



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **121552** (13) **C2**
(51) МПК (2020.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: а 2017 01944	(72) Винахідник(и): Алонсо-Де Дієго Серхіо-Алвар (ES), ван Гол Міхіль Люк Марія (ES), Дельгадо-Гонсалес Оскар (ES), Андрес-Хіль Хосе Ігнасіо (ES), Трабанко-Суарес Андрес Авеліно (ES)
(22) Дата подання заявки: 30.07.2015	(73) Власник(и): ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 25.06.2020	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 14179598.9	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2013/192343 A1, 27.12.2013 WO 2012/083224 A1, 21.06.2012 EP 2 666 775 A1, 27.11.2013
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 01.08.2014	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.04.2017, Бюл.№ 8	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 25.06.2020, Бюл.№ 12	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2015/067530, 30.07.2015	

(54) 6,7-ДИГІДРОПІРАЗОЛО[1,5-а]ПІРАЗИН-4(5Н)-ОНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК НЕГАТИВНИХ АЛОСТЕРИЧНИХ МОДУЛЯТОРІВ РЕЦЕПТОРІВ MGLUR2

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових похідних 6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5Н)-ону як негативних алостеричних модуляторів (NAM) метаботропних глутаматних рецепторів підтипу 2 (mGluR2). Даний винахід також спрямований на фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки, на способи одержання таких сполук і композицій та на застосування таких сполук і композицій для попередження або лікування розладів, в які залучені метаботропні рецептори підтипу mGluR2.

UA 121552 C2

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід стосується нових похідних 6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5Н)-ону як негативних алостеричних модуляторів (NAM) метаботропних глутаматних рецепторів підтипу 2 ("mGluR2"). Даний винахід також спрямований на фармацевтичні композиції, які містять такі сполуки, на способи одержання таких сполук і композицій та на застосування таких сполук і композицій для попередження або лікування розладів, в які залучені метаботропні рецептори підтипу mGluR2.

ПЕРЕДУМОВИ ВІНАХОДУ

Глутаматергічна система в CNS є однією з нейромедіаторних систем, яка відіграє ключову роль у деяких функціях головного мозку. Метаботропні глутаматні рецептори (mGluR) належать до родини рецепторів, сполучених із G-білком, і на сьогодні було ідентифіковано вісім різних підтипів, розподілених у різних ділянках головного мозку (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research, 326:483-504, 2006). mGluR беруть участь у модулюванні синаптичної передачі та збудливості нейронів у CNS шляхом зв'язування глутамату. Це активує рецептор, який залучає учасників внутрішньоклітинної передачі сигналу, що приводить до процесів у клітині (Niswender & Conn, Annual Review of Pharmacology & Toxicology 50:295-322, 2010).

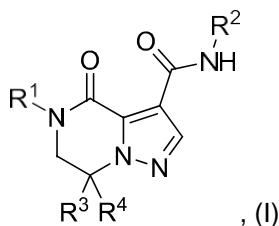
mGluR додатково підрозділяють на три підгрупи на основі їхніх фармакологічних і структурних властивостей: групу I (mGluR1 та mGluR5), групу II (mGluR2 та mGluR3) і групу III (mGluR4, mGluR6, mGluR7 та mGluR8). Ліганди рецепторів групи II, які є як ортостеричними, так і алостеричними модуляторами, вважаються потенційно застосовними в лікуванні різних неврологічних розладів, у тому числі психозу, розладів настрою, хвороби Альцгеймера та форм когнітивного дефіциту або дефіциту пам'яті. Це відповідає їхній первинній локалізації в таких зонах головного мозку, як кора головного мозку, гіпокамп та смугасте тіло (Ferraguti & Shigemoto, Cell & Tissue Research 326:483-504, 2006). Зокрема, повідомляється, що антагоністи та негативні алостеричні модулятори мають потенціал для лікування розладів настрою та когнітивної дисфункції або порушення пам'яті. Це базується на одержаних даних для антагоністів та негативних алостеричних модуляторів рецепторів групи II, тестованих на лабораторних тваринах, які піддаються впливу низки експериментальних умов, які вважаються відповідними цим клінічним синдромам (Goeldner et al, Neuropharmacology 64:337-346, 2013). На сьогодні, наприклад, продовжуються клінічні випробування з антагоністом mGluR2/3 декоглурантом RO4995819 (F. Hoffmann-La Roche Ltd.) під час допоміжної терапії у пацієнтів із значним депресивним розладом, у яких відсутня адекватна відповідь на лікування антидепресантами (ідентифікатор NCT01457677 у ClinicalTrials.gov, завантажено 19 лютого 2014 р.), яке проводиться.

У WO 2013066736 (Merck Sharp & Dohme Corp.) описані хінолінкарбоксамідні та хінолінкарбонітрильні сполуки як KAM mGluR2. У WO 2013174822 (Domain Therapeutics) описані 4Н-піразоло[1,5-а]хіназолін-5-они та 4Н-піроло [1,2-а]хіназолін-5-они, а також їхня активність in vitro як NAM mGluR2. У WO 2014064028 (F. Hoffman-La Roche AG) розкрито відбір негативних алостеричних модуляторів mGlu2/3 та їх можливе застосування в лікуванні розладів аутистичного спектра (ASD).

Рецептори групи II розташовані переважно на пресинаптичних нервових закінченнях, де вони впливають на вивільнення глутамату в синапси за механізмом негативного зворотного зв'язку (Kelmendi et al, Primary Psychiatry 13:80-86, 2006). Функціональне інгібування цих рецепторів антагоністами або негативними алостеричними модуляторами, таким чином, гальмує вивільнення глутамату, що приводить у результаті до посилення глутаматергічної передачі сигналу. Вважають, що даний ефект лежить в основі антидепресантоподібних і прокогнітивних ефектів, які спостерігаються у різних видів у доклінічних випробуваннях інгібіторів рецептора групи II. Додатково було показано, що обробка мишей за допомогою ортостеричних антагоністів рецепторів групи II посилює передачу сигналу факторами росту, такими як нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) (Koike et al, Behavioural Brain Research 238:48-52, 2013). Оскільки було показано, що BDNF та інші фактори росту залучені в опосередкування синаптичної пластичності та є критично важливими для неї, то даний механізм, імовірно, сприяє як антидепресантним, так і прокогнітивним властивостям цих сполук. Таким чином, вважається, що інгібування рецепторів групи II з родини mGluR являє собою можливий механізм терапії неврологічних розладів, у тому числі депресії та когнітивної дисфункції або порушення пам'яті.

ОПИС ВІНАХОДУ

Даний винахід спрямований на похідні 6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5Н)-ону формули (I),



та їхні стереоізомерні форми, де

R^1 являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, $-CN$, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, $-O-C_{1-4}$ алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілокси, полігалоген- C_{1-4} алкілокси, SF_5 ,

C_{1-4} алкілтію, моногалоген- C_{1-4} алкілтію та полігалоген- C_{1-4} алкілтію;

R^2 вибраний із групи, яка складається з водню; C_{1-4} алкілу; C_{3-7} циклоалкілу; Het^1 ; арилу; $-C(O)R^5$; $-C(O)Het^2$; Het^2 та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{3-7} циклоалкілу, арилу, Het^1 та Het^2 ; де

R^5 вибраний із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу та C_{3-7} циклоалкілу; арил являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-CN$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-OH$, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкілу, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ алкілу], $-S(O)_2NR'R''$,

$-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл] та $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу;

Het^1 вибраний із групи, яка складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідропіранілу;

Het^2 являє собою (а) 6-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний із групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-CN$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-OH$, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкілу, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл] та

$-SO_2-C_{1-4}$ алкілу; або

(б) 5-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний із групи, яка складається з тiazолілу, оксазолілу, 1H-піразолілу та 1H-імідазолілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу,

$-CN$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-OH$, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкілу,

$-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл] та $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу;

кожен з R' та R'' незалежно вибраний із водню та C_{1-4} алкілу; і

R^3 вибраний із водню та C_{1-4} алкілу;

R^4 вибраний із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу та $-C_{1-4}$ алкіл-ОН;

а також їхні N-оксиди, і фармацевтично прийнятні солі, і сольвати.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) та фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.

Крім того, даний винахід стосується сполуки формули (I) для застосування як лікарського препарату та сполуки формули (I) для застосування в лікуванні або в попередженні станів або захворювань центральної нервової системи, вибраних із розладів настрою; делірію, деменції, амнестичних та інших когнітивних розладів; розладів, які зазвичай вперше діагностуються в немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці; розладів, пов'язаних зі вживанням речовин; шизофренії та інших психотичних розладів; соматоформних розладів і гіперсомнічного розладу сну.

Даний винахід також стосується застосування сполуки формули (I) в комбінації з додатковим фармацевтичним засобом для застосування в лікуванні або попередженні станів або захворювань центральної нервової системи, вибраних із розладів настрою; делірію, деменції, амнестичних та інших когнітивних розладів; розладів, які зазвичай вперше діагностуються в немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці; розладів, пов'язаних зі вживанням речовин;

шизофренії та інших психотичних розладів; соматоформних розладів і гіперсомнічного розладу сну.

Додатково даний винахід стосується способу одержання фармацевтичної композиції згідно з даним винаходом, який характеризується тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішують із терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I).

Даний винахід стосується також способу лікування або попередження розладу центральної нервової системи, вибраного з розладів настрою; делірію, деменції, амнестичних та інших когнітивних розладів; розладів, які зазвичай уперше діагностуються в немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці; розладів, пов'язаних зі вживанням речовин; шизофренії та інших психотичних розладів; соматоформних розладів і гіперсомнічного розладу сну, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективною кількістю сполуки формули (I) або терапевтично ефективною кількістю фармацевтичної композиції відповідно до даного винаходу.

Даний винахід також стосується продукту, який містить сполуку формули (I) та додатковий фармацевтичний засіб, як комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні або попередженні станів або захворювань центральної нервової системи, вибраних із розладів настрою; делірію, деменції, амнестичних та інших когнітивних розладів; розладів, які зазвичай вперше діагностуються в немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці; розладів, пов'язаних зі вживанням речовин; шизофренії та інших психотичних розладів; соматоформних розладів і гіперсомнічного розладу сну.

Даний винахід також стосується похідних 6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-ону, розроблених для необоротного зв'язування з рецептором mGluR2.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Зокрема, даний винахід стосується сполук формули (I), визначених у даному документі вище, та їхніх стереоізомерних форм, де

R^1 являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-OH, -CN, $-C_{1-4}$ алкіл-O- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, $-O-C_{1-4}$ алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілокси, полігалоген- C_{1-4} алкілокси, SF5, C_{1-4} алкілтіо, моногалоген- C_{1-4} алкілтіо та полігалоген- C_{1-4} алкілтіо;

R^2 вибраний із групи, яка складається з водню; C_{1-4} алкілу; C_{3-7} циклоалкілу; Het¹; арилу; -C(O)R⁵; -C(O)Het²; Het² та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з C_{3-7} циклоалкілу, арилу, Het¹ та Het²; де

R^5 вибраний із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу та C_{3-7} циклоалкілу; арил являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-O- C_{1-4} алкілу та $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу;

Het¹ вибраний із групи, яка складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідропіранілу;

Het² являє собою (а) 6-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний із групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу, піразинілу та піридазинілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, -CN, -OH, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-C(O)NR'R''$ та $-NR'R''$; або

(b) 5-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний із групи, що складається з тiazолілу, оксазолілу, 1H-піразолілу та 1H-імідазолілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, -CN, -OH, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-C(O)NR'R''$ та $-NR'R''$;

кожен з R' та R'' незалежно вибраний із водню та C_{1-4} алкілу; та

R^3 вибраний із водню та C_{1-4} алкілу;

R^4 вибраний із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-O- C_{1-4} алкілу та $-C_{1-4}$ алкіл-OH;

а також їхні N-оксиди, і фармацевтично прийнятні солі, і сольвати.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), визначених у даному документі вище, та їхніх стереоізомерних форм, де

R^1 являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, -CN, $-C_{1-4}$ алкіл-O- C_{1-4} алкілу, $-O-C_{1-4}$ алкілу, і моногалоген- C_{1-4} алкілокси, і полігалоген- C_{1-4} алкілокси;

R^2 вибраний із групи, яка складається з водню; C_{1-4} алкілу; C_{3-7} циклоалкілу; Het^1 ; арилу; - $C(O)R^5$; - $C(O)Het^2$; Het^2 та C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з C_{3-7} циклоалкілу, арилу, Het^1 та Het^2 ; де

R^5 вибраний із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу та C_{3-7} циклоалкілу;

5 арил являє собою феніл, необов'язково заміщений замісником, вибраним із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, -O- C_{1-4} алкілу та -SO₂- C_{1-4} алкілу;

Het^1 вибраний із групи, яка складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідропіранілу;

10 Het^2 являє собою (а) 6-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний із групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу та піразинілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, -O- C_{1-4} алкілу та -NR'R"; або

(b) 5-членний ароматичний гетероциклі, вибраний із групи, яка складається з тіазолілу, оксазолілу та 1H-імідазолілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений C_{1-4} алкільним замісником;

15 кожен з R' та R" незалежно вибраний із водню та C_{1-4} алкілу; і R^3 являє собою водень;

R^4 вибраний із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу та - C_{1-4} алкіл-O- C_{1-4} алкілу;

а також їхні N-оксиди, і фармацевтично прийнятні солі, і сольвати.

20 У додатковому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), визначених у даному документі вище, та їхніх стереоізомерних форм, де

R^1 являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, - C_{1-4} алкіл-O- C_{1-4} алкілу, -O- C_{1-4} алкілу та полігалоген- C_{1-4} алкілокси;

25 R^2 вибраний із групи, яка складається з арилу та Het^2 ; де

арил являє собою феніл, необов'язково заміщений замісником-галогеном;

Het^1 вибраний із групи, яка складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідропіранілу;

30 Het^2 являє собою (а) 6-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний із групи, яка складається з піридинілу, піримідинілу та піразинілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, -O- C_{1-4} алкілу та NR'R"; або

(b) 5-членний ароматичний гетероциклі, вибраний із групи, яка складається з тіазолілу, 1,2-оксазолілу, 1,3-оксазолілу та 1H-імідазолілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений C_{1-4} алкільним замісником;

35 кожен з R' та R" являє собою водень; і

R^3 являє собою водень;

R^4 вибраний із групи, яка складається з водню, C_{1-4} алкілу та - C_{1-4} алкіл-O- C_{1-4} алкілу;

а також їхні N-оксиди, і фармацевтично прийнятні солі, і сольвати.

