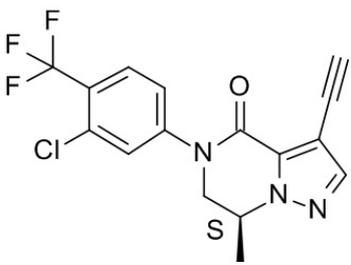
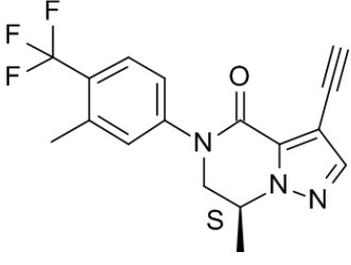
30  $K_2CO_3$  (171 мг, 1,24 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-13 (0,97 г, 2,48 ммоль) в MeOH (10 мл) при к. т. и в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли *in vacuo*, а остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; 35 EtOAc в DCM от 0/100 до 30/70). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-16 в виде бежевого твердого вещества (549 мг, 69%).

### Промежуточные соединения I-17 - I-18

40 Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно процедуре синтеза, аналогичной описанной для промежуточного соединения 16.

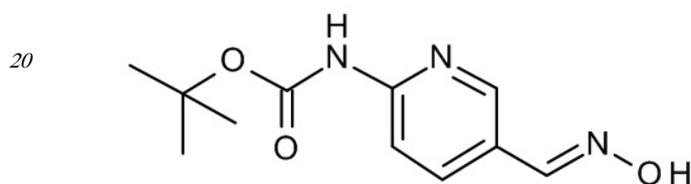
Структура	Номер промежуточного соединения	Исходное вещество
-----------	---------------------------------	-------------------

45

5		I-17	I-14
10 15		I-18	I-15

### Промежуточное соединение 19 (I-19)

Трет-бутил-N-[5-гидроксииминометил]-2-пиридил]карбамат (I-19):



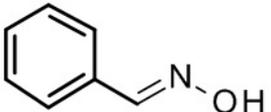
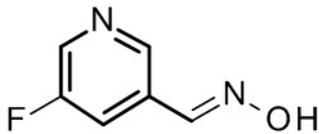
25 Хлоргидрат гидроксиламина (271 мг, 3,9 ммоль) добавляли в перемешанный раствор трет-бутил-N-(5-формил-2-пиридил)карбамата (0,86 г, 3,87 ммоль) и NaOAc (320 мг, 3,9 ммоль) в смеси EtOH (10 мл) и воды (25 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc и органический слой отделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo* с получением

30 промежуточного соединения I-19 в виде желтого твердого вещества (1,03 г, чистота 88%, 99%), который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

### Промежуточные соединения I-20 - I-23

Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно процедуре синтеза, аналогичной описанной для промежуточного соединения 19.

35

Структура	Номер промежуточного соединения	Исходное вещество
	I-20	Бензальдегид
	I-21	5-Фторпиридин-3-карбальдегид

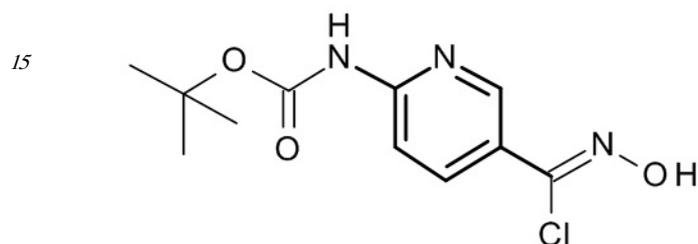
40

45

5		I-22	4-Метилпиридин-3-карбальдегид
10		I-23	Пиразин-2-карбальдегид

**Промежуточное соединение 24 (I-24)**

*Трет*-бутил *N*-[5-*C*-хлор-*N*-гидрокси-карбонимидоил]-2-пиридил]карбамат(I-24):



25

NCS (561 мг, 4,2 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-19 (1,03 г, 3,82 ммоль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Затем смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo* с

30

получением промежуточного соединения I-24 в виде желтого твердого вещества (1,2 г, чистота 85%, 98%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Промежуточные соединения I-25 - I-31**

30

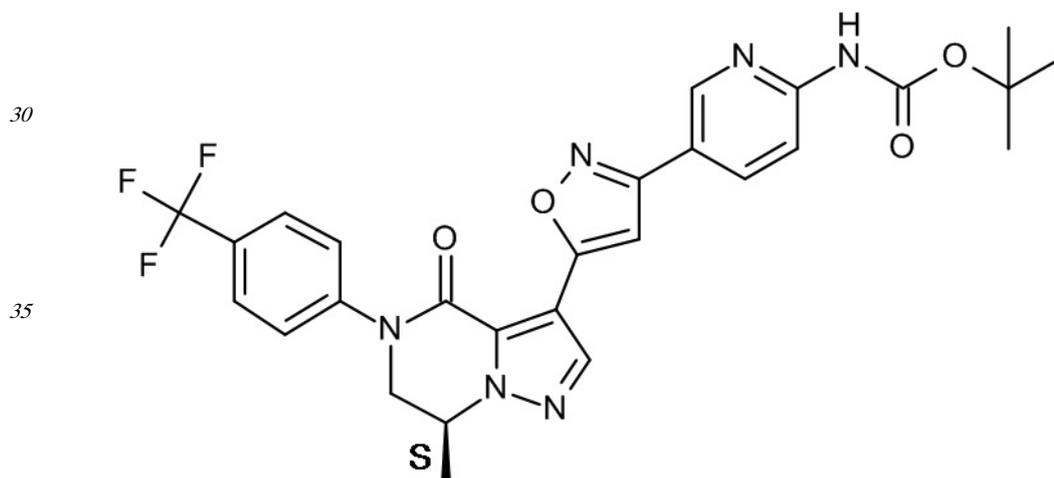
Следующие промежуточные соединения синтезировали согласно процедуре синтеза, аналогичной описанной для промежуточного соединения 24.

	Структура	Номер промежуточного соединения	Исходное вещество
35		I-25	Оксим ацетальдегида
40		I-26	I-20
45		I-27	Оксим пиридин-2-карбальдегида

5		I-28	Оксим пиридин-3-карбальдегида
10		I-29	I-21
15		I-30	I-22
20		I-31	I-23

**Промежуточное соединение 32 (I-32)**

25 *Трет*-бутил-*N*-[5-[5-[(7*S*)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-3-ил]изоксазол-3-ил]-2-пиридил]карбамат (I-32):



45 Et<sub>3</sub>N (0,52 мл, 3,75 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-16 (0,6 г, 1,88 ммоль) и промежуточного соединения I-24 (1,2 г, 3,75 ммоль, чистота 85%) в THF (15 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 30/70). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo* с получением промежуточного соединения I-32 в виде желтого

твердого вещества (686 мг, 66%).