40 У додатковому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), визначених у даному документі вище, та їхніх стереоізомерних форм, де

R^1 являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, - C_{1-4} алкіл-O- C_{1-4} алкілу, -O- C_{1-4} алкілу та полігалоген- C_{1-4} алкілокси;

45 R^2 вибраний із групи, яка складається з арилу та Het^2 ; де

арил являє собою феніл, необов'язково заміщений замісником-галогеном;

Het^1 вибраний із групи, яка складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу та тетрагідропіранілу;

50 Het^2 являє собою (а) піридиніл або піразиніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену,

C_{1-4} алкілу, -O- C_{1-4} алкілу та NR'R"; або (b) тіазоліл;

кожен з R' та R" являє собою водень; і

55 $>CR^3R^4$ вибраний із $>CH(CH_3)$ і $>CH(CH_2OCH_3)$;

а також їхні N-оксиди, і фармацевтично прийнятні солі, і сольвати.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), визначених у даному документі вище, та їхніх стереоізомерних форм, де

60 R^1 являє собою феніл, заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу та -O- C_{1-4} алкілу;

R^2 являє собою Het^2 ; де

Het^2 являє собою піридиніл або піразиніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену,

5 C_{1-4} алкілу, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу та NH_2 ;

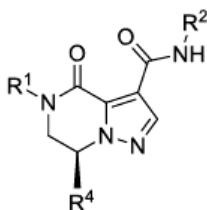
$>\text{CR}^3\text{R}^4$ являє собою $>\text{CH}(\text{CH}_3)$;

а також їхні N-оксиди, і фармацевтично прийнятні солі, і сольвати.

У додатковому варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), визначених у даному документі, де R^3 являє собою водень, а R^4 є відмінним від водню замісником, які при

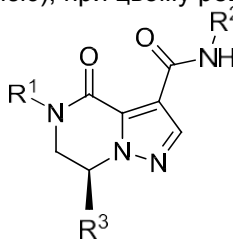
10 цьому мають конфігурацію, відображену у формулі (I') нижче, де

6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-онове ядро, R^1 та R^2 розташовані в площині рисунка, а R^4 спрямований убік над площиною рисунка (зв'язок показаний товстою клиноподібною лінією); при цьому решта змінних визначені у формулі (I) в даному документі:



15 (I')

У ще одному варіанті здійснення даний винахід стосується сполук формули (I), визначених у даному документі, де R^4 являє собою водень, а R^3 є відмінним від водню замісником, наприклад C_{1-4} алкілним замісником, які при цьому мають конфігурацію, зображену у формулі (I'') нижче, де 6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-онове ядро, R^1 та R^2 розташовані в площині рисунка, а R^3 спрямований убік над площиною рисунка (зв'язок показаний товстою клиноподібною лінією), при цьому решта змінних визначені у формулі (I) в даному документі:



20 (I'')

Конкретні сполуки відповідно до даного винаходу включають: (7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

25 (7S)-N-(6-фтор-3-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

(7S)-N-(6-аміно-3-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

30 (7S)-N-форміл-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

(7S)-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

(7S)-7-метил-N-(2-метилпіридин-4-карбоніл)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

35 (7S)-N,7-диметил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

(7S)-7-метил-4-оксо-N-тетрагідропіран-4-іл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

40 (7S)-7-метил-4-оксо-N-феніл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

(7S)-N-трет-бутил-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

(7S)-N-циклогексил-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

45 (7S)-N-бензил-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

(7S)-N-[(6-аміно-3-піридил)метил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

- (7S)-N-(4-фторфеніл)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-N-(циклопентилметил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- 5 (7S)-7-метил-4-оксо-N-(2-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-N-(2-метилпіримідин-5-іл)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-N-[(2-метил-4-піридил)метил]-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- 10 (7S)-N-(циклопропілметил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-5-(3,4-дихлорфеніл)-N-(6-фтор-3-піридил)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- 15 (7S)-7-метил-N-(3-метилсульфонілфеніл)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-N-(4-метилсульфонілфеніл)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-N-(1-циклопропілетил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- 20 (7S)-5-(3,4-дихлорфеніл)-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-5-(4-хлорфеніл)-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- 25 (7S)-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-5-[3-метил-4-(трифторметил)феніл]-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-5-[3-ціано-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- 30 (7S)-5-[3-метокси-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-5-[5-(трифторметил)-2-піридил]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-5-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- 35 (7S)-N-(циклобутилметил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- 40 (7S)-7-метил-4-оксо-N-(тетрагідропіран-4-ілметил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-N-(2-метоксифеніл)-5-[6-метокси-5-(трифторметил)-2-піридил]-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-5-(5-хлор-6-метокси-2-піридил)-7-метил-4-оксо-N-феніл-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- 45 (7S)-N-(3-метоксифеніл)-5-[6-метокси-5-(трифторметил)-2-піридил]-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-5-[6-метокси-5-(трифторметил)-2-піридил]-7-метил-4-оксо-N-феніл-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- 50 (7S)-N-(4-метоксифеніл)-5-[6-метокси-5-(трифторметил)-2-піридил]-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-4-оксо-N-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-4-оксо-N-(4-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- 55 (7S)-N-(5-метокси-3-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;
- (7S)-7-метил-4-оксо-N-(3-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а] піразин-3-карбоксамід;

- (7S)-7-метил-N-(2-метил-3-піридил)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(3-фтор-4-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - 5 (7S)-7-метил-N-(5-метил-3-піридил)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-7-метил-N-(4-метил-3-піридил)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-[3-(метоксиметил)-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-
 - 10 дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(5-фтор-3-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-[3-хлор-4-(дифторметил)феніл]-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-
 - 15 дигідропіразоло [1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(6-метокси-2-шридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло
 - [1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(циклобутанкарбоніл)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(5-фтор-2-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - 20 дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-7-метил-4-оксо-N-піримидин-2-іл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]
 - піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(5-метокси-2-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - 25 (7S)-5-[3-(метоксиметил)-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-4-оксо-N-(2-піридил)-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - 7-(метоксиметил)-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло [1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(3-фтор-2-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - 30 дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(3-метокси-2-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло
 - [1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-(3,4-дихлорфеніл)-7-метил-4-оксо-N-(2-піридил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] пінразин-3-
 - карбоксамід;
 - 35 (7S)-7-метил-5-[3-метил-4-(трифторметил)феніл]-4-оксо-N-(2-піридил)-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] пінразин-3 -карбоксамід;
 - (7S)-7-метил-N-(оксетан-3-іл)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]
 - пінразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-циклобутил-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]
 - 40 пінразин-3-карбоксамід;
 - (7*R)-7-(метоксиметил)-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] пінразин-3-карбоксамід;
 - (7*S)-7-(метоксиметил)-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] пінразин-3-карбоксамід;
 - 45 (7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-4-оксо-N-(2-піридил)-6,7-дигідропіразоло
 - [1,5-a] пінразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-(2,6-диметил-4-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло [1,5-a] пінразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-7-метил-4-оксо-Nепіразин-2-іл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]
 - 50 пінразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-4-оксо-N-(2-піридил)-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] пінразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-ацетил-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] пінразин-
 - 3-карбоксамід;
 - 55 (7S)-5-[4-хлор-3-(дифторметокси)феніл]-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-
 - дигідропіразоло [1,5-a] пінразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-5-феніл-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] пінразин-3-
 - карбоксамід;
 - (7S)-7-метил-N-оксазол-2-іл-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-
 - 60 а] пінразин- 3-карбоксамід;

- [illegible]

[illegible]

- (7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-N-(5-метокси-3-піридил)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-7-метил-N-(6-метилпіразин-2-іл)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - 5 (7S)-5-(4-хлорфеніл)-7-метил-N-(4-метил-3-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3- карбоксамід;
 - (7S)-N-(2,6-диметил-4-піридил)-5-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(4-метил-3-піридил)-4-оксо-6,7-
 - 10 дигідропіразоло [1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-(4-хлор-3-метилфеніл)-7-метил-N-(4-метил-3-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-(4-хлор-3-метилфеніл)-N-(5-фтор-3-піридил)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - 15 (7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(5-метил-3-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-(4-хлорфеніл)-N-(5-фтор-3-піридил)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3- карбоксамід;
 - (7S)-5-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-
 - 20 карбоксамід;
 - (7S)-5-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(4-метил-3-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-(4-хлорфеніл)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - 7-(метоксиметил)-4-оксо-N-піразин-2-іл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-
 - 25 а] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-(4-хлорфеніл)-7-метил-4-оксо-N-піразин-2-іл-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3- карбоксамід;
 - (7S)-5-(4-хлор-3-метилфеніл)-7-метил-4-оксо-N-піразин-2-іл-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]
 - піразин-3-карбоксамід;
 - 30 (7S)-5-(4-хлор-3-метилфеніл)-N-(2,6-диметил-4-піридил)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7R*)-7-(метоксиметил)-4-оксо-N-(3-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S*)-7-(метоксиметил)-4-оксо-N-(3-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - 35 дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3 -карбоксамід;
 - (7R*)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-(метоксиметил)-4-оксо-N-(3-піридил)-6,7-дигідропіразоло [1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S*)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-(метоксиметил)-4-оксо-N-(3-піридил)-6,7-
 - дигідропіразоло [1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - 40 (7R*)-7-(метоксиметил)-4-оксо-N-піразин-2-іл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S*)-7-(метоксиметил)-4-оксо-N-піразин-2-іл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - 4-оксо-N-(3-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-
 - 45 карбоксамід;
 - (7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметокси)феніл]-7-метил-4-оксо-N-(3-піридил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-a] піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-[2-(фторметил)-4-півдил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - 50 (7S)-N-[2-(гідроксиметил)-4-піридил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-[2-(метоксиметил)-4-піридил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-[5-(гідроксиметил)-3-піридил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - 55 дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-N-[4-(гідроксиметил)-3-піридил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-
 - дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід;
 - (7S)-5-(3,4-дихлорфеніл)-N-(6-фторпіразин-2-іл)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]
 - піразин-3-карбоксамід;

(7S)-N-(6-фторпіразин-2-іл)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-(метоксиметил)-4-оксо-N-(3-піридил)-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

7-(метоксиметил)-4-оксо-N-(3-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

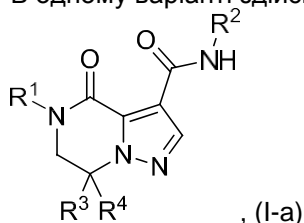
(7S)-5-(4-хлор-3-метилфеніл)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід;

4-[[[(7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоніл] аміно]бензолсульфонілфторид; а також фармацевтично прийнятні солі та сольвати таких сполук.

Конкретні сполуки відповідно до даного винаходу включають: хлористоводневу сіль (7S)-N-(5-фтор-3-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксаміду; хлористоводневу сіль (7S)-N-(3-фтор-2-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксаміду; хлористоводневу сіль (7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-N-(4-метил-3-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксаміду.

Даний винахід додатково стосується похідних, розроблених для необоротного зв'язування з рецептором mGluR2, зокрема з його карманом для алостеричного зв'язування.

В одному варіанті здійснення такі сполуки представлені формулою (1-а),



та їхніми стереоізомерними формами, де

R¹ являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний із групи, яка складається з галогену, C₁₋₄алкілу, моногалоген-C₁₋₄алкілу, полігалоген-C₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкіл-ОН, -CN, -C₁₋₄алкіл-О-C₁₋₄алкілу,

C₃₋₇циклоалкілу, -О-C₁₋₄алкілу, моногалоген-C₁₋₄алкілокси, полігалоген-C₁₋₄алкілокси, SF₅,

C₁₋₄алкілтію, моногалоген-C₁₋₄алкілтію та полігалоген-C₁₋₄алкілтію;

R² являє собою феніл, заміщений -S(O)₂F;

R³ вибраний із водню та C₁₋₄алкілу;

R⁴ вибраний із групи, яка складається з водню, C₁₋₄алкілу, моногалоген-C₁₋₄алкілу, полігалоген-C₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкіл-О-C₁₋₄алкілу та -C₁₋₄алкіл-ОН;

а також їхні N-оксиди, і фармацевтично прийнятні солі, і сольвати.

Назви сполук згідно з даним винаходом складали згідно з правилами номенклатури, ухваленими Міжнародним союзом теоретичної та прикладної хімії (ШПАХ), складаючи їх за допомогою Accelrys Direct Revision 8.0 SP1 (Oracle 11 для 64-бітної Microsoft Windows) (8.0.100.4), OpenEye: 1.2.0. У випадку таутомерних форм складали назву представленої таутомерної форми структури. При цьому необхідно розуміти, що інша непередставлена таутомерна форма також включена в обсяг даного винаходу.

Визначення

Позначення "C₁₋₄алкіл", яке застосовується в даному документі окремо або як частина іншої групи, означає насичений вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, який містить, якщо не вказано інше, від 1 до 4 атомів вуглецю, такий як метил, етил, 1-пропіл, 1-метилетил, бутіл, 1-метилпропіл, 2-метил-1-пропіл, 1,1-диметилетил і т. п.

Позначення "-C₁₋₄алкіл-ОН", яке застосовується в даному документі окремо або як частина іншої групи, стосується C₁₋₄алкілу, визначеного раніше, заміщеного однією групою ОН при будь-якому доступному атомі вуглецю.

Позначення "галоген" або "галогеновий радикал", яке застосовується в даному документі окремо або як частина іншої групи, стосується фтору, хлору, броду або йоду, при цьому фтор або хлор є переважними.

Позначення "моногалоген-C₁₋₄алкіл, полігалоген-C₁₋₄алкіл", яке застосовується в даному документі окремо або як частина іншої групи, стосується C₁₋₄алкілу, визначеного раніше, заміщеного 1, 2, 3 або, за наявності можливості, більшою кількістю атомів галогену, визначених раніше.

Позначення "C₃₋₇циклоалкіл", яке застосовується в даному документі, стосується насиченого циклічного вуглеводневого радикала, який містить від 3 до 7 атомів вуглецю, такого як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил. Конкретна C₃₋₇циклоалкільна група являє собою циклопропіл.

Передбачається, що N-оксидні форми сполук формули (I) включають ті сполуки формули (I), в яких один або декілька атомів азоту окиснені до так званого N-оксиду, зокрема ті N-оксиди, в яких окисненням є атом азоту в піридинільному радикалі. N-оксиди можна одержувати згідно з процедурами, відомими фахівцю у даній галузі. Реакцію N-окиснення, як правило, можна проводити шляхом здійснення реакції вихідної речовини формули (I) з відповідним органічним або неорганічним пероксидом. Відповідні неорганічні пероксиди включають, наприклад, пероксид водню, пероксиди лужних металів або лужноземельних металів, наприклад пероксид натрію, пероксид калію; відповідні органічні пероксиди можуть включати пероксикислоти, такі як, наприклад, бензолкарбопероксова кислота або галогензаміщена бензолкарбопероксова кислота, наприклад 3-хлорпероксибензойна кислота (або 3-хлорпербензойна кислота), пероксоалканові кислоти, наприклад пероксооцтова кислота, алкілгідропероксиди, наприклад трет-бутилгідропероксид. Придатними розчинниками є, наприклад, вода, нижчі алканоли, наприклад етанол тощо, вуглеводні, наприклад толуол, кетони, наприклад 2-бутанон, галогеновані вуглеводні, наприклад дихлорметан, і суміші таких розчинників.

Передбачається, що термін "заміщений" в усіх випадках застосування в даному винаході означає, якщо інше не вказано або чітко не впливає з контексту, що один або декілька атомів водню, переважно від 1 до 3 атомів водню, більш переважно від 1 до 2 атомів водню, більш переважно 1 атом водню, при атомі або радикалі, позначеному з використанням виразу "заміщений", є заміщеними вибраним із вказаної групи за умови, що не перевищується нормальна валентність і що заміщення дає в результаті хімічно стабільну сполуку, тобто сполуку, яка є достатньо стійкою, щоб витримати виділення з реакційної суміші до придатного ступеня чистоти і складання в терапевтичний засіб.

Термін "суб'єкт", застосовуваний у даному документі, стосується тварини, переважно ссавця, більш переважно людини, які є або були об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", застосовуваний у даному документі, означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, яка викликає біологічний або медичний ефект у системі тканин, у тварини або людини, який бажає отримати дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, що включає полегшення симптомів захворювання або розладу, лікування якого здійснюють.

Термін "композиція", який застосовується в даному документі, призначений для охоплення продукту, який містить визначені інгредієнти у визначених кількостях, а також будь-якого продукту, який одержують прямо або опосередковано в результаті комбінування визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Слід розуміти, що деякі зі сполук формули (I), а також їхніх фармацевтично прийнятних солей приєднання та їхніх сольватів можуть містити один або декілька центрів хіральності та існують у вигляді стереоізомерних форм.

Передбачається, що термін "сполуки згідно з даним винаходом", застосовуваний у даному документі, включає сполуки формули (I), а також їхні солі та сольвати.

Застосовувана в даному документі будь-яка хімічна формула зі зв'язками, показаними лише у вигляді безперервних ліній, а не у вигляді безперервних клиноподібних або пунктирних клиноподібних зв'язків, або іншим чином показана як така, що має конкретну конфігурацію (наприклад, R, S) навколо одного або декількох атомів, передбачає кожен можливий стереоізомер або суміш двох або більше стереоізомерів.

Вище та нижче в даному документі передбачається, що термін "сполука формули (I)" включає її стереоізомери та її таутомерні форми.

Терміни "стереоізомери", "стереоізомерні форми" або "стереохімічно ізомерні форми" вище або нижче в даному документі застосовують взаємозамінно.

Даний винахід включає всі стереоізомери сполук згідно з даним винаходом або у вигляді чистого стереоізомеру, або у вигляді суміші двох або більше стереоізомерів.

Енантіомери є стереоізомерами, які являють собою незбіжні під час накладення дзеркальні відображення один одного. Суміш 1:1 пари енантіомерів являє собою рацемат або рацемічну суміш.

Діастереомери (або діастереоізомери) являють собою стереоізомери, які не є енантіомерами, тобто вони не належать до дзеркальних відображень. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, то замісники можуть перебувати в E- або Z-конфігурації.

Замісники у двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть перебувати або в цис-, або в транс-конфігурації; наприклад, якщо сполука містить двозаміщену циклоалкільну групу, то замісники можуть перебувати в цис- або транс-конфігурації.

Таким чином, даний винахід включає енантіомери, діастереомери, рацемати, Е-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їхні суміші в усіх випадках, якщо це можливо з погляду хімії.

Значення всіх цих термінів, тобто енантіомери, діастереомери, рацемати, Е-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери та їхні суміші, відомі фахівцю у даній галузі.

Абсолютну конфігурацію визначають згідно із системою Кана-Інгольда-Прелога. Конфігурація при асиметричному атомі визначається як R або як S. Виділені стереоізомери, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть бути позначені як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла. Наприклад, виділені енантіомери, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть позначатися як (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають площину поляризації світла.

Якщо вказаний конкретний стереоізомер, це означає, що вказаний стереоізомер практично не містить інші ізомери, тобто зв'язаний із менш ніж 50 %, переважно менш ніж 20 %, більш переважно менш ніж 10 %, ще більш переважно менш ніж 5 %, зокрема менш ніж 2 % і найбільш переважно менш ніж 1 % інших ізомерів. Таким чином, якщо сполуку формули (I) вказують, наприклад, як (R), це означає, що сполука практично не містить ізомеру (S); якщо сполуку формули (I) вказують, наприклад, як E, це означає, що сполука практично не містить Z-ізомеру; якщо сполуку формули (I) вказують, наприклад, як цис-, це означає, що сполука практично не містить транс-ізомеру.

Деякі сполуки формули (I) можуть існувати також в їхній таутомерній формі. Передбачається, що такі форми, з огляду на те, що вони можуть існувати, хоча явно й не показані наведеною вище формулою, включені в обсяг даного винаходу.

Із цього випливає, що одна сполука може існувати як у стереоізомерних, так і в таутомерних формах.

Для терапевтичного застосування солі сполук формули (I) є такими, протиіон яких є фармацевтично прийнятним. Однак солі кислот та основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть мати застосування, наприклад, під час одержання або очищення фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, незалежно від того, чи є вони фармацевтично прийнятними або ні, включені в обсяг даного винаходу.

Предбачається, що фармацевтично прийнятні солі приєднання кислот і основ, згадувані вище або нижче в даному документі, включають терапевтично активні нетоксичні форми солей приєднання кислот і основ, які можуть утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти можна легко одержувати шляхом обробки основної форми такою відповідною кислотою. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад хлористоводнева або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна кислоти тощо; або органічні кислоти, такі як, наприклад, оцтова, пропанова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна, щавлева (тобто етандіова), малінова, бурштинова (тобто бутандіова кислота), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова кислоти тощо. І навпаки, вказані форми солей можна перетворити шляхом обробки відповідною основою на форму вільної основи.

Сполуки формули (I), які містять кислотний протон, також можна перетворити на форми їхніх нетоксичних солей приєднання металу або аміну шляхом обробки відповідними органічними та неорганічними основами. Відповідні форми основних солей включають, наприклад, солі амонію, солі лужних і лужноземельних металів, наприклад солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію тощо, солі органічних основ, наприклад первинних, вторинних і третинних аліфатичних і ароматичних амінів, таких як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, діетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, піролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін та ізохінолін; солі бензатину, N-метил-D-глюкаміну, гідрабіаміну, а також солі амінокислот, таких як, наприклад, аргінін, лізин тощо. І навпаки, форму солі можна перетворити шляхом обробки кислотою на форму вільної кислоти.

Термін "сольват" включає форми приєднання розчинника, а також їхні солі, які можуть утворювати сполуки формули (I). Прикладами таких форм приєднання розчинника є, наприклад, гідрати, алкоголяти тощо.

У рамках даної заявки елемент, зокрема, згадуваний стосовно сполуки формули (I), включає всі ізотопи та суміші ізоотопів цього елемента, які трапляються в природі або одержані

синтетичним шляхом, із природним ізотопним складом або в ізотопно-збагаченій формі, наприклад ^2H . Мічені радіоактивним ізотопом сполуки формули (I) можуть містити радіоактивний ізотоп, вибраний із групи, яка складається з ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br та ^{82}Br . Радіоактивний ізотоп переважно вибраний із групи, яка складається з ^3H , ^{11}C та ^{18}F .

ОДЕРЖАННЯ

Сполуки згідно з даним винаходом загалом можна одержувати за допомогою послідовності стадій, кожна з яких відома фахівцю в даній галузі. Зокрема, сполуки можна одержувати згідно з наступними способами синтезу.

Сполуки формули (I) можна синтезувати у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, які можна відокремити один від одного відповідно до відомих із рівня техніки процедур розділення. Рацемічні сполуки формули (I) можна перетворювати на відповідні форми діастереомерних солей за допомогою реакції з придатною хіральною кислотою. Указані форми діастереомерних солей потім розділяють, наприклад, за допомогою селективної або фракційної кристалізації, а енантіомери звідти виділяють за допомогою лугу. Альтернативний спосіб розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію із застосуванням хіральної нерухомої фази або хіральну хроматографію з надкритичною рухомою фазою (SFC). Указані стереохімічно чисті ізомерні форми також можна одержати з відповідних стереохімічно чистих ізомерних форм придатних вихідних матеріалів за умови, що реакція протікає стереоспецифічно.

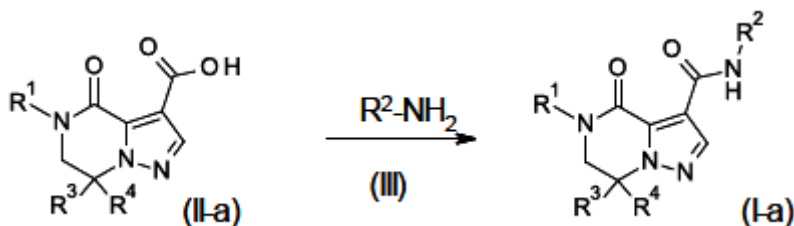
Абсолютну конфігурацію сполук згідно з даним винаходом, описаних у даному документі, визначали шляхом аналізу рацемічної суміші за допомогою хроматографії з надкритичною рухомою фазою (SFC), після якої відбувалося порівняння шляхом SFC окремого(окремих) енантіомера(енантіомерів), одержаного(одержаних) шляхом асиметричного синтезу, після якого відбувався аналіз коливального кругового дихроїзму (VCD) конкретного(конкретних) енантіомера(енантіомерів).

А. Одержання кінцевих сполук

Експериментальна процедура 1

Кінцеві сполуки формули (I-a) можна одержати шляхом реакції сполучення сполуки формули (II-a) зі сполукою формули (III) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають придатний засіб для реакції сполучення, такий як О-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат (HBTU), N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід (EDCI) або 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат (HATU), у присутності придатної основи, такої як N,N-діізопропілетиламін (DIPEA), триетиламін (Et_3N) або 4-(диметиламіно)піридин (DMAP), у придатному розчиннику, такому як N,N-диметилформамід (DMF) або дихлорметан (DCM), за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, як правило кімнатної температури (к. т.), протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (III) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відомими в даній галузі техніки. На схемі реакції 1 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 1

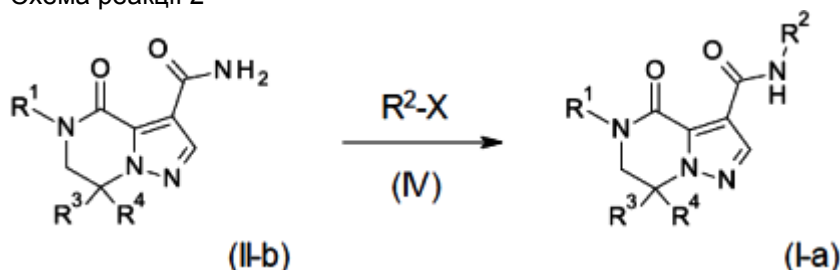


Експериментальна процедура 2

Альтернативно кінцеві сполуки формули (I-a) можна одержати шляхом реакції сполучення Голдберга між сполукою формули (II-b) та відповідним арил/гетероарилгалогенідом формули (IV), де X являє собою галоген, згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування придатної каталітичної системи на основі паладію, такої як трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), у присутності ліганду, такого як 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos), у присутності придатної основи, такої як фосфат калію (K_3PO_4), у придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран (THF), за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, що, як правило, перебуває в діапазоні від 80°C до 100°C , зокрема за 90°C , протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (IV) можна придбати комерційним шляхом або одержати

згідно з процедурами, відомими в даній галузі техніки. На схемі реакції 2 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 2

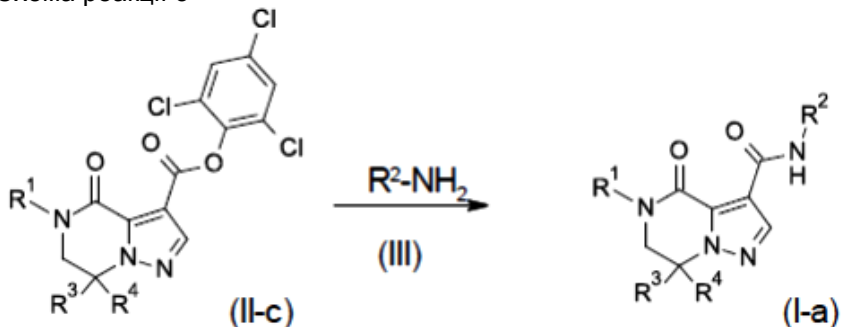


- 5 Альтернативно кінцеві сполуки формули (I-a) можна одержати шляхом реакції сполучення Голдберга між сполукою формули (II-b) та відповідним арил/гетероарилгалогенідом формули (IV), де X являє собою галоген, згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування придатного каталізатора на основі міді, такого як йодид міді(I), у присутності ліганду, такого як (+/-)-транс-1,2-циклогександіамін, у присутності придатної
- 10 основи, такої як фосфат калію (K_3PO_4), з органічною основою, такою як триетиламін (TEA), або без неї у придатному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, що, як правило, перебуває в діапазоні від 80 °C до 120 °C, зокрема становить 100 °C, протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (IV) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з
- 15 процедурами, відомими в даній галузі техніки. На схемі реакції 2 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Експериментальна процедура 3

- Альтернативно кінцеві сполуки формули (I-a) можна одержати шляхом реакції активованого естеру формули (II-c) зі сполукою формули (III) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній
- 20 галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування придатної основи, такої як Et_3N , і придатного засобу для активації, такого як DMAP, у придатному розчиннику, такому як THF, за придатних умов реакції, таких як за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 60 °C до 80 °C, зокрема становить 70 °C, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (III) можна придбати комерційним шляхом або одержати
- 25 згідно з процедурами, відомими в даній галузі техніки. На схемі реакції 3 усі змінні визначені, як у формулі (I).