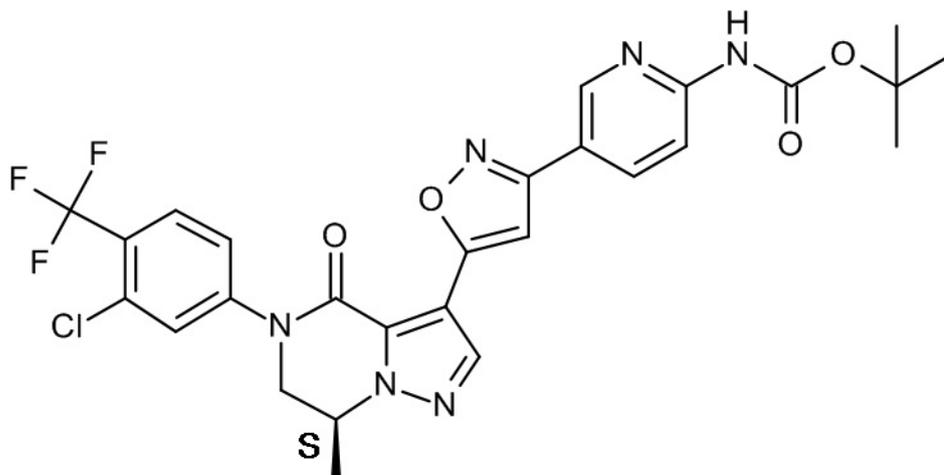
**Промежуточное соединение 33 (I-33)**

Трет-бутил-N-[5-[5-[(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-4-оксо-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-3-ил]изоксазол-3-ил]-2-пиридил]карбамат (I-33):

5

10

15



20

Промежуточное соединение I-33 синтезировали согласно подходу, аналогичному описанному для промежуточного соединения I-32. Начиная с промежуточного соединения I-17 (150 мг, 0,42 ммоль), промежуточное соединение I-33 получали в виде белого твердого вещества (241 мг, чистота 64%, 73%).

Синтез конечных соединений

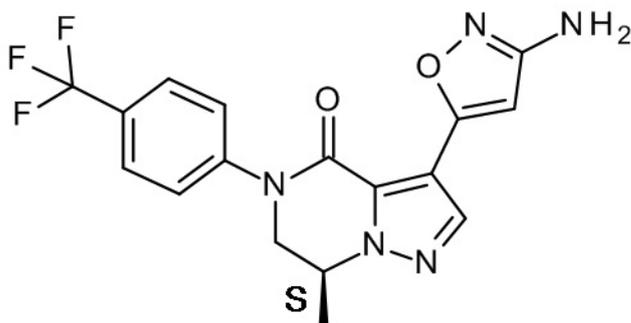
**Пример 1 (E-1)**

25

(7S)-3-(3-аминоизоксазол-5-ил)-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиазин-4-он (E-1, соед. № 1)

30

35



40

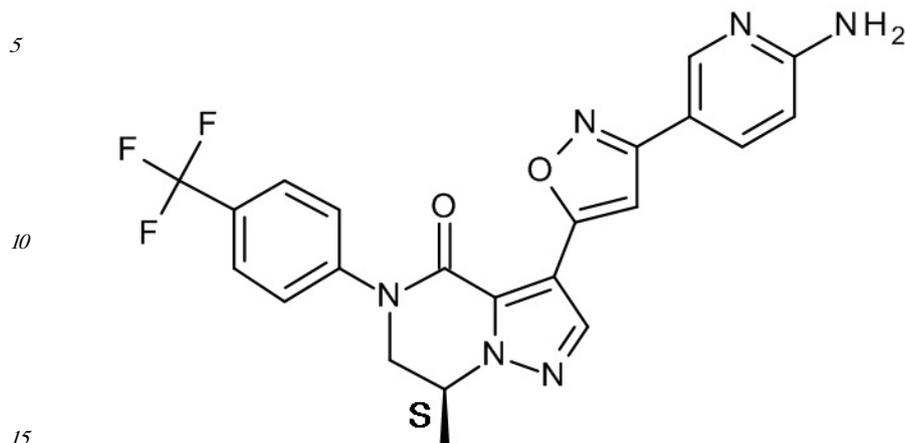
Хлоргидрат гидроксиламина (19,18 мг, 0,28 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-12 (100 мг, 0,28 ммоль) в EtOH (2,5 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью RP HPLC (RP C18 XBridge™ 30×100 мм, 5 мкм) с подвижной фазой (градиент от 67% 0,1% раствора NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH с pH 9 в воде, 33% CH<sub>3</sub>CN до 50% 0,1% раствора NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H/NH<sub>4</sub>OH с pH 9 в воде, 50% CH<sub>3</sub>CN)

45

с получением **соединения 1** в виде белого твердого вещества (26 мг, 25%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,73 (d, J=6,5 Гц, 3 H) 3,99 (dd, J=12,7, 7,2 Гц, 1 H) 4,27 (dd, J=12,5, 4,2 Гц, 1 H) 4,39 (br. s, 2 H) 4,78 (quind, J=6,7, 4,3 Гц, 1 H) 6,07 (s, 1 H) 7,51 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,72 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 8,11 (s, 1 H).

**Пример 2 (E-2)**

(7*S*)-3-[3-(6-амино-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-7-метил-5-[4-(трифторметил)фенил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он (**E-2**, соед. № 2):



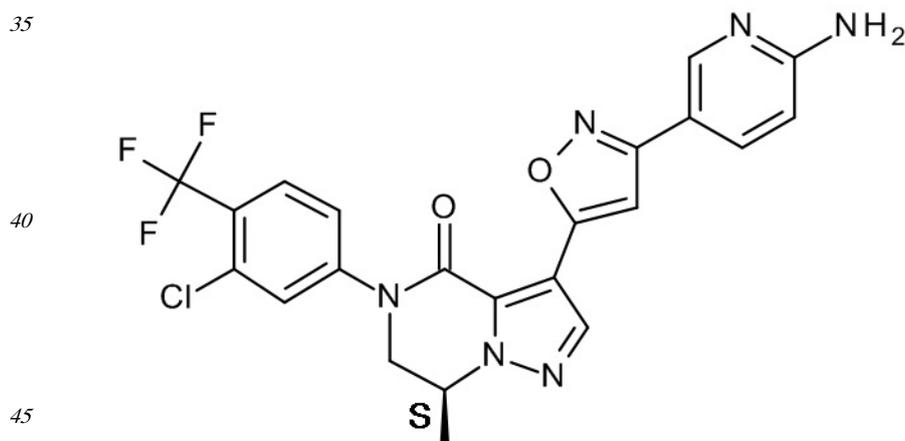
1 М раствор HCl в воде (9,9 мл) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения

1-32 (686 мг, 1,24 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2,5 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* и повышали основность остатка с помощью насыщ. раств. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а также экстрагировали с помощью DCM.

Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 100/0). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo*. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением **соединения 2** в виде белого твердого вещества (350 мг, 62%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,76 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H) 4,03 (dd, *J*=12,7, 7,2 Гц, 1 H) 4,31 (dd, *J*=12,7, 4,0 Гц, 1 H) 4,65 (br. s, 2 H) 4,79-4,87 (m, 1 H) 6,54 (d, *J*=8,7 Гц, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,54 (d, *J*=8,4 Гц, 2 H) 7,76 (d, *J*=8,4 Гц, 2 H) 7,93 (dd, *J*=8,7, 2,3 Гц, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=2,0 Гц, 1 H).

**Пример 3 (E-3)**

(7*S*)-3-[3-(6-амино-3-пиридил)изоксазол-5-ил]-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он (**E-3**, соед. № 3):



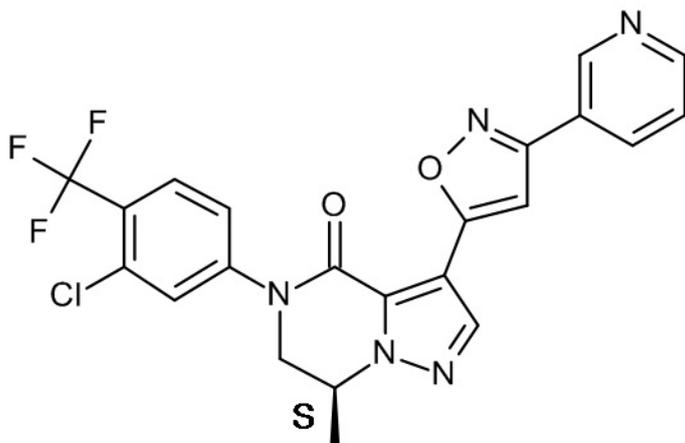
4 М раствор HCl в 1,4-диоксане (0,78 мл, 3,12 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения I-33 (241 мг, 0,26 ммоль) в 1,4-диоксане (7 мл).

Смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривали *in vacuo* и повышали основность остатка с помощью насыщ. раств. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а также экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 30/70 до 100/0). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo*. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением **соединения 3** в виде бледно-желтого твердого вещества

(45 мг, 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,77 (d, *J*=6,5 Гц, 3 H) 4,02 (dd, *J*=12,6, 7,3 Гц, 1 H) 4,29 (dd, *J*=12,7, 4,2 Гц, 1 H) 4,66 (br. s., 2 H) 4,82 (quind, *J*=6,7, 4,2 Гц, 1 H) 6,55 (dd, *J*=8,6, 0,7 Гц, 1 H) 7,43 (dd, *J*=8,4, 1,5 Гц, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 7,61 (d, *J*=1,8 Гц, 1 H) 7,80 (d, *J*=8,6 Гц, 1 H) 7,93 (dd, *J*=8,6, 2,3 Гц, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,55 (dd, *J*=2,3, 0,7 Гц, 1 H).

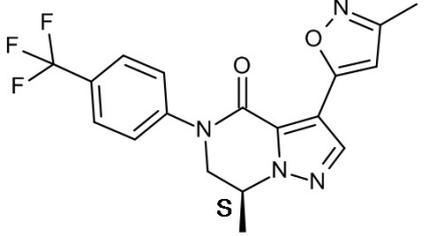
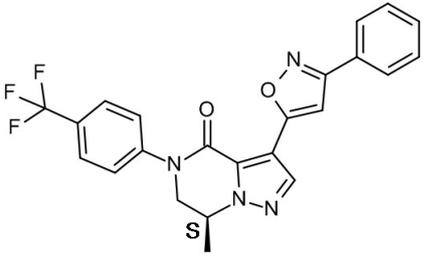
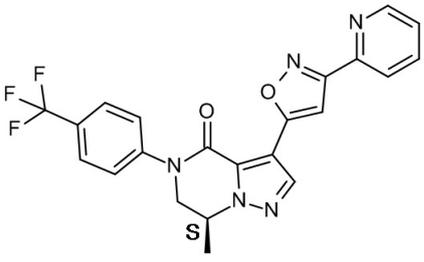
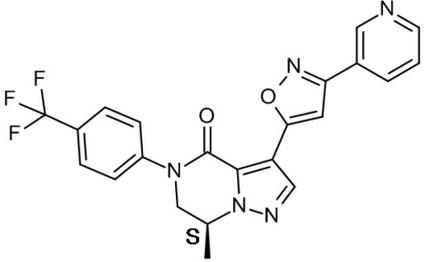
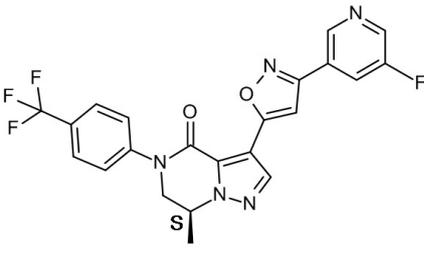
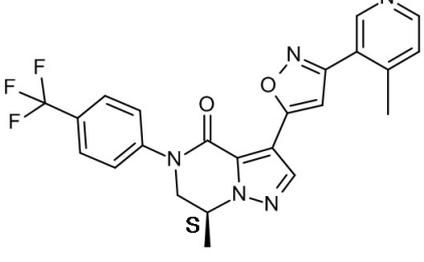
#### Пример 4 (E-4)

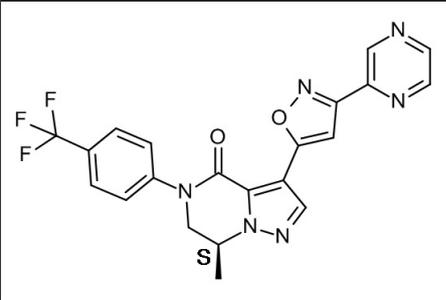
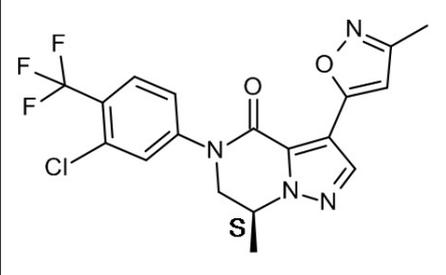
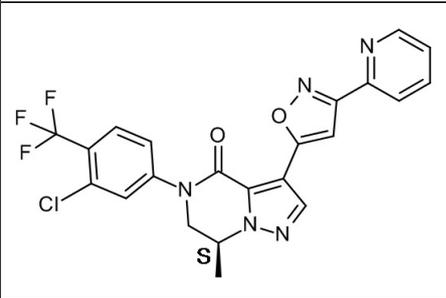
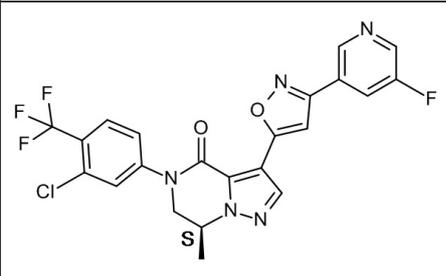
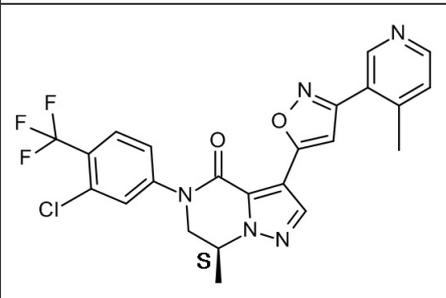
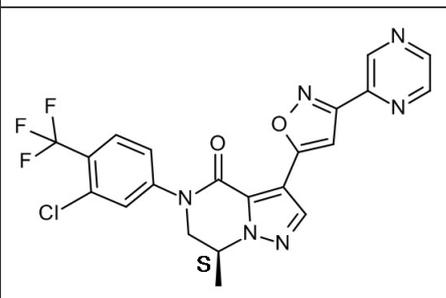
(7*S*)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)фенил]-7-метил-3-[3-(3-пиридил)изоксазол-5-ил]-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-4-он (**E-4**, соед. № 4):

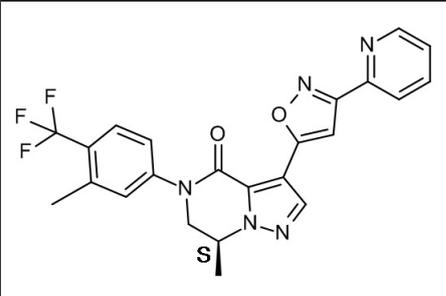
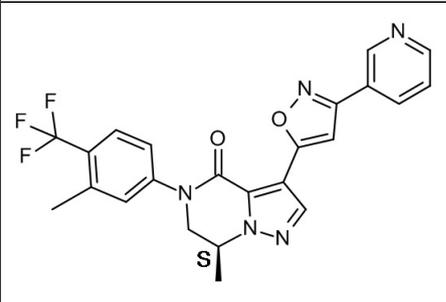
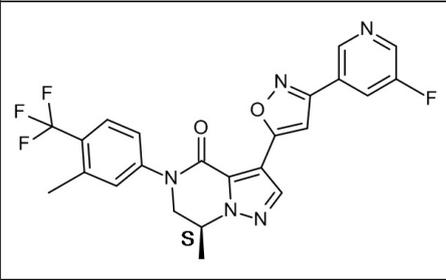
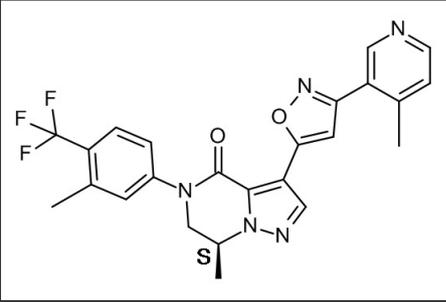
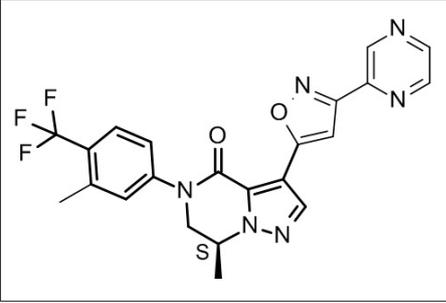