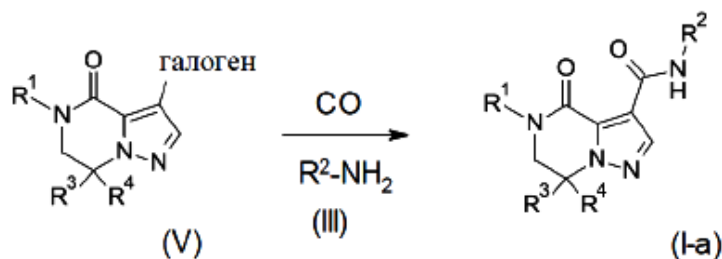
Схема реакції 3



Експериментальна процедура 4

- 30 Альтернативно кінцеві сполуки формули (I-a) можна одержати шляхом відтворювання в одному реакторі реакції карбонілювання сполуки формули (V) разом із реакцією за типом пептидного сполучення відповідної сполуки формули (III) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування монооксиду вуглецю та придатної каталітичної системи на основі паладію, такої як ацетат паладію (II), у присутності ліганду, такого як 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен (dppf), у присутності придатної основи, такої як
- 35 Et_3N , у придатному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 80 °C до 100 °C, зокрема становить 90 °C, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (III) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відомими в даній
- 40 галузі техніки. На схемі реакції 4 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 4



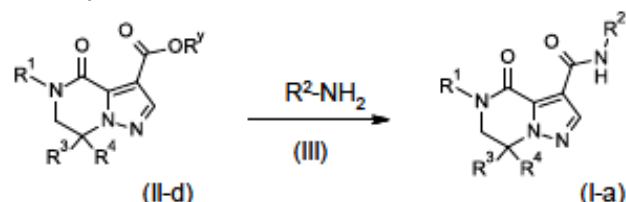
Експериментальна процедура 5

Альтернативно кінцеві сполуки формули (1-a) можна одержати шляхом реакції естеру формули (II-d), де R^y являє собою C_{1-4} алкіл, зі сполукою формули (III) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування придатної

кислоти Льюїса, такої як триметилалюміній ($AlMe_3$), або реактиву Грін'єра, такого як, наприклад, розчин комплексу хлорид ізопропілмагнію/хлорид літію або бромід етилмагнію, або придатної основи, такої як біс(триметилсиліл)амід літію, у придатному розчиннику, такому як THF, за придатних умов реакції, таких як за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від $0^\circ C$ до $30^\circ C$, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції.

Сполуку формули (III) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відомими в даній галузі техніки. На схемі реакції 5 усі змінні визначені, як у формулі (I).

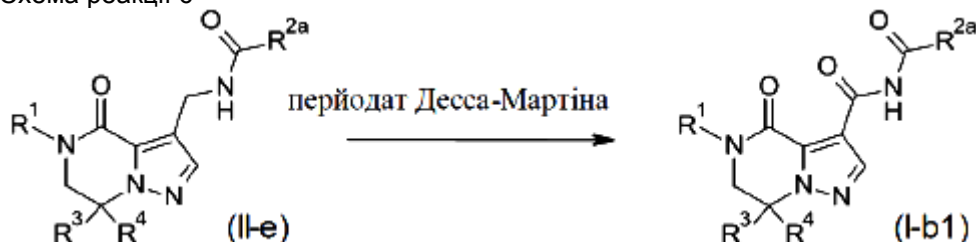
Схема реакції 5



Експериментальна процедура 6

Альтернативно кінцеві сполуки формули (I), де R^2 являє собою $-C(O)R^5$ або Het^2 і де R^5 є визначеним в даному документі вище, при цьому є відмінним від водню (у даному документі називається замісником R^{2a}), які називаються в даному документі сполуками формули (I-b1), можна одержати шляхом одностадійного окиснення сполуки формули (II-e) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування придатного окиснювального реагенту, такого як, наприклад, періодат Десса-Мартіна®, у придатній суміші розчинників, такий як фторбензол і диметилсульфоксид (DMSO), і за придатних умов реакції, таких як за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від $80^\circ C$ до $100^\circ C$, зокрема становить $85^\circ C$, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. На схемі реакції 6 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 6

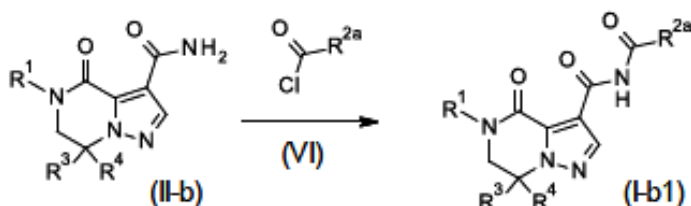


Експериментальна процедура 7

Альтернативно кінцеві сполуки формули (I-b1) (визначеної в експериментальній процедурі 6) можна одержати шляхом ацилювання сполуки формули

(II-b) за допомогою відповідного хлорангідриду формули (VI) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування придатної основи, такої як, наприклад, піридин, за придатних умов реакції, таких як за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від $40^\circ C$ до $60^\circ C$, зокрема становить $50^\circ C$, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (VI) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відомими з рівня техніки. На схемі реакції 7 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 7



Експериментальна процедура 8

Альтернативно кінцеві сполуки формули (I), де R^2 являє собою $-C(O)R^5$ і де R^5 являє собою водень, які називаються в даному документі сполуками формули (I-b2), можна одержати шляхом формілювання сполуки формули (II-b) за допомогою диметилацеталю N,N-диметилформаміду (DMFDMA) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. На схемі реакції 8 усі змінні визначені, як у формулі (I).

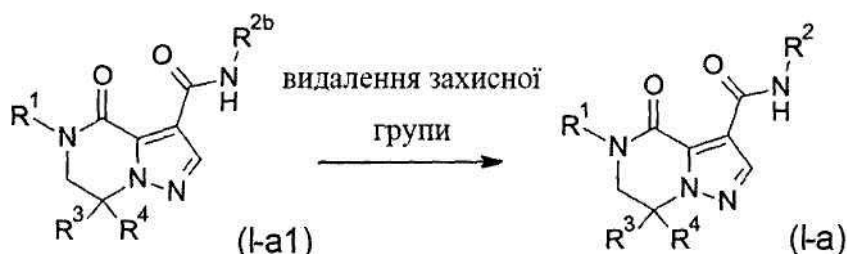
Схема реакції 8



Експериментальна процедура 9

Альтернативно кінцеві сполуки формули (I-a) можна одержати шляхом реакції видалення захисної групи формули (I-a1) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Сполуку формули (I-a1) можна одержати шляхом видалення захисної групи, такої як, наприклад, диметилпірольна захисна група, у сполуці формули (I-a1) у присутності основного середовища, такого як хлорідрат гідроксиламіну та Et_3N , в інертному розчиннику, такому як суміш етанол/вода, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 80°C до 120°C , зокрема становить 100°C , протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. На схемі реакції 9 усі змінні визначені, як у формулі (I), а R^{2b} включає залишки, указані в даному контексті як R^2 , а також їхні захищені форми.

Схема реакції 9



В. Одержання проміжних сполук

Експериментальна процедура 10

Проміжні сполуки формули (II-a) можна одержати з дотриманням процедур, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, реакція включення монооксиду вуглецю в проміжну сполуку формули (V), яка каталізується перехідними металами, згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування монооксиду вуглецю та придатної каталітичної системи на основі паладію, такої як ацетат паладію (II), у присутності ліганду, такого як dppf , у присутності придатної основи, такої як Et_3N , у придатному розчиннику, такому як 1,4-діоксан і вода, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 70°C до 90°C , зокрема становить 80°C , протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Альтернативно естер формули (II-d) можна омилювати з одержанням проміжної сполуки формули (II-a). Реакцію можна здійснювати, наприклад, шляхом додавання гідроксиду, такого як гідроксид натрію (NaOH), до розчину естеру формули (II-d) в придатному полярному розчиннику, такому як метанол (MeOH). Нагрівання реакційної суміші може збільшувати вихід реакції. Альтернативно нітрил формули (II-f) можна піддавати гідролізу з одержанням проміжної сполуки формули (II-a). Реакцію можна здійснювати, наприклад, шляхом нагрівання розчину нітрилу формули (II-f) у придатному

розчиннику, такому як водний розчин хлористоводневої кислоти. Нагрівання реакційної суміші може збільшувати вихід реакції.

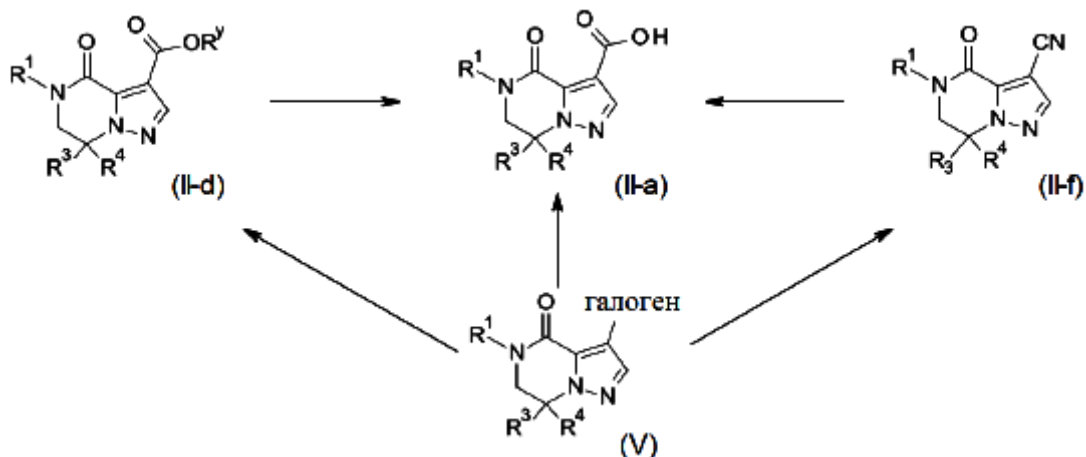
Проміжні сполуки формули (II-d), де R^y являє собою C_{1-4} алкіл, можна одержати з дотриманням процедур, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, реакція включення монооксиду вуглецю в проміжну сполуку формули (V), яка каталізується перехідними металами, згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування монооксиду вуглецю та придатної каталітичної системи на основі паладію, такої як ацетат паладію(II), у присутності ліганду, такого як $dppe$, у присутності придатної основи, такої як Et_3N , у придатному розчиннику, такому як 1,4-діоксан та етанол

(EtOH), за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, зокрема становить $95\text{ }^{\circ}\text{C}$, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції.

Проміжні сполуки формули (II-f) можна одержати з дотриманням процедур, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, реакція проміжної сполуки формули (V) з ціанідом цинку, яка каталізується за допомогою паладію. Такі умови, наприклад, включають реакцію Негіши з проміжною сполукою формули (V) із застосуванням придатної каталітичної системи на основі паладію, такої як 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен-дихлорпаладій (II), у придатному розчиннику, такому як DMF, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від $130\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $170\text{ }^{\circ}\text{C}$, зокрема становить $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Перемішування та мікрохвильове випромінювання може збільшувати швидкість реакції.

На схемі реакції 10, галоген визначений як Cl, Br або I, R^y являє собою C_{1-4} алкіл, а всі інші змінні визначені, як у формулі (I).

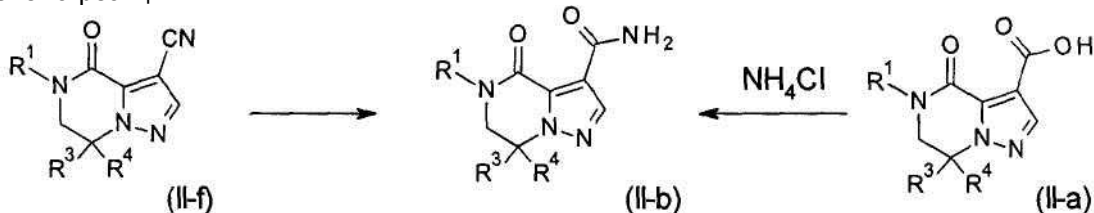
Схема реакції 10



Експериментальна процедура 11

Проміжні сполуки формули (II-b) можна одержати з дотриманням процедур, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, кислотний гідроліз проміжної сполуки формули (II-f). Реакцію можна здійснювати, наприклад, шляхом нагрівання розчину нітрилу формули (II-f) у придатному розчиннику, такому як розчин концентрованої сірчаної кислоти. Альтернативно проміжну сполуку формули (II-b) можна одержати шляхом реакції сполучення сполуки формули (II-a) з хлоридом амонію (NH_4Cl) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають придатний засіб для реакції сполучення, такий як HBTU, у присутності придатної основи, такої як DIPEA, у придатному розчиннику, такому як DMF, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, як правило кімнатної температури (к. т.), протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції. На схемі реакції 11 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 11



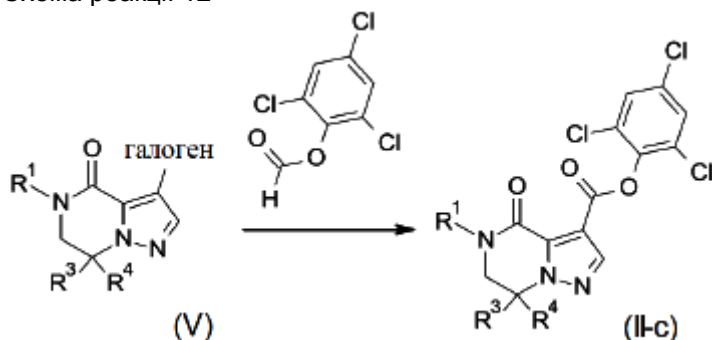
Експериментальна процедура 12

Проміжні сполуки формули (II-c) можна одержати з дотриманням процедур, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, реакція карбонілювання проміжної сполуки формули (V), яка каталізується паладієм, із застосуванням донора монооксиду вуглецю, такого як похідне

5 фенілформіату. Такі умови, наприклад, включають застосування, наприклад, (2,4,6-трихлорфеніл)форміату та придатної каталітичної системи на основі паладію, такої як ацетат паладію (II), у присутності ліганду, такого як 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Xantphos), у присутності придатної основи, такої як Et₃N, у придатному розчиннику, такому як толуол, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило,

10 перебуває в діапазоні від 60 °C до 80 °C, зокрема становить 70 °C, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Похідне фенілформіату можна синтезувати згідно з процедурами, описаними в літературі. На схемі реакції 12 галоген визначений як Br або I, а всі інші змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 12



Експериментальна процедура 13

Проміжні сполуки формули (V) можна одержати шляхом реакції сполучення Голдберга між сполукою формули (VII-a) та відповідним арил/гетероарилгалогенідом формули (VIII), де X являє собою галоген, зокрема бром або йод, згідно з умовами, відовими фахівцю в даній галузі.

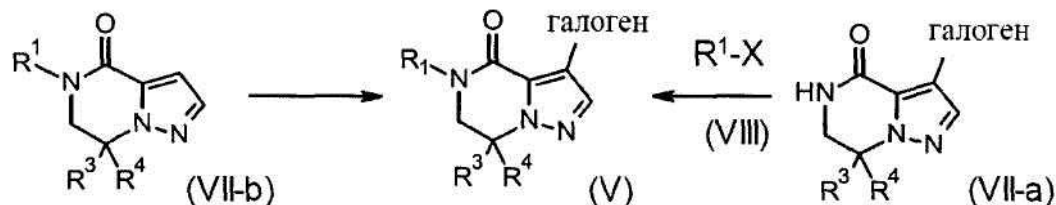
20 Такі умови включають, наприклад, застосування придатного каталізатора на основі міді (I), такого як йодид міді (I), у присутності ліганду, такого як N,N'-диметилетилендіамін, у присутності основи, такої як неорганічні карбонати, наприклад карбонат натрію (Na₂CO₃) або карбонат калію (K₂CO₃), у придатному розчиннику, такому як толуол або суміш толуолу та DMF, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні

25 від 100 °C до 140 °C, зокрема становить 110 °C, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (VIII) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відовими з рівня техніки.

Альтернативно проміжну сполуку формули (V) можна одержати шляхом реакції галогенування проміжної сполуки формули (VII-b) за допомогою галогенувального реагенту, такого як йод, у присутності нітрату амонію-церію(IV) та в інертному розчиннику, такому як ацетонітрил, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, як правило за 70 °C, протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції.

На схемі реакції 13 галоген визначений як Br або I, а всі інші змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 13



Експериментальна процедура 14

Проміжні сполуки формули (VII-b) можна одержати шляхом реакції сполучення Голдберга між сполукою формули (IX-a) та відповідним арил/гетероарилгалогенідом формули (VIII), де X являє собою галоген, зокрема бром або йод, згідно з умовами, відовими фахівцю в даній галузі.

40 Такі умови

включають, наприклад, застосування придатного каталізатора на основі міді(I), такого як йодид міді(I), у присутності ліганду, такого як N,N'-диметилетилендіамін, у присутності основи,

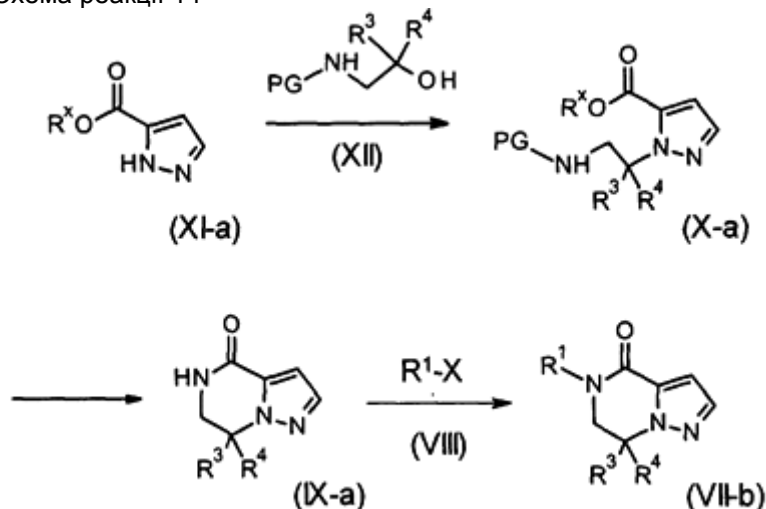
такої як неорганічні карбонати, наприклад Ca_2CO_3 або K_2CO_3 , у придатному розчиннику, такому як толуол або суміш толуолу та DMF, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, що, як правило, перебуває в діапазоні від 100°C до 140°C , зокрема становить 110°C , протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (VIII) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відомими з рівня техніки.

Проміжну сполуку формули (IX-a) можна одержати шляхом видалення захисної групи, наприклад Вос-групи (трет-бутоксикарбонілу), у проміжній сполуці формули (X-a), наприклад, у присутності кислого середовища, такого як хлористоводнева кислота, в інертному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, або ацетонітрил, або етилацетат (EtOAc), за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, такої як від 15°C до 80°C , як правило за 80°C або від 15°C до 30°C , залежно від системи розчинників, протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції, з наступною обробкою основою, такою як Ca_2CO_3 , K_2CO_3 або NaHCO_3 , за придатних умов реакції, таких як за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 0°C до 40°C , зокрема становить від 15°C до 30°C , протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції.

Проміжну сполуку формули (X-a), де R^x являє собою C_{1-4} алкіл, а PG являє собою захисну групу, наприклад Вос, можна одержати за типом реакції Міцунобу між проміжною сполукою формули (XI-a) та відповідним спиртом формули (XII), у присутності придатного триарилфосфіну, такого як трифенілфосфін, або придатного триалкілфосфіну та придатного діалкілазодикарбоксилатного реагенту, такого як ди-трет-бутилазодикарбоксилат або діетилазодикарбоксилат, у придатному інертному розчиннику, такому як THF, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, що, як правило, перебуває в діапазоні від 0°C до к. т., наприклад становить 20°C , протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції. Проміжні сполуки формули (XII) та формули (IX-a) можна придбати комерційним шляхом або синтезувати згідно з процедурами, описаними в літературі.

На схемі реакції 14 R^x являє собою C_{1-4} алкіл, PG являє собою захисну групу, наприклад Вос, а всі інші змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 14



Експериментальна процедура 15

Проміжні сполуки формули (VII-a), де галоген являє собою бром або йод, можна одержати шляхом видалення захисної групи, наприклад Вос-групи, у проміжній сполуці формули (X-b), наприклад, у присутності кислого середовища, такого як хлористоводнева кислота, в інертному розчиннику, такому як 1,4-діоксан, або ацетонітрил, або етилацетат (EtOAc), за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, такої як від 15°C до 80°C , як правило за 80°C або від 15°C до 30°C , залежно від системи розчинників, протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції, із наступною обробкою основою, такою як Na_2CO_3 , K_2CO_3 або NaHCO_3 , за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 0°C до 40°C , зокрема становить від 15°C до 30°C , протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції.

Проміжну сполуку формули (X-b), де галоген визначений як Br або I, R^x являє собою C_1 -алкіл, а PG являє собою захисну групу, наприклад Вос, можна одержати за типом реакції Міцунобу між проміжною сполукою формули (XI-b) та відповідним спиртом формули (XII), у

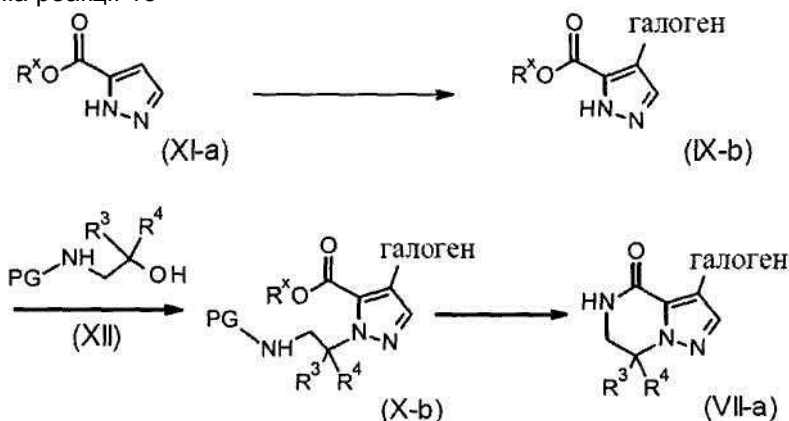
присутності придатного триарилфосфіну, такого як трифенілфосфін, або придатного триалкілфосфіну та придатного діалкілазодикарбоксилатного реагенту, такого як ди-трет-бутилазодикарбоксилат або діетилазодикарбоксилат, у придатному інертному розчиннику, такому як THF, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, що, як

правило, перебуває в діапазоні від 0 °C до к. т., наприклад становить 20 °C, протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції. Проміжну сполуку формули (XII) можна придбати комерційним шляхом або синтезувати згідно з процедурами, описаними в літературі.

Проміжну сполуку формули (IX-b), де R^x являє собою C₁₋₄алкіл, можна одержати шляхом реакції галогенування проміжної сполуки формули (XI-a) за допомогою галогенувального реагенту, такого як іV-йодсукцинімід, в інертному розчиннику, такому як DCM, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, як правило за умов к. т., протягом періоду часу, який забезпечує завершення реакції. Проміжну сполуку формули (IX-b), де R^x являє собою метил, а галоген являє собою бром, можна придбати комерційним шляхом, та вона є особливо переважною речовиною для застосування в синтезі, у тому числі у великомасштабному, низки кінцевих сполук формули (I) згідно із загальними процедурами, описаними в даному документі. Проміжну сполуку формули (XI-a) можна придбати комерційним шляхом або синтезувати згідно з процедурами, описаними в літературі.

На схемі реакції 15 галоген, зокрема, являє собою бром або йод, R^x являє собою C₁₋₄алкіл, PG являє собою захисну групу, таку як, наприклад, Boc, а всі інші змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 15



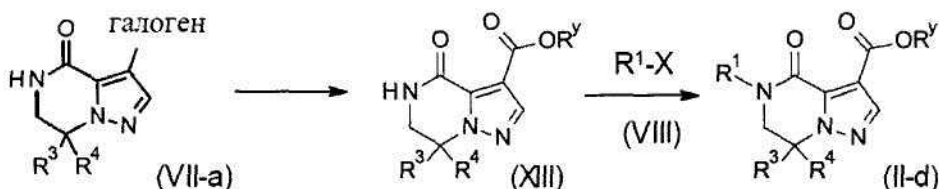
Експериментальна процедура 16

Проміжні сполуки формули (II-d) можна одержати шляхом реакції сполучення Голдберга між сполукою формули (XIII) та відповідним арил/гетероарилгалогенідом формули (VIII), де X являє собою галоген, зокрема бром або йод, згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови включають, наприклад, застосування придатного каталізатора на основі міді(I), такого як йодид міді(I), у присутності ліганду, такого як N,N'-диметилетилендіамін, у присутності основи, такої як неорганічні карбонати, наприклад карбонат натрію (Na₂CO₃) або карбонат калію (K₂CO₃), у придатному розчиннику, такому як толуол або суміш толуолу та DMF, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 100 °C до 140 °C, зокрема становить 110 °C, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції. Сполуку формули (VIII) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відомими з рівня техніки.

Проміжні сполуки формули (XIII) можна одержати з дотриманням процедур, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, реакція включення монооксиду вуглецю в проміжну сполуку формули (VII-a), яка каталізується перехідними металами, згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування монооксиду вуглецю та придатної каталітичної системи на основі паладію, такої як ацетат паладію(II), у присутності ліганду, такого як dppe, у присутності придатної основи, такої як Et₃N, у придатному розчиннику, такому як суміш 1,4-діоксану та MeOH або EtOH, за придатних умов реакції, як, наприклад, за прийнятної температури, яка, як правило, перебуває в діапазоні від 70 °C до 90 °C, зокрема становить 80 °C, протягом періоду часу, що забезпечує завершення реакції.

На схемі реакції 16 R^y являє собою C₁₋₄алкіл, а всі інші змінні визначені, як у формулі (I).