Et<sub>3</sub>N (0,17 мл, 1,24 ммоль) добавляли в перемешанный раствор промежуточного соединения **I-17** (220 г, 0,62 ммоль) и промежуточного соединения **I-28** (195 мг, 1,24 ммоль) в THF (6 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Затем добавляли больше Et<sub>3</sub>N (0,13 мл, 0,93 ммоль) и промежуточного соединения **I-28** (146 мг, 0,93 ммоль), а также смесь перемешивали при к. т. в течение 3 дней. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния; EtOAc в DCM от 0/100 до 30/70). Необходимые фракции собирали и растворители выпаривали *in vacuo*. Остаток растворяли в смеси DCM и насыщ. раств. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, а также перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Органический слой отделяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и растворители выпаривали *in vacuo*. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением **соединения 4** в виде белого твердого вещества (203 мг, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1,78 (d, *J*=6,6 Гц, 3 H) 4,03 (dd, *J*=12,7, 7,5 Гц, 1 H) 4,30 (dd, *J*=12,7, 4,3 Гц, 1 H) 4,84 (quind, *J*=6,7, 4,3 Гц, 1 H) 7,41-7,48 (m, 2 H) 7,61 (d, *J*=1,7 Гц, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,81 (d, *J*=8,7 Гц, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,24 (dt, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1 H) 8,69 (d, *J*=2,6 Гц, 1 H) 9,12 (br. s., 1 H).

Следующие конечные соединения синтезировали согласно процедуре синтеза, аналогичной описанной для **соединения 4** (**E-4**).

	Структура	Номер соединения	Исходные материалы
5		№ соед. 5	I-16 I-25
10 15		№ соед. 6	I-16 I-26
20		№ соед. 7	I-16 I-27
25 30		№ соед. 8	I-16 I-28
35		№ соед. 9	I-16 I-29
40 45		№ соед. 10	I-16 I-30

5		<p>№ соед. 11</p>	<p>I-16</p> <p>I-31</p>
10		<p>№ соед. 12</p>	<p>I-17</p> <p>I-25</p>
15		<p>№ соед. 13</p>	<p>I-17</p> <p>I-27</p>
20		<p>№ соед. 14</p>	<p>I-17</p> <p>I-29</p>
25		<p>№ соед. 15</p>	<p>I-17</p> <p>I-30</p>
30		<p>№ соед. 16</p>	<p>I-17</p> <p>I-31</p>
35			
40			
45			

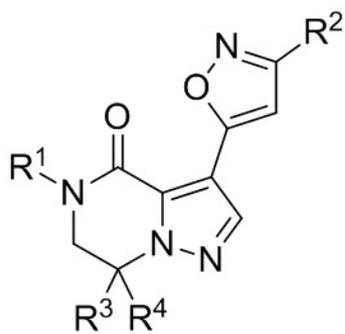
5		№ соед. 17	I-18 I-27
10 15		№ соед. 18	I-18 I-28
20		№ соед. 19	I-18 I-29
25 30		№ соед. 20	I-18 I-30
35		№ соед. 21	I-18 I-31

В таблице 1 ниже приведены дополнительные соединения формулы (I).

40 **Таблица 1.** Следующие соединения получали согласно способам, приведенным в качестве примера в экспериментальной части (Прим., №). Соединения, приведенные в качестве примера и описанные в экспериментальной части, обозначены звездочкой \*.

45

5

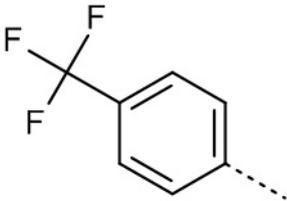
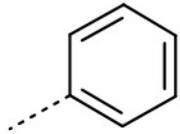
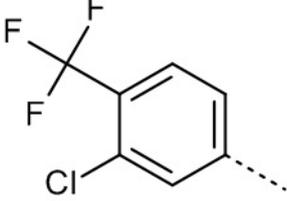
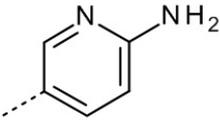
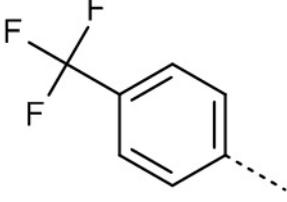
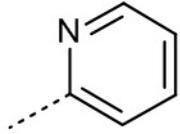
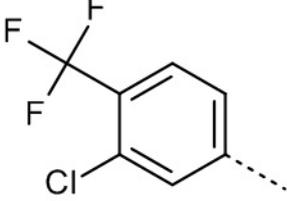
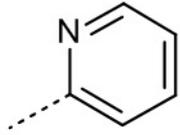
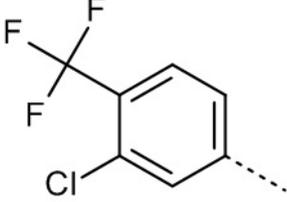
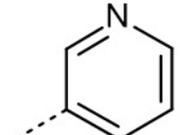
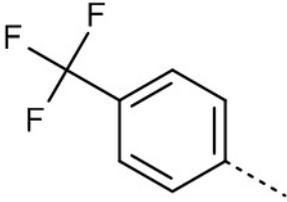
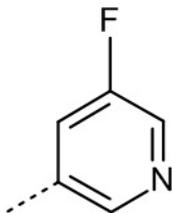
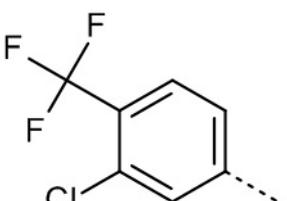
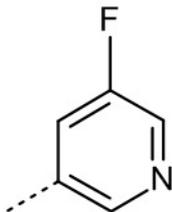


10

№ соед.	Прим., №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	>CR <sup>3</sup> R <sup>4</sup>
5	E4		--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
12	E4		--CH <sub>3</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
2	E2*			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
1	E1*		--NH <sub>2</sub>	>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
8	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)

45

5

6	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
3	E3*			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
7	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
13	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
4	E4*			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
9	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
14	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)