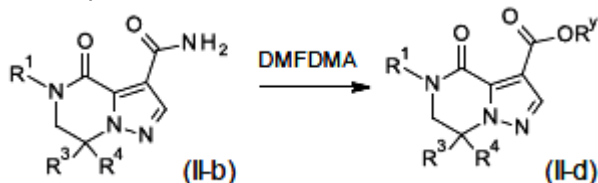
Схема реакції 16



Експериментальна процедура 17

Проміжні сполуки формули (II-d), де R^y являє собою C_{1-4} алкіл, можна одержати шляхом реакції сполуки формули (II-b) з диметилацеталем N,N-диметилформаміду (DMFDMA) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. На схемі реакції 17 усі змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 17



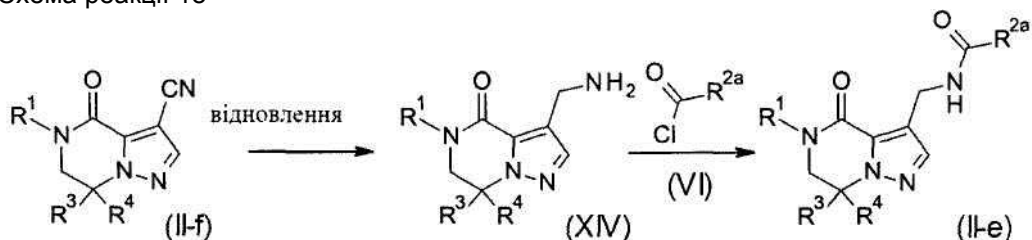
Експериментальна процедура 18

Проміжні сполуки формули (II-e), де R^{2a} вибраний із групи, яка складається з R^5 (при цьому не є воднем) і Het^2 , можна одержати шляхом ацилювання сполуки формули (XIV) за допомогою придатного хлорангідриду формули (VI) згідно з умовами, відомими фахівцю в даній галузі. Такі умови, наприклад, включають застосування придатної основи, такої як, наприклад, Et_3N , придатного розчинника, такого як, наприклад, DCM. Охолодження реакційної суміші може збільшувати вихід реакції.

Проміжні сполуки формули (XIV) можна одержати з дотриманням процедур, відомих із рівня техніки, таких як, наприклад, відновлення проміжної сполуки формули (II-f), наприклад, шляхом каталітичного гідрування із застосуванням придатного металу, такого як, наприклад, нікель Ренея, та придатного розчинника, такого як 7 М розчин аміаку в MeOH.

Сполуку формули (VI) можна придбати комерційним шляхом або одержати згідно з процедурами, відомими з рівня техніки. На схемі реакції 18 R^{2a} вибраний із групи, яка складається з R^5 (при цьому не є воднем) і Het^2 , а всі інші змінні визначені, як у формулі (I).

Схема реакції 18



Для одержання сполук у формі солей HCl можна застосовувати деякі процедури, відомі фахівцям у даній галузі. Під час типової процедури, наприклад, можна розчиняти вільну основу в DIPE або Et_2O , а потім можна краплями додавати 6 н. розчин HCl у 2-пропанолі або 1 н. розчин HCl в Et_2O . Як правило, суміш перемішують протягом 10 хвилин, після чого можна відфільтрувати продукт. Сіль HCl зазвичай висушують *in vacuo*.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що в описаних вище способах може бути необхідним блокування функціональних груп проміжних сполук захисними групами. У випадку блокування функціональних груп проміжних сполук захисними групами захисні групи можуть бути видалені з них після завершення стадії реакції.

ФАРМАКОЛОГІЯ

Сполуки, представлені в даному винаході, є негативними алостеричними модуляторами (NAM) метаботропних глутаматних рецепторів, зокрема, вони є негативними алостеричними модуляторами mGluR2. Очевидно, що сполуки за даним винаходом зв'язуються не зі сайтом розпізнавання глутамату, сайтом для ортостеричного ліганду, а замість цього з алостеричним сайтом у семиспиральній трансмембранній ділянці рецептора. У присутності глутамату сполуки згідно з даним винаходом послаблюють відповідь mGluR2. Вважають, що сполуки, представлені

в даному винаході, здійснюють свій ефект на mGluR2 завдяки своїй здатності до послаблення відповіді таких рецепторів на глутамат, знижуючи амплітуду відповіді рецептора.

5 Передбачається, що термін "лікування", який застосовується в даному документі, стосується всіх способів, які можуть передбачати уповільнення, порушення, пригнічування або зупинення прогресування захворювання або полегшення симптомів, але необов'язково означає повне усунення всіх симптомів.

Відповідно, даний винахід стосується сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, для застосування як лікарського препарату.

10 Даний винахід стосується також застосування сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або фармацевтичної композиції, згідно з даним винаходом для виробництва лікарського препарату.

15 Даний винахід стосується також сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або фармацевтичної композиції, згідно з даним винаходом для застосування в лікуванні або попередженні, зокрема в лікуванні, стану у ссавця, у тому числі у людини, лікування або попередження якого залежить від нейромодуляторного ефекту алостеричних модуляторів mGluR2, зокрема їхніх негативних алостеричних модуляторів, або полегшується ним.

20 Даний винахід стосується також застосування сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або фармацевтичної композиції, згідно з даним винаходом для виробництва лікарського препарату для лікування або попередження, зокрема для лікування, стану у ссавця, у тому числі у людини, лікування або попередження якого залежить від нейромодуляторного ефекту алостеричних модуляторів mGluR2, зокрема їхніх негативних алостеричних модуляторів, або полегшується ним.

25 Даний винахід стосується також сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, або фармацевтичної композиції, згідно з даним винаходом для застосування в лікуванні, попередженні, зменшенні інтенсивності проявів, контролі або зниженні ризику розвитку різних неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із порушенням глутаматергічної передачі сигналу, у ссавця, у тому числі у людини, лікування або попередження яких залежить від нейромодуляторного ефекту негативних алостеричних модуляторів mGluR2 або полегшується ним.

30 Даний винахід стосується також застосування сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, або фармацевтичної композиції, згідно з даним винаходом для виробництва лікарського препарату для лікування, попередження, зменшення інтенсивності проявів, контролю або зниження ризику розвитку різних неврологічних та психічних розладів, пов'язаних із порушенням глутаматергічної передачі сигналу, у ссавця, у тому числі у людини, лікування або попередження яких залежить від нейромодуляторного ефекту негативних алостеричних модуляторів mGluR2 або полегшується ним.

35 Зокрема, неврологічні та психічні розлади, пов'язані з порушенням глутаматергічної передачі сигналу, включають один або декілька з наступних станів або захворювань центральної нервової системи: розлади настрою; делірій, деменція, амнестичні та інші когнітивні розлади; розлади, які зазвичай вперше діагностуються в немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці; розлади, пов'язані зі вживанням речовин; шизофренія та інші психотичні розлади; соматоформні розлади та гіперсомнічний розлад сну.

40 Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою психотичний розлад, вибраний із групи шизофренії (зокрема, у пацієнтів, стабілізація стану яких досягається за рахунок антипсихотичних засобів), шизофреноформного розладу, шизоафективного розладу, маревного розладу, короточасного психотичного розладу та психотичного розладу, спричиненого вживанням речовин.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою розлад, пов'язаний зі вживанням речовин, вибраний із групи алкогольної залежності, зловживання алкоголем, амфетамінової залежності, зловживання амфетаміном, кофеїнової залежності, зловживання кофеїном, залежності від канабіноїдів, зловживання канабіноїдами, кокаїнової залежності, зловживання кокаїном, залежності від галюциногенних речовин, зловживання галюциногенними речовинами, нікотинової залежності, зловживання нікотинном, опіюдної залежності, зловживання опіюдами, фенциклідинової залежності та зловживання фенциклідіном.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою розлад настрою, вибраний із групи значного депресивного розладу, депресії, терапевтично резистентної депресії, дистимічного розладу, циклотимічного розладу та розладу настрою, спричиненого вживанням речовин.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою розлад, який зазвичай вперше діагностується у немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці, вибраний із розумової відсталості, порушення здатності до навчання, порушення рухових навичок, комунікативного розладу, розладу дефіциту уваги та соціальної поведінки (такого як синдром дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD)). Додатковим розладом, який зазвичай вперше діагностується у немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці, є аутистичний розлад.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою когнітивний розлад, вибраний із групи деменції, зокрема деменції Альцгеймерівського типу, судинної деменції, деменції, зумовленої захворюванням, спричиненим HIV, деменції, зумовленої травмою голови, деменції, зумовленої хворобою Паркінсона, деменції, зумовленої хворобою Хантінгтона, деменції, зумовленої хворобою Піка, деменції, зумовленої хворобою Крейтцфельда-Якоба, та персистентної деменції, спричиненої вживанням речовин.

Зокрема, розлад центральної нервової системи являє собою амнестичний розлад, такий як персистентний амнестичний розлад, спричинений уживанням речовин.

Як уже згадувалося в даному документі вище, термін "лікування" необов'язково означає повне усунення всіх симптомів, а може стосуватися також симптоматичного лікування будь-якого зі згаданих вище розладів. Зокрема, симптоми, які можна лікувати, включають без обмеження погіршення пам'яті, зокрема, під час деменції або під час значного депресивного розладу, вікове зниження когнітивних здібностей, помірні когнітивні порушення та симптоми депресії.

Серед згаданих вище розладів особливо важливе значення має лікування деменції, значного депресивного розладу, депресії, терапевтично резистентної депресії, синдрому дефіциту уваги/гіперактивності, а також шизофренії, зокрема, у пацієнтів, стабілізація стану яких досягається за рахунок антипсихотичних засобів.

Четверте видання "Посібника з діагностики та статистики психічних розладів" (DSM-IV) Американської психіатричної асоціації забезпечує засоби діагностики для ідентифікації розладів, описаних у даному документі. Фахівець у даній галузі візьме до уваги, що для неврологічних і психічних розладів, описаних у даному документі, існують альтернативні системи номенклатури, нозологічні підходи та системи класифікації і що вони видозмінюються разом із прогресом у галузі медицини та науковим прогресом.

Фахівцю в даній галузі добре відомі альтернативні системи номенклатури, нозологічні підходи та системи класифікації для захворювань або станів, згадуваних у даному документі. Наприклад, в "American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013" (DSM-5™) застосовуються такі терміни, як депресивні розлади, зокрема значний депресивний розлад, стійкий депресивний розлад (дистимія), депресивний розлад, спричинений уживанням речовин/лікарських препаратів; нейрокогнітивні розлади (NCD) (як тяжкі, так і легкі), зокрема нейрокогнітивні розлади, зумовлені хворобою Альцгеймера, судинний NCD (такий як судинний NCD, який проявляється у вигляді множинних інфарктів), NCD, зумовлений HIV-інфекцією, NCD, зумовлений травматичним пошкодженням головного мозку (TBI), NCD, зумовлений хворобою Паркінсона, NCD, зумовлений хворобою Хантінгтона, лобно-скроневий NCD, NCD, зумовлений пріоновою хворобою, та NCD, спричинений уживанням речовин/лікарських препаратів; порушення нервово-психічного розвитку, зокрема інтелектуальне порушення, специфічне порушення здатності до навчання, порушення нервово-психічного розвитку рухових функцій, комунікативний розлад і синдром дефіциту уваги/гіперактивності (ADHD); розлади, пов'язані зі вживанням речовин, та адиктивні розлади, зокрема розлад, пов'язаний зі вживанням алкоголю, розлад, пов'язаний зі вживанням амфетаміну, розлад, пов'язаний зі вживанням канабіноїдів, розлад, пов'язаний зі вживанням кокаїну, розлад, пов'язаний зі вживанням інших галюциногенних речовин, розлад, пов'язаний зі вживанням тютюну, розлад, пов'язаний зі

вживанням опіоїдів, і розлад, пов'язаний зі вживанням фенциклідину; розлади шизофренічного спектра та інші психотичні розлади, зокрема шизофренія, шизофреноформний розлад, шизоафективний розлад, маревний розлад, короткочасний психотичний розлад, психотичний розлад, спричинений вживанням речовин/лікарських препаратів; розлади із соматичними симптомами; гіперсомнолентний розлад і циклотимічний розлад (який згідно з DSM-5™ потрапляє в категорію біполярних і споріднених із ними розладів). Такі терміни можуть застосовуватися фахівцем у даній галузі як альтернативна номенклатура для деяких захворювань або станів, які згадуються в даному документі. Додаткове порушення нервово-психічного розвитку включає розлад аутистичного спектра (ASD), який згідно з DSM-5™ охоплює розлади, раніше відомі під термінами ранній дитячий аутизм, дитячий аутизм, синдром аутизму Каннера, високофункціональний аутизм, атиповий аутизм, первазивний розлад розвитку без додаткових уточнень, дезінтегративний розлад дитячого віку та синдром Аспергера. Зокрема, розлад являє собою аутизм. Специфікатори, пов'язані з ASD, включають ті, де в індивідуума наявне спадкове захворювання, таке як синдром Ретта або синдром ламкої Х-хромосоми.

Таким чином, даний винахід стосується також сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, для застосування в лікуванні будь-якого зі згаданих вище в даному документі захворювань.

Даний винахід стосується також сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, для застосування в лікуванні будь-якого зі згаданих вище в даному документі захворювань.

Даний винахід стосується також сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, для лікування або попередження, зокрема для лікування, будь-якого зі згаданих вище в даному документі захворювань.

Даний винахід стосується також застосування сполуки загальної формули (I), або її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, для виробництва лікарського препарату для лікування або попередження будь-якого зі згаданих вище в даному документі хворобливих станів.

Сполуки за даним винаходом можна вводити ссавцям, переважно людям, для лікування або попередження будь-якого зі згаданих вище в даному документі захворювань.

Завдяки корисності сполук формули (I) забезпечується спосіб лікування теплокровних тварин, у тому числі людей, які страждають на будь-яке зі згаданих вище в даному документі захворювань, і спосіб попередження у теплокровних тварин, у тому числі у людей, будь-якого зі згаданих вище в даному документі захворювань.

Указані способи включають введення, тобто системне або місцеве введення, переважно пероральне введення, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I), її стереоізомерної форми, або її N-оксиду, або її фармацевтично прийнятної солі або сольвату, зокрема сполуки формули (I), або її стереоізомерної форми, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвату, теплокровним тваринам, у тому числі людям.

Таким чином, даний винахід стосується також способу попередження та/або лікування будь-якого зі згаданих вище в даному документі захворювань, який включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом.

Фахівцю в даній галузі буде зрозуміло, що терапевтично ефективною кількістю NAM за даним винаходом є кількість, достатня для модулювання активності mGluR2, і що дана кількість варіює, крім того, залежно від типу захворювання, концентрації сполуки в терапевтичному складі та стану пацієнта. Як правило, кількість NAM, що підлягає введенню як терапевтичний засіб для лікування захворювань, за яких модулювання mGluR2 є доцільним, таких як розлади, описані в даному документі, буде визначатися в кожному конкретному випадку особистим лікарем.

Як правило, придатною дозою є доза, яка дає в результаті концентрацію NAM у ділянці, яка оброблюється, у діапазоні від 0,5 нМ до 200 мкМ і в більш типовому випадку від 5 нМ до 50 мкМ. Для досягнення таких лікувальних концентрацій пацієнту, який потребує лікування, імовірно будуть вводити ефективну терапевтичну добову кількість, яка становить від приблизно 0,01

мг/кг до приблизно 50 мг/кг ваги тіла, переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 25 мг/кг ваги тіла, більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 10 мг/кг ваги тіла, більш переважно від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 2,5 мг/кг ваги тіла, ще більш переважно від приблизно 0,05 мг/кг до приблизно 1 мг/кг ваги тіла, більш переважно від приблизно 0,1 до приблизно 0,5 мг/кг ваги тіла. Кількість сполуки згідно з даним винаходом, яка також називається в даному документі активним інгредієнтом, яка потрібна для досягнення терапевтичного ефекту, буде, звісно, змінюватися в кожному конкретному випадку, змінюватися залежно від певної сполуки, шляху введення, віку і стану пацієнта, який одержує лікування, і конкретного розладу або захворювання, лікування якого здійснюють. Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнта в режимі від одного до чотирьох разів на добу. У таких способах лікування сполуки згідно з даним винаходом переважно складають перед введенням. Як описано в даному документі нижче, придатні фармацевтичні складки одержують за допомогою відомих процедур із застосуванням широко відомих і загальнодоступних інгредієнтів.

Сполуки за даним винаходом можна застосовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами в лікуванні, попередженні, контролі, зменшенні інтенсивності проявів або зниженні ризику розвитку захворювань або станів, за яких сполуки формули (I) або інші лікарські засоби можуть бути корисними, якщо комбінація лікарських засобів разом є більш безпечною або більш ефективною, ніж кожен із лікарських засобів окремо. Приклади таких комбінацій включають сполуки згідно з даним винаходом у комбінації з антипсихотичним(антипсихотичними) засобом(засобами), антагоністами NMDA-рецепторів (наприклад, мемантином), антагоністами NR2B, інгібіторами ацетилхолінестерази (наприклад, донепезилом, галантаміном, фізостигміном та ривастигміном) та/або антидепресантами з групи інгібіторів зворотного захоплення нейромедіаторів. Конкретні комбінації включають сполуки за даним винаходом у комбінації з антипсихотичними засобами або сполуки за даним винаходом у комбінації з мемантином та/або антагоністами NR2B.

ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

У даному винаході передбачають також композиції для попередження або лікування захворювань, за яких модулювання рецептора mGluR2 є доцільним, таких як розлади, описані в даному документі. Хоча активний інгредієнт можна вводити окремо, переважно, щоб він був представлений у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно, даний винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка містить фармацевтично прийнятний носій або розріджувач та терапевтично ефективну кількість сполуки згідно з даним винаходом, зокрема сполуки формули (I), її N-оксиду, фармацевтично прийнятної солі, її сольвату або її стереохімічно ізомерної форми, конкретніше сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі, її сольвату або її стереохімічно ізомерної форми як активний інгредієнт. Носій або розріджувач повинен бути "прийнятним" у тому сенсі, що він повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами композиції і не бути шкідливим для пацієнтів, які її одержують.

Сполуки згідно з даним винаходом, зокрема сполуки формули (I), їхні N-оксиди, їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні сольвати та стереохімічно ізомерні форми, конкретніше сполуки формули (I), їхні фармацевтично прийнятні солі, їхні сольвати та стереохімічно ізомерні форми, або будь-яка їхня підгрупа або комбінація можуть бути складені в різні лікарські форми для цілей введення. Як придатні композиції можуть бути згадані усі композиції, які зазвичай застосовуються для системного введення лікарських засобів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна одержувати будь-якими способами, добре відомими в галузі фармації, наприклад за допомогою таких способів, як описані в Gennaro et al. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, див. особливо Part 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Для одержання фармацевтичних композицій за даним винаходом терапевтично ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у формі солі, як активний інгредієнт об'єднують в однорідну суміш із фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем, при цьому носій або розріджувач можуть набувати велику кількість різноманітних форм залежно від форми препарату, необхідного для введення. Дані фармацевтичні композиції доцільно одержувати у вигляді одиничної лікарської форми, придатної, зокрема, для перорального, місцевого, ректального або черезшкірного введення, введення шляхом парентеральної ін'єкції або шляхом інгаляції. Наприклад, під час одержання композицій у лікарській формі для перорального введення можна застосовувати будь-яке зі звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколі, олії, спирти тощо, у випадку рідких препаратів для перорального введення, таких як, наприклад, суспензії, сиропи, еліксири, емульсії та розчини; або тверді носії, такі як, наприклад, крохмалі, цукри, каолін, розріджувачі, змащувальні засоби, зв'язувальні речовини, розпушувачі

тощо, у випадку порошків, пігулок, капсул і таблеток. Завдяки простоті введення пероральне введення є переважним, а таблетки та капсули являють собою найбільш переважні одиничні лікарські форми для перорального введення, у випадку яких очевидно використовуються тверді фармацевтичні носії. У випадку композицій для парентерального введення носій буде, як правило, щонайменше значною мірою містити стерильну воду, хоча для поліпшення розчинності можуть бути включені й інші інгредієнти, наприклад поверхнево-активні речовини. Наприклад, можна одержувати розчини для ін'єкцій, в яких носій містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину та розчину глюкози. Також можна одержувати суспензії для ін'єкцій, у випадку яких можуть застосовуватися придатні рідкі носії, суспендувальні засоби тощо. Також включені препарати у твердій формі, які призначені для перетворення, безпосередньо перед застосуванням, на препарати в рідкій формі. У композиціях, придатних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає в себе засіб, який підвищує проникність, та/або придатний змочувальний засіб, необов'язково в комбінації з придатними добавками будь-якої природи в мінімальних пропорціях, при цьому добавки не чинять значної шкідливої дії на шкіру. Указані добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або можуть бути корисними під час одержання необхідних композицій. Дані композиції можна вводити різними шляхами, наприклад, у формі трансдермального пластиру, шляхом точкового нанесення, у формі мазі.

Особливо переважним є складання згаданих вище фармацевтичних композицій у вигляді одиничної лікарської форми для простоти введення та рівномірності дозування. Одинична лікарська форма, як застосовується в даному документі, стосується фізично окремих одиниць, придатних як одиничні дози, при цьому кожна одиниця містить попередньо задану кількість активного інгредієнта, розраховану для одержання необхідного терапевтичного ефекту, у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних лікарських форм є таблетки (у тому числі подільні таблетки або таблетки, вкриті оболонкою), капсули, пігулки, пакетики з порошком, облатки, супозиторії, розчини або суспензії для ін'єкцій тощо, чайні ложки з верхом, столові ложки з верхом, а також їхні окремі множини.

Оскільки сполуки згідно з даним винаходом є сполуками, які вводяться перорально, то фармацевтичні композиції, які містять указані сполуки для перорального введення, є особливо переважними.

Для підвищення розчинності та/або стабільності сполук формули (I) у фармацевтичних композиціях може бути переважним використання α -, β - або γ -циклодекстринів або їхніх похідних, зокрема заміщених гідроксиалкілом циклодекстринів, наприклад 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрину або сульфобутил- β -циклодекстрину. Співрозчинники, такі як спирти, також можуть поліпшувати розчинність та/або стабільність сполук згідно з даним винаходом у фармацевтичних композиціях.

Точне дозування та частота введення-залежать від конкретної застосовуваної сполуки формули (I), конкретного стану, лікування якого здійснюють, тяжкості стану, лікування якого здійснюють, віку, ваги, статі, ступеня розладу та загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від іншого медикаментозного лікування, яке індивідуум може одержувати, що добре відомо фахівцям у даній галузі. До того ж очевидно, що вказану ефективну добову кількість можна зменшувати або збільшувати залежно від реакції суб'єкта, який піддається лікуванню, та/або залежно від оцінки лікаря, що призначає сполуки за даним винаходом.

Залежно від способу введення фармацевтична композиція буде містити від 0,05 % до 99 % за вагою, переважно від 0,1 % до 70 % за вагою, більш переважно від 0,1 % до 50 % за вагою активного інгредієнта та від 1 % до 99,95 % за вагою, переважно від 30 % до 99,9 % за вагою, більш переважно від 50 % до 99,9 % за вагою фармацевтично прийнятного носія, при цьому всі значення процентного вмісту наводяться із розрахунку на загальну вагу композиції.

Кількість сполуки формули (I), яку можна об'єднувати з матеріалом носія для одержання лікарської форми з однократним дозуванням, буде варіювати залежно від захворювання, лікування якого здійснюють, виду ссавця та конкретного способу введення. Однак як загальна вказівка придатні стандартні дози сполук за даним винаходом можуть, наприклад, переважно містити від 0,1 мг до приблизно 1000 мг активної сполуки. Переважна стандартна доза становить від 1 мг до приблизно 500 мг. Більш переважна стандартна доза становить від 1 мг до приблизно 300 мг. Ще більш переважна стандартна доза становить від 1 мг до приблизно 100 мг. Такі стандартні дози можна вводити більш ніж один раз на добу, наприклад 2, 3, 4, 5 або 6 разів на добу, але переважно 1 або 2 рази на добу з тим, щоб загальне дозування для дорослої людини вагою 70 кг перебувало в діапазоні від 0,001 до приблизно 15 мг на кг ваги суб'єкта із розрахунку на одне введення. Переважне дозування становить від 0,01 до приблизно 1,5 мг на кг ваги суб'єкта із розрахунку на одне введення, і така терапія може продовжуватися

протягом декількох тижнів або місяців, а в деяких випадках протягом декількох років. Однак слід розуміти, що певний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від низки чинників, у тому числі від активності певної використовуваної сполуки; віку, ваги тіла, загального стану здоров'я, статі та режиму харчування індивідуума, який піддається лікуванню; часу та шляху введення; швидкості виведення; інших лікарських засобів, які були введені раніше; та тяжкості конкретного захворювання, яке піддається терапії, що добре зрозуміло фахівцям у даній галузі.

Типове дозування може являти собою одну таблетку на від 1 мг до приблизно 100 мг або від 1 мг до приблизно 300 мг, яку вживають один раз на добу або декілька разів на добу, або одну капсулу або таблетку пролонгованої дії, яку вживають один раз на добу та яка містить активний інгредієнт у пропорційно вищому вмісті. Ефекту пролонгованої дії можна досягти за допомогою матеріалів капсули, які розчиняються за різних значень рН, за допомогою капсул із повільним вивільненням під осмотичним тиском або за допомогою будь-яких інших відомих засобів, що забезпечують контрольоване вивільнення.

У деяких випадках може знадобитися застосування дозувань поза цими діапазонами, що буде очевидно фахівцям у даній галузі. Крім того, слід відзначити, що клініцист або особистий лікар будуть знати, як і коли починати, переривати, коригувати або закінчувати терапію відповідно до реакції окремого пацієнта.

Як уже відзначалося вище, даний винахід стосується також фармацевтичної композиції, яка містить сполуки згідно з даним винаходом та один або декілька інших лікарських засобів, для застосування як лікарського препарату або для застосування в лікуванні, попередженні, контролі, зменшенні інтенсивності проявів або зниженні ризику розвитку захворювань або станів, щодо яких сполуки формули (I) або інші лікарські засоби можуть бути корисними. Також передбачається застосування такої композиції для виробництва лікарського препарату, а також застосування такої композиції для виробництва лікарського препарату для лікування, попередження, контролю, зменшення інтенсивності проявів або зниження ризику розвитку захворювань або станів, щодо яких сполуки формули (I) або інші лікарські засоби можуть бути корисними. Даний винахід стосується також комбінації сполуки згідно з даним винаходом і додаткового лікарського засобу, вибраного з групи антипсихотичних засобів; антагоністів NMDA-рецепторів (наприклад, мемантину); антагоністів NR2B; інгібіторів ацетилхолінестерази (наприклад, донепезилу, галантаміну, фізостигміну та ривастигміну) та/або антидепресантів із групи інгібіторів зворотного захоплення нейромедіаторів. Зокрема, даний винахід стосується також комбінації сполуки згідно з даним винаходом та антипсихотичного(антипсихотичних) засобу(засобів) або комбінації сполуки згідно з даним винаходом і мемантину та/або антагоніста NR2B. Даний винахід стосується також такої комбінації для застосування як медикамент. Даний винахід стосується також продукту, який містить (а) сполуку згідно з даним винаходом, її N-оксид, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, зокрема її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват, і (b) додатковий компонент, вибраний із антипсихотичних засобів, антагоністів NMDA-рецепторів (наприклад, мемантину), антагоністів NR2B, інгібіторів ацетилхолінестерази та/або антидепресанту(антидепресантів) із групи інгібіторів зворотного захоплення нейромедіаторів, як комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні або попередженні стану у ссавця, у тому числі у людини, лікування або попередження якого залежить від нейромодуляторного ефекту алостеричних модуляторів mGluR2, зокрема негативних алостеричних модуляторів mGluR2, або полегшується ним. Конкретніше додатковий компонент (b) вибраний із антипсихотичного(антипсихотичних) засобу(засобів) або мемантину та/або антагоніста NR2B. Різні лікарські засоби в такій комбінації або продукті можуть бути об'єднані в одному препараті разом із фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, або кожен із них може бути присутній в окремому препараті разом із фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

Наступні приклади призначені для ілюстрації, а не для обмеження обсягу даного винаходу.

ХІМІЯ

Деякі способи одержання сполук за даним винаходом проілюстровані в наступних прикладах. Якщо не вказано інше, усі вихідні матеріали одержували від приватних постачальників і застосовували без додаткового очищення.