10

15

20

25

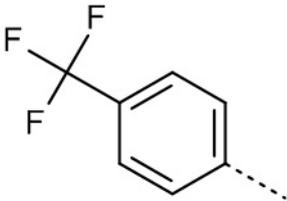
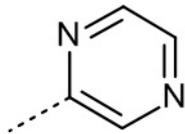
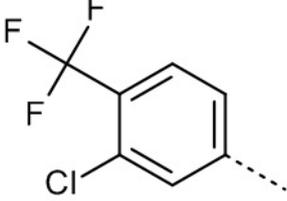
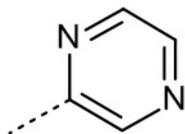
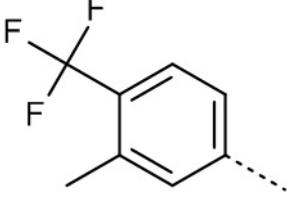
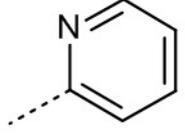
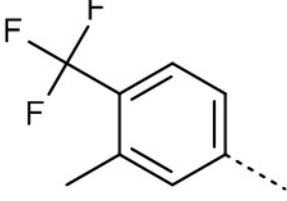
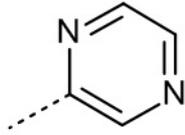
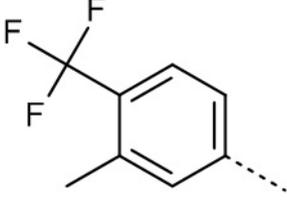
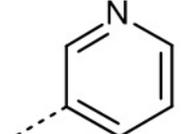
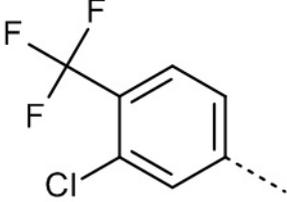
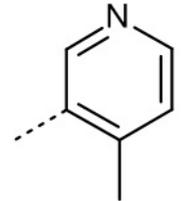
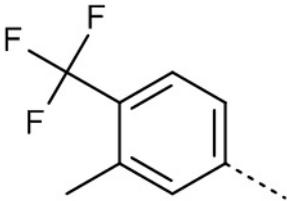
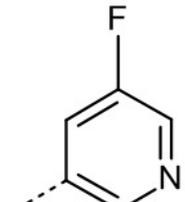
30

35

40

45

5

11	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
16	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
17	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
21	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
18	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
15	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
19	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)

10

15

20

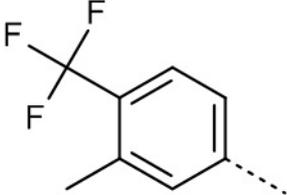
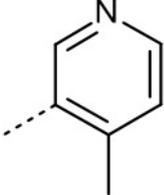
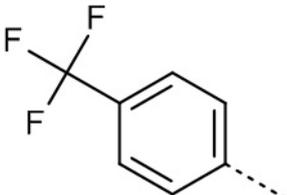
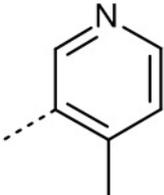
25

30

35

40

45

5 20	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)
10 10	E4			>CH(CH <sub>3</sub> ) (S)

## АНАЛИТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

### Температуры плавления

Значения представляют собой пиковые значения, и их получают с экспериментальными погрешностями, которые обычно связаны с данным аналитическим способом.

**DSC823e (A):** для ряда соединений значения температуры плавления (т. пл.) определяли с помощью прибора DSC823e (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли с градиентом температуры 10°C/минуту. Максимальная температура составляла 300°C. Регистрировали пиковые значения.

**Mettler FP 81HT/FP90 (B).** Для ряда соединений температуры плавления определяли в открытых капиллярных трубках на приборе FP 81HT/FP90 (Mettler-Toledo). Точки плавления измеряли с градиентом температуры 10°C/минуту. Максимальная температура составляла 300°C. Температуру плавления считывали с цифрового дисплея.

### LCMS

#### Общая процедура

Измерения в ходе высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) проводили с помощью насоса для LC, детектора на диодной матрице (DAD) или УФ-детектора и колонки, которая определена в соответствующих способах. При необходимости включали дополнительные детекторы (см. приведенную ниже таблицу способов).

Поток из колонки направляли в масс-спектрометр (MS), который был оснащен источником ионизации при атмосферном давлении. В компетенции специалиста в данной области находится установка настраиваемых параметров (например, диапазона сканирования, минимального времени измерения и т. п.) с целью получения ионов, обеспечивающих определение номинального моноизотопного молекулярного веса (MW) соединения и/или точного моноизотопного молекулярного веса. Сбор данных проводили с помощью соответствующего программного обеспечения.

Соединения описывали по их экспериментальному времени удерживания (Rt) и ионам. Если в таблице данных не указано иное, то указанный молекулярный ион представляет собой [M+H]<sup>+</sup> (протонированную молекулу). Для молекул со сложными изотопными распределениями (Br, Cl) описанное значение является таким значением, которое получено для наименьшей массы изотопа. Все результаты получали с экспериментальными погрешностями, которые обычно ассоциированы с применяемым способом.

**Таблица 2.** Способы LC-MS (скорость потока выражена в мл/мин.; температура

колонки (Т) в °С; время анализа в минутах).

Способ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток Т колонки	Время анализа	
5	1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6,5мМ+5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А за 4,6 мин., удерживание в течение 0,4 мин.	1 ----- 50	5
10	2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/ QTOF G2-S	Waters: CSH™ C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6,5мМ+5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А за 4,6 мин., удерживание в течение 0,4 мин.	1 ----- 50	5
10	3	Waters: Acquity® Iclass UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™ C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 95% CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 6,5мМ+5% CH <sub>3</sub> CN, B: CH <sub>3</sub> CN	От 95% А до 5% А за 4,6 мин., удерживание в течение 0,4 мин.	1 ----- 50	5

**Таблица 3.** Аналитические данные - температура плавления (т.пл.) и LCMS: [M+H]<sup>+</sup> означает массу протонированной молекулы соединения в форме свободного основания, Rt означает время удерживания (в мин.), способ относится к способу, применяемому для LCMS. Для некоторых соединений определяли точную массу.

№ соед.	Т.пл. (°С)	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub>	Способ LCMS
1	н. о.	378	1,97	1
2	263,60 (А)	455	2,17	1
3	н.о.	489	2,40	1
4	115,67 (А)	474,0949 (+0,5мДа)	2,72	2
5	161 (В)	377	2,37	1
6	220,55 (А)	439	2,97	1
7	227,97 (А)	440,1332 (-0,2мДа)	2,65	2
8	186,15 (А)	440	2,43	1
9	180,17 (А)	458,1248 (+0,8мДа)	2,73	2
10	211,19 (А)	454	2,53	3
11	202,51 (А)	441,1289 (+0,2мДа)	2,49	2
12	126,20 (А)	411	2,61	1
13	159,08 (А)	474,0949 (+0,5мДа)	2,92	2
14	181,56 (А)	492,0849 (-0,1мДа)	2,97	2
15	149,26 (А)	488,1104 (+0,3мДа)	2,88	2
16	168,47 (А)	475,0893 (-0,4мДа)	2,78	2
17	171,97 (А)	454,1488 (-0,3мДа)	2,84	2
18	143,97 (А)	454,1504 (+1,3мДа)	2,68	2
19	171,64 (А)	472,1405 (+0,9мДа)	2,92	2
20	172,39 (А)	468,1662 (+1,5мДа)	2,80	2
21	150,37 (А)	455,1449 (+0,6мДа)	2,69	2

н.о.=не определено

### Оптические вращения

Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin-Elmer 341 с натриевой лампой и обозначали следующим образом:  $[\alpha]^\circ$  ( $\lambda$ , с г/100 мл, растворитель, Т°С).

$[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha)/(l \times c)$ : где  $l$  означает длину пробега в дм, а  $c$  означает концентрацию в г/100 мл для образца при температуре  $T$  (°С) и длине волны  $\lambda$  (в нм). Если применяемая длина волны света составляет 589 нм (D-линия натрия), то вместо этого можно применять символ D. Всегда следует приводить знак направления вращения (+ или -). В случае применения данного уравнения концентрацию и растворитель всегда приводят в круглых скобках после угла вращения. Угол вращения указывают в градусах, а единицы концентрации не приводят (полагают, что они представляют собой г/100 мл).