Надалі в даному документі "ВЕН" означає місточковий гібрид етилсилоксан/діоксид кремнію; "Вос" або "ВОС" означає трет-бутилоксикарбоніл; "СІ" означає хімічну іонізацію; "СШ" означає гібрид із зарядженою поверхнею; "DAD" означає детектор на діодній матриці; "THF" означає тетрагідрофуран; "Et₃N" означає триетиламін; "DIPE" означає діізопропіловий етер; "DMAP" означає 4-(диметиламіно)піридин, "DMF" означає N,N-диметилформамід; "dppf" означає 1,1'-

біс(дифенілфосфіно)фероцен, "Et₂O" означає діетиловий етер; "EtOAc" означає етилацетат; "EDCl.HCl" означає N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду гідрохлорид, "DCM" означає дихлорметан; "DMSO" означає диметилсульфоксид; "DIPEA" означає діізопропілетиламін, "л" означає літр; "LRMS" означає мас-спектрометрію/спектри з низькою роздільною здатністю; "HATU" означає 2-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію гексафторфосфат; "HBTU" означає O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію гексафторфосфат, "HPLC" означає високоефективну рідинну хроматографію; "HRMS" означає мас-спектрометрію/спектри з високою роздільною здатністю; "мл" означає мілілітр; "MH₄Ac" означає ацетат амонію; "EtOH" означає етанол; "ES" означає електророзпилення; "iPrOH" означає ізопропанол; "iPrNH₂" означає ізопропіламін; "MeOH" означає метанол; "MSD" означає мас-селективний детектор; "PyBOP®" означає (бензотриазол-1-ілокси)трипіролідіно-фосфонію гексафторфосфат та є зареєстрованою торговельною маркою Merck KGaA, "Xantphos" означає 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен, "Pd₂(dba)₃" означає трис(дифенілдіенацетон)дипаладій(0), "екв." означає еквівалент(еквіваленти); "RP" означає обернено-фазовий; "к. т." означає кімнатну температуру; "т. пл." означає температуру плавлення; "хв." означає хвилини; "год." означає годину(години); "с" означає секунду(секунди); "TOF" означає часопролітний; "QTOF" означає квадрупольний часопролітний; "насих." означає насичений; "SFC" означає надкритичну флюїдну хроматографію; "розч." означає розчин; "SQD" означає одиночний квадрупольний детектор; "UPLC" означає недефективну рідинну хроматографію.

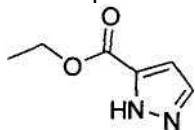
Реакції за допомогою мікрохвильового випромінювання проводили в однорежимному реакторі, мікрохвильовому реакторі Initiator™ Sixty EXP (Biotage AB), або в багаторежимному реакторі MicroSYNTH Labstation (Milestone, Inc.).

Тонкошарову хроматографію (TLC) проводили на пластинках із шаром силікагелю 60 F254 (Merck) із застосуванням чистих для аналізу розчинників. Хроматографію на відкритих колонках здійснювали на силікагелі з розміром пор 60 Å, розміром частинок 230-400 меш (Merck) із застосуванням стандартних методик. Автоматизовану колонкову флеш-хроматографію проводили із застосуванням готових до приєднання картриджів від різних постачальників на силікагелі з частинками неправильної форми (одноразові колонки для нормально-фазової флеш-хроматографії) у різних системах для флеш-хроматографії.

Ядерний магнітний резонанс (ЯМР): для ряду сполук ¹H-ЯМР-спектри реєстрували на спектрометрах Bruker Avance III, на Bruker DPX-400 або Bruker AV-500 зі стандартними послідовностями імпульсів, які експлуатували при 400 МГц і 500 МГц відповідно. Хімічні зсуви (δ) зазначали в частинах на мільйон (ppm) для слабкопольного зсуву від тетраметилсилану (TMS), який застосовували як внутрішній стандарт.

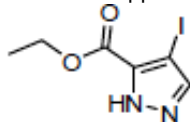
Сtereохімічна конфігурація для сполук була позначена як "R" або "S"; для деяких сполук стереохімічна конфігурація була позначена як "R" або "S", якщо абсолютна стереохімічна конфігурація не визначена, хоча саму сполуку виділили як окремих стереоізомер і вона є енантіомерно чистою.

Синтез проміжних сполук
Проміжна сполука 1 (I-1)
Етил-1H-піразол-5-карбоксилат (I-1)



До розчину 1-Н-піразол-3-карбонової кислоти (1,93 г, 17,22 ммоль) в EtOH (20 мл) додавали сірчану кислоту (10 мл, 187,6 ммоль). Суміш перемішували при 90 °С протягом 15 год. Потім її забезпечували її охолодження до к. т. і розчинники випарювали in vacuo. Залишок виливали у воду і розчин підлужували за допомогою K₂CO₃ й екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSCU), фільтрували і розчинник випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-1 у вигляді твердої речовини білого кольору (2,28 г, чистота 93 %, 94 %), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука 2 (I-2)
Етил-4-йод-1H-піразол-5-карбоксилат (1-2)

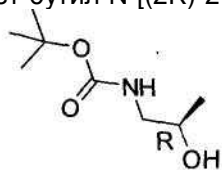


Проміжну сполуку I-1 (100 г, 0,68 моль), N-йодсукцинімід (213,5 г, 0,95 моль) розчиняли в DCM (2 л). Суміш перемішували за к. т. протягом 24 год. Суміш обробляли насич. розч Na₂S₂O₃

та насич. розч. Na_2CO_3 та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували і розчинник випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-2 у вигляді твердої речовини білого кольору (160 г, 85 %).

Проміжна сполука 3 (I-3)

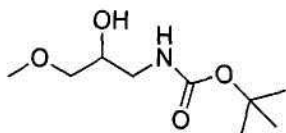
5 Трет-бутил-N-[(2R)-2-гідроксипропіл]карбамат(I-3)



До перемішаного розчину (R)-(-)-1-аміно-2-пропанолу в DCM (50 мл) при 0 °С в атмосфері азоту додавали ди-трет-бутилдикарбонат (58,1 г, 266,3 ммоль) у DCM (50 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 2 год. Суміш розводили охолодженою водою та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-3 у вигляді безбарвного масла (47 г, кількісний вихід). Продукт застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука 4 (I-4)

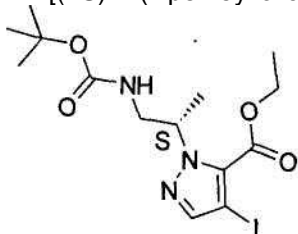
15 Трет-бутил-N-(2-гідрокси-3-метоксипропіл)карбамат (I-4)



Проміжну сполуку I-4 синтезували згідно з підходом, аналогічним описаному для I-3. Починаючи з 1-аміно-3-метокси-2-пропанолу (2,3 г, 21,9 ммоль) та вводячи стадію очищення (колонкова флеш-хроматографія (діоксид кремнію; MeOH в DCM від 0/100 до 5/95)), одержували I-4 (3,1 г, 69 %).

Проміжна сполука 5 (I-5)

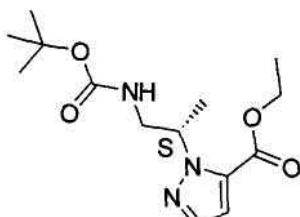
Етил-2-[(1S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-метилетил]-4-йодпіразол-3-карбоксилат (I-5)



До перемішаного розчину проміжної сполуки I-2 (3 г, 11,28 ммоль), проміжної сполуки I-3 (4,44 г, 22,55 ммоль) та трифенілфосфіну (5,32 г, 20,3 ммоль) у THF (56 мл) в атмосфері азоту додавали ди- трет-бутилазодикарбоксилат (4,67 г, 20,3 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 5 год. Розчинник випарювали in vacuo і неочищений продукт розтирали з DIPE. Тверду речовину відфільтровували і фільтрат випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у гептані від 0/100 до 30/70). Необхідні фракції збирали і розчинники випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-5 у вигляді безбарвного масла (4,9 г, чистота 91 %, 93 %).

Проміжна сполука 6 (I-6)

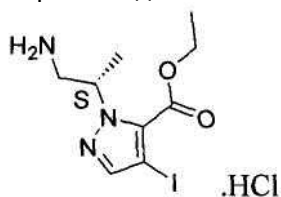
Етил-2-[(1S)-2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1-метилетил]піразол-3-карбоксилат (I-6)



Проміжну сполуку I-6 синтезували згідно з підходом, аналогічним описаному для проміжної сполуки I-5. Починаючи з проміжної сполуки I-1 (25,82 г, 184,25 ммоль) та проміжної сполуки I-3 (47,16 г, 239,5 ммоль), одержували проміжну сполуку I-6 у вигляді масла жовтого кольору (123 г, кількісний вихід), яке застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука 7 (I-7)

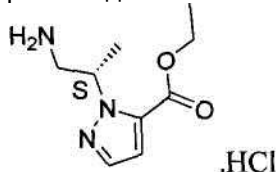
Хлористоводнева сіль етил-2-[(1S)-2-аміно-1-метилетил]-4-йодпіразол-3-карбоксилату (I-7)



- 5 До розчину проміжної сполуки I-5 (4,2 г, 9,63 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл) додавали 4 М розчин HCl в 1,4-діоксані (10 мл, 40 ммоль). Суміш перемішували при 80 °C протягом 2 год. Розчинник випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-7 (3,5 г, 97 %).

Проміжна сполука 8 (I-8)

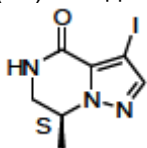
Хлористоводнева сіль етил-2-[(1S)-2-аміно-1-метилетил]піразол-3-карбоксилату (I-8)



- 10 Проміжну сполуку I-8 синтезували згідно з підходом, аналогічним описаному для проміжної сполуки I-7. Починаючи з проміжної сполуки I-6 (54,79 г, 184,25 ммоль) та 4 М розчину HCl в 1,4-діоксані (415 мл, 1,66 моль), одержували проміжну сполуку I-8 у вигляді твердої речовини білого кольору (32,5 г, чистота 82 %, 75 %), яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

- 15 Проміжна сполука 9 (I-9)

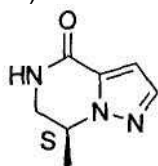
(7S)-3-йод-7-метил-6,7-дигідро-5H-піразоло[1,5-a]піразин-4-он(I-9)



- 20 Проміжну сполуку I-7 у вигляді солі HCl (180 г, 350,4 ммоль) розчиняли в насич. розч. NaHCO₃ (2 л). Суміш перемішували за к. т. протягом 12 год. Суміш розводили водою та екстрагували за допомогою DCM. Органічні шари відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випарювали in vacuo. Потім залишок промивали трет-бутилметилмовим етером з одержанням проміжної сполуки I-9 (92 г, 90 %).

Проміжна сполука 10 (I-10)

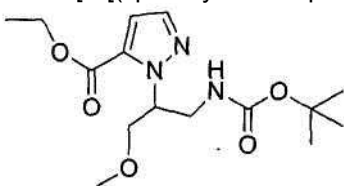
(7S)-7-метил-6,7-дигідро-5H-піразоло[1,5-a]піразин-4-он (I-10)



- 25 Проміжну сполуку I-10 синтезували згідно з підходом, аналогічним описаному для проміжної сполуки I-9. Починаючи з проміжної сполуки I-8 (32,5 г, 139,1 ммоль), одержували проміжну сполуку I-10 у вигляді твердої речовини (14,8 г, 70 %).

Проміжна сполука 11 (I-11)

- 30 Етил-2-[1-[(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-2-метоксиетил]піразол-3-карбоксилат (I-11)

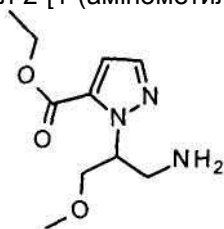


- 35 До перемішаного розчину I-1 (1,78 г, 12,671 ммоль), проміжної сполуки I-4 (3,12 г, 15,21 ммоль) та трифенілфосфіну (8,31 г, 31,68 ммоль) у THF (80 мл) в атмосфері азоту при 0 °C додавали ди-трет-бутилазодикарбоксилат (7,30 г, 31,68 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Розчинник випарювали і залишок обробляли за допомогою DIPE, тверду речовину відфільтровували і фільтрат випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за

допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у гептані від 0/100 до 50/50). Необхідні фракції збирали і розчинники випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-11 (4 г, 9.6 %).

Проміжна сполука 12 (I-12)

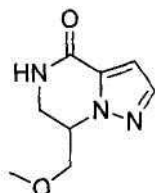
5 Етил-2-[1-(амінометил)-2-метоксиетил]піразол-3-карбоксилат (I-12)



До розчину I-11 (4 г, 12,22 ммоль) до MeCN (55,3 мл) додавали HCl (4 М у діоксані, 15,3 мл, 61,1 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Суміш випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-12 (2,77 г), яку застосовували на наступній стадії без будь-якого додаткового очищення.

10

Проміжна сполука 13 (I-13) 7-(Метоксиметил)-6,7-дигідро-5Н-піразоло[1,5-а]піразин-4-он(I-13)

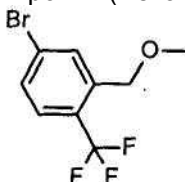


До розчину проміжної сполуки I-12 (2,77 г, 12,189 ммоль) у MeOH (14,205 мл) додавали NaHCO₃ (насич. водн. розч., 40 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 16 год. Суміш розводили водою та екстрагували за допомогою DCM, EtOAc і THF/EtOAc 1:1. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-13 (1,92 г), яку застосовували без будь-якого додаткового очищення.

15

Проміжна сполука 14 (I-14)

4-Бром-2-(метоксиметил)-1-(трифторметил)бензол (I-14)



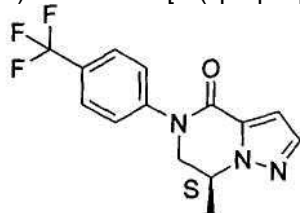
До розчину 5-бром-2-(трифторметил)-бензолметанолу (1,96 г, 7,666 ммоль) у THF (30,6 мл) при 0 °C додавали NaH (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 368 мг, 9,20 ммоль) і суміш перемішували протягом 10 хв. при 0 °C. Потім додавали метилйодид (573 мкл, 9,2799 ммоль) і суміш перемішували при к. т. протягом 1 год. Потім додавали додаткову кількість метилйодиду (95 мкл, 1,5 ммоль) і суміш перемішували протягом 2 год. Суміш гасили за допомогою води та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насич. розч. NaCl, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-14 (2,06 г), яку застосовували без будь-якого додаткового очищення.

25

30

Проміжна сполука 15 (I-15)

(7S)-7-метил-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4-он (I-15)

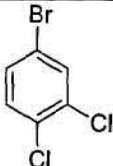