**Таблица 4.** Данные об оптическом вращении.

№ соед.	$\alpha_D$ (°)	Длина волны (нм)	Концентрация вес./об. %	Растворитель	Темп. (°C)
2	+14,8	589	0,49	DMF	20
3	+13,9	589	0,59	DMF	20
4	+18,1	589	0,63	DMF	20
5	+26,5	589	0,60	DMF	20
6	+19,1	589	0,56	DMF	20
7	+14,8	589	0,53	DMF	20
8	+16,0	589	0,63	DMF	20
9	+18,2	589	0,45	DMF	20
10	+16,3	589	0,58	DMF	20
11	+13,4	589	0,60	DMF	20
12	+25,2	589	0,55	DMF	20
13	+15,9	589	0,54	DMF	20
14	+19,3	589	0,58	DMF	20
15	+17,6	589	0,63	DMF	20
16	+18,6	589	0,61	DMF	20
17	+14,2	589	0,49	DMF	20
18	+14,8	589	0,50	DMF	20
19	+15,4	589	0,60	DMF	20
20	+16,0	589	0,54	DMF	20
21	+13,5	589	0,50	DMF	20

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ**

### **А) Фармакология *in vitro***

Соединения, представленные в настоящем изобретении, являются отрицательными аллостерическими модуляторами mGluR2. Данные соединения, по-видимому, ингибируют ответы на глутамат путем связывания с аллостерическим участком, отличным от глутамат-связывающего участка. В случае присутствия соединений формулы (I) ответ mGluR2 на концентрацию глутамата ослабляется. Предполагается, что соединения формулы (I) оказывают свой эффект главным образом на mGluR2 благодаря своей способности к снижению функции рецептора. Эффекты отрицательных аллостерических модуляторов, тестируемых в отношении mGluR2 с использованием нижеописанного способа анализа связывания [<sup>35</sup>S]GTPγS, который подходит для идентификации таких соединений, и более конкретно соединений формулы (I), показаны в таблице 5.

#### **1) Анализ связывания [<sup>35</sup>S]GTPγS**

Анализ связывания [<sup>35</sup>S]GTPγS представляет собой функциональный анализ с использованием мембран, применяемый для изучения функции рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), в котором определяют включение негидролизуемой формы GTP, [<sup>35</sup>S]GTPγS (гуанозин-5'-трифосфат, меченный гамма-излучающим <sup>35</sup>S). Субъединица α G-белка катализирует обмен гуанозин-5'-дифосфата (GDP) на гуанозинтрифосфат (GTP), и при активации GPCR агонистом [<sup>35</sup>S]GTPγS включается в структуру и не может быть отщеплен, чтобы продолжить цикл обмена (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Количество включенного радиоактивного [<sup>35</sup>S]GTPγS является непосредственной мерой активности G-белка, и следовательно можно определить активность антагониста. Показано, что рецепторы mGlu2 преимущественно сопряжены с Gαi-белком, что является преимущественным сопряжением для данного способа, и следовательно он широко применяется для изучения рецепторной активации рецепторов mGlu2 как в рекомбинантных линиях клеток, так

и в тканях. В данном документе авторы настоящего изобретения описывают использование анализа связывания [<sup>35</sup>S]GTPγS с использованием мембран клеток, трансфицированных рецептором mGlu2 человека, на основе материалов Schaffhauser *et al.* (Molecular Pharmacology, 2003, 4:798-810) для выявления свойств отрицательного аллостерического модулирования (NAM) у соединений по настоящему изобретению.

#### Получение мембран

Клетки СНО культивировали до предконфлюентности и стимулировали 5 мМ бутиратом в течение 24 ч. Затем клетки собирали путем соскабливания в PBS, и суспензию клеток центрифугировали (10 мин. при 4000 об./мин. в настольной центрифуге). Надосадочную жидкость сливали, и осадок осторожно повторно суспендировали в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, при перемешивании в гомогенизаторе Ultra Turrax. Суспензию центрифугировали при 12400 об./мин. (Sorvall F14S-6×250Y) в течение 10 минут и надосадочную жидкость сливали. Осадок гомогенизировали в 5 мМ Tris-HCl, pH 7,4, с помощью гомогенизатора Ultra Turrax и вновь центрифугировали (13000 об./мин., 20 мин., 4°C). Конечный осадок повторно суспендировали в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, и хранили при -80°C в соответствующих аликвотах до применения. Концентрацию белка определяли по способу Бредфорда (Bio-Rad, США) с бычьим сывороточным альбумином в качестве стандарта.

#### Анализ связывания [<sup>35</sup>S]GTPγS

Измерение активности отрицательного аллостерического модулирования mGluR2 у тестируемых соединений производили следующим образом. Тестируемые соединения и глутамат разбавляли в аналитическом буфере, содержащем 10 мМ HEPES в форме кислоты, 10 мМ HEPES в форме соли, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl<sub>2</sub> и 10 мкМ GDP. Мембраны, содержащие рецептор mGlu2 человека, размораживали на льду и разбавляли аналитическим буфером, дополненным 18 мкг/мл сапонины. Мембраны предварительно инкубировали с соединением вместе с глутаматом в предварительно определенной (~EC<sub>80</sub>) концентрации (60 мкМ) в течение 30 мин. при 30°C. После добавления [<sup>35</sup>S]GTPγS (конечная концентрация 0,1 нМ) аналитические смеси встряхивали в течение короткого периода и дополнительно инкубировали для обеспечения включения [<sup>35</sup>S]GTPγS при активации (30 минут, 30°C). Конечные аналитические смеси содержали 7 мкг мембранного белка в 10 мМ HEPES в форме кислоты, 10 мМ HEPES в форме соли, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl<sub>2</sub>, 10 мкМ GDP и 10 мкг/мл сапонины. Общий объем реакционной смеси составлял 200 мкл. Реакции останавливали путем быстрой фильтрации через планшеты Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Массачусетс, США) с помощью универсального коллектора FilterMate для 96-луночных планшетов. Фильтры 6 раз промывали ледяной смесью 10 мМ NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>/10 мМ Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, pH 7,4. Затем фильтры высушивали на воздухе и в каждую лунку добавляли 30 мкл жидкого сцинтилляционного коктейля (Microscint-O). Радиоактивность мембраносвязанных комплексов подсчитывали в TopCount.

#### Анализ данных

Построение кривых зависимости концентрация-ответ для иллюстративных соединений по настоящему изобретению осуществляли с помощью программного интерфейса Lexis (разработанного в J&J). Расчет данных производили в виде % от контрольного ответа на глутамат, определяемого как ответ, вызываемый при добавлении глутамата в концентрации, эквивалентной EC<sub>80</sub>. Сигмоидальные кривые зависимости концентрация-ответ, построенные путем откладывания этих процентных значений в зависимости от логарифма концентрации тестируемого соединения, анализировали с помощью

нелинейного регрессионного анализа. Концентрацию, вызывающую полумаксимальное ингибирование, рассчитывали в виде IC50.

Значения pIC50 рассчитывали в виде  $-\log IC50$ , если IC50 выражали в М. Emax определяли как относительный максимальный эффект (т. е. максимальный % ингибирование по сравнению с контрольным ответом на глутамат).

**Таблица 5.** Фармакологические данные для соединений согласно настоящему изобретению.

№ соед.	GTPγS - антагонизм к mGluR2 человека, pIC50	GTPγS - антагонизм к mGluR2 человека, Emax
5	7,78	102
12	8,56	103
2	8,71	112
1	6,31	100
8	7,89	105
6	7,91	103
3	8,8	105
7	7,93	107
13	8,14	107
4	8,63	105
9	7,96	108
14	8,23	105
11	7,7	105
16	8,42	105
17	7,99	107
21	8,15	109
18	8,49	109
15	8,92	110
19	7,89	104
20	8,67	109
10	8,54	108

### В) Фармакология *in vivo*

#### 1) Устранение уменьшения глазной щели, вызываемого LY-404039, у крыс, которым вводили апоморфин.

Самцов крыс Wiga Wistar (CrI:WI; Charles River, Германия; 220±40 г) содержали в стандартных лабораторных условиях (21±2°C; относительная влажность 50-65%; цикл чередования света и темноты установлен с интервалами в 12 ч.; включение освещения в 6.00 ч.) и лишали пищи в течение ночи перед началом экспериментов (водопроводная вода оставалась доступной без ограничений). В течение периода тестирования их содержали в отдельных клетках. Величину глазной щели оценивали в баллах каждые 5 мин. в течение первого часа после инъекции апоморфина (1,0 мг/кг, i.v.) у животных, предварительно обработанных или не обработанных предварительно с помощью LY-404039 (2,5 мг/кг, s.c.) за 1 ч. до инъекции апоморфина. Животных также предварительно обрабатывали тестируемым соединением или растворителем с предварительно определенным интервалом перед введением апоморфина. Система подсчета баллов была следующей: (5) экзофтальм, (4) широко открытая, (3) открытая на три четверти, (2) открытая наполовину, (1) открытая на четверть, (0) закрытая. Баллы величины глазной щели суммировали за 60-минутный период наблюдения. Для обусловленного действием лекарственного средства устранения уменьшения глазной щели, вызываемого LY-404039 (встречающегося у 3,2% контрольных животных, предварительно обработанных с помощью LY-404039 (n=154), по сравнению с 99,5% контрольных

животных, не обработанных предварительно с помощью LY-404039 (n=6335)), был выбран суммарный балл величины глазной щели > 26.

В таблице 6 показан балл величины глазной щели у контрольных животных, получавших только апоморфин, и у животных, получавших апоморфин и LY-404039.

У животных, получавших апоморфин в отдельности, медианный балл величины глазной щели равен 43, тогда как у животных, получавших апоморфин и LY-404039, медианный балл величины глазной щели равен 17. У животных, обработанных только апоморфином, балл величины глазной щели почти всегда (у 95,5% крыс) превышал 34, тогда как среди животных, обработанных комбинацией (апоморфин+LY-404039), только 3,2% животных демонстрировали балл величины глазной щели, превышающий 26.

**Таблица 6.** Балл величины глазной щели у контрольных животных.

Измерение	Апоморфин в отдельности (n=6335)	Апоморфин+LY-404039 (n=154)
Балл величины глазной щели	43	17
Медианный балл:	99,5	3,2
Частота встречаемости балла > 26 (%):	95,9	0,0
Частота встречаемости балла > 34 (%):		

## 2) Устранение эффекта ингибирования, вызываемого PAM mGluR2 JNJ-42153605, гиперлокомоции, вызываемой скополамином

### Инструментарий

Двигательную активность измеряли в аренах для анализа двигательной активности под управлением микропроцессоров (закрытых серых цилиндрах из PVC высотой 39 см и диаметром 31 см). Каждую арену помещали на ящик (белый квадратный ящик из PVC; 40×40 см<sup>2</sup>; высота 12,5 см), освещаемый инфракрасными LED (8×8 LED). Для слежения за животным к потолку над камерой для наблюдений прикрепляли видеокамеру с трубкой, чувствительной к инфракрасным лучам, и источник белого света. Общее пройденное расстояние (см) регистрировали и анализировали с помощью системы видеослежения Noldus Ethovision XT (версия 7.0.418; Noldus, Вагенинген, Нидерланды). Интенсивность освещения в клетках для оценки общей активности (измеряемая в центре на уровне пола) варьировала в диапазоне от 4 до 8 люкс.

### Общая процедура

Крыс предварительно обрабатывали тестируемым соединением или носителем за 60 мин. до начала регистрации активности и помещали в отдельные клетки. Крыс стимулировали JNJ-42153605 (3-(циклопропилметил)-7-(4-фенилпиперидин-1-ил)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридином; WO 2010/130424; Cid *et al. J. Med. Chem.* 2012, 55, 8770-8789) (20 мг/кг, i.v.) за 30 мин. до начала регистрации активности в комбинации со скополамином (0,16 мг/кг, i.v.) непосредственно перед началом измерений активности. Сразу после инъекции скополамина крыс помещали в камеры для контроля активности и измеряли общее пройденное расстояние в течение первых 30 мин.

### Контрольные крысы, предварительно обработанные растворителем

Распределения частот, полученные во временном ряду для контрольных крыс, предварительно обработанных растворителем, приведены в таблице 7 ниже. Животные, получавшие комбинацию JNJ-42153605 и скополамина (n=433), почти всегда проходили расстояние менее 1500 см (< 1500 см) (только 2,5% контрольных крыс проходили расстояние более 1500 см (> 1500 см)). В то же время животные, которых стимулировали скополамином в отдельности (n=215), всегда проходили общее расстояние более 1500 см (> 1500 см) и почти всегда (95,8% крыс) расстояние более 4400 см (> 4400 см). Крысы, не получавшие никаких вводимых веществ, почти всегда проходили расстояние более 1500 см (> 1500 см) (93,3% крыс) и менее 4400 см (< 4400 см) (98,9% крыс). В отношении

устранения ингибирующего эффекта JNJ-42153605 в отношении гиперлокомоции, вызываемой скополамином, применяли следующие не допускающие отступлений дихотомические критерии: (1) устранение: общее расстояние >1500 см.

**Таблица 7.** Распределения частот, полученные во временном ряду для контрольных крыс, предварительно обработанных растворителем. Nтестируемых означает количество тестируемых животных.

	Медианное значение (см)	> 1500 см (%)	> 4400 см (%)	Nтестируемых
Комбинация	480	2,5	0,0	433
Без введения	2618	93,3	1,1	638
Скополамин	7246	100	95,8	215

### 3) Индукция мидриаза

Диаметр зрачка крыс Wiga измеряли с помощью микроскопического микрометра (1 единица=1/24 мм). Критерии для эффектов, вызываемых лекарственными средствами: диаметр зрачка >25 единиц для мидриаза (в контролях: 1,9%) 1 ч. после введения тестируемого соединения.

В таблице 8 ниже предусмотрены данные, полученные в вышеописанных тестах 1)-3):

**Таблица 8.** Итоговые данные в тестах 1)-3). В таблице: SCOP JNJ-42153605 означает устранение эффекта JNJ 42153605 в отношении гиперлокомоции, вызываемой скополамином, APO LY-404039 означает устранение уменьшения, вызываемого LY-404039, глазной щели у крыс, которым вводили апоморфин, MYD означает индукцию мидриаза, ED<sub>50</sub> означает медианную эффективную дозу; PO означает пероральный путь; SC означает подкожный путь.

№ соед.	Путь	ED <sub>50</sub> (мг/кг)		
		SCOP JNJ-42153605	АРО LY-404039	MYD
5	PO	> 2,5		
12	PO	1,99		
2	PO	0,28	0,32	7,94
	SC	0,3	0,2	
3	PO	0,5		
4	PO	0,51		
13	PO	>0,63		
16	PO	>0,63		
17	PO	>0,63		
21	PO	>0,63		
18	PO	>0,63		
15	PO	>0,63		
20	PO	>0,63		
10	PO	>0,63		

### ПРИМЕРЫ ВОЗМОЖНЫХ КОМПОЗИЦИЙ

"Активный ингредиент", как используется во всех данных примерах, относится к конечному соединению формулы (I), его фармацевтически приемлемым солям, его сольватам и стереохимически изомерным формам, а также таутомерам.

Типичные примеры прописей состава по настоящему изобретению являются следующими:

#### 1. Таблетки

Активный ингредиент 5-50 мг

Фосфат дикальция 20 мг;

Лактоза 30 мг  
 Тальк 10 мг  
 Стеарат магния 5 мг  
 Картофельный крахмал до 200 мг

5 В данном примере активный ингредиент можно заменять таким же количеством любого из соединений согласно настоящему изобретению, в частности, таким же количеством любого из приведенных в качестве примера соединений.

### 2. Суспензия

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

### 3. Композиции для инъекций

Парентеральную композицию получают путем перемешивания 1,5% по весу активного ингредиента по настоящему изобретению в 10% по объему пропиленгликоля в воде.

### 4. Мазь

15 Активный ингредиент 5-1000 мг;  
 Стеариловый спирт 3 г  
 Ланолин 5 г  
 Белый вазелин 15 г;

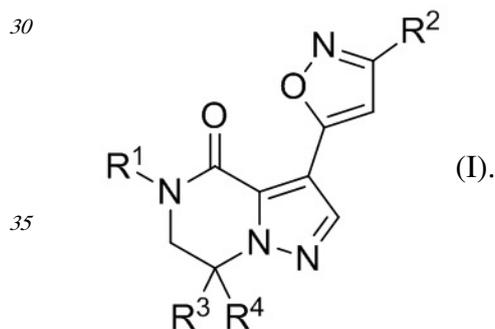
20 Вода до 100 г

В данном примере активный ингредиент можно заменять таким же количеством любого из соединений согласно настоящему изобретению, в частности, таким же количеством любого из приведенных в качестве примера соединений.

25 Допустимые варианты не следует рассматривать как отклонение от объема настоящего изобретения. Будет очевидно, что специалисты в данной области могут изменять описанное таким образом изобретение различными способами.

### (57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I),



где

40 R<sup>1</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и полигалоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

R<sup>2</sup> выбран из группы, состоящей из C<sub>1-4</sub>алкила, -NR<sup>5a</sup>R<sup>5b</sup>, фенила и Нет; где

45 Нет выбран из группы, состоящей из пиридинила и пирозинила, каждый из которых необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-4</sub>алкила и -NR<sup>6a</sup>R<sup>6b</sup>;

каждый из R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, R<sup>6a</sup> и R<sup>6b</sup> представляет собой водород;

$R^3$  представляет собой водород;

$R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5 2. Соединение по п. 1 или его стереоизомерная форма, где

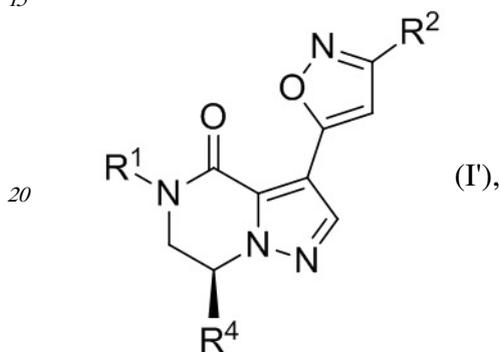
$R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена и полигалоген- $C_{1-4}$ алкила;

10  $R^2$  выбран из группы, состоящей из метила, пиридинила, пиридинила, замещенного  $NH_2$ , и пиазинила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где  $R^3$  представляет собой водород, а  $R^4$  является заместителем, отличным от водорода, имеющим конфигурацию, отображенную в формуле (I):

15

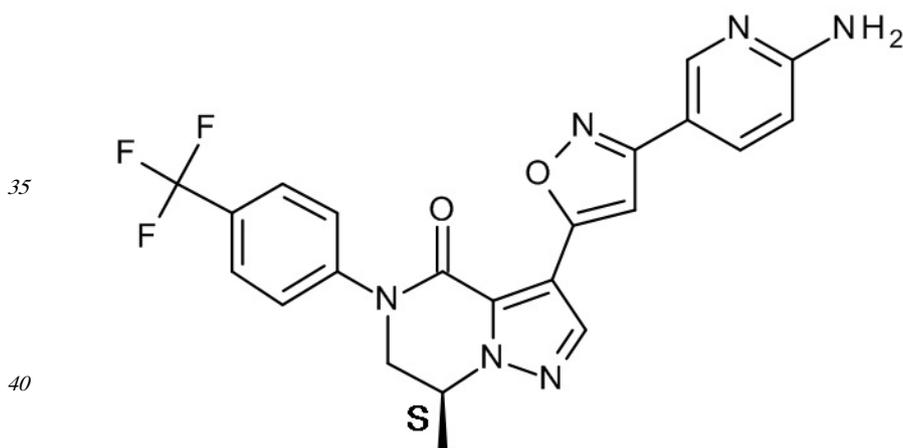


25 где 6,7-дигидропирозоло[1,5-а]пиазин-4(5H)-оновое ядро,  $R^1$  и  $R^2$  находятся в плоскости рисунка и  $R^4$  выступает над плоскостью рисунка, а остальные переменные определены в п. 1;

или его фармацевтически приемлемая соль.

30 1. Соединение по п.1, представляющее собой:

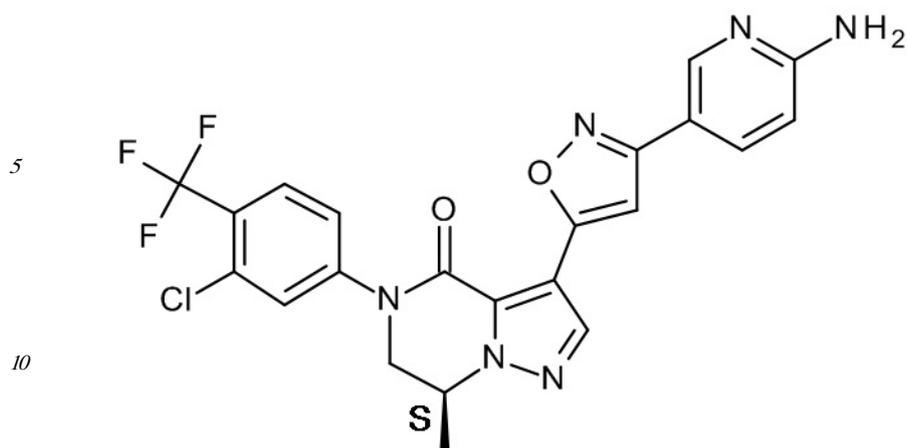
35



или его фармацевтически приемлемую соль.

1. Соединение по п.1, представляющее собой

45



или его фармацевтически приемлемую соль.

15 2. Фармацевтическая композиция для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений, контроля и снижения риска развития неврологических или психических расстройств, ассоциированных с нарушением глутаматергической передачи сигнала у человека, лечение или предупреждение которого зависит от нейромодуляторного эффекта аллостерических модуляторов mGluR2, содержащая

20 терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-5 и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

7. Применение соединения по любому из пп. 1-5 в качестве лекарственного препарата для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений, контроля и

25 снижения риска развития неврологических или психических расстройств, ассоциированных с нарушением глутаматергической передачи сигнала у человека, лечение или предупреждение которых зависит от нейромодуляторного эффекта аллостерических модуляторов mGluR2.

8. Применение по п. 7, где состояния или заболевания центральной нервной системы

30 выбраны из деменции или нейрокогнитивного расстройства, большого депрессивного расстройства, депрессии, терапевтически резистентной депрессии, расстройства дефицита внимания и гиперактивности, а также шизофрении.

9. Способ получения фармацевтической композиции по п. 6, отличающийся тем, что фармацевтически приемлемый носитель тщательно смешивают с терапевтически

35 эффективным количеством соединения по любому из пп. 1-5.

10. Применение соединения по любому из пп. 4 или 5 в качестве лекарственного средства для лечения, предупреждения, уменьшения интенсивности проявлений, контроля

40 и снижения риска развития большого депрессивного расстройства, депрессии, или для лечения терапевтически резистентной депрессии, лечение или предупреждение которых зависит от нейромодуляторного эффекта аллостерических модуляторов mGluR2.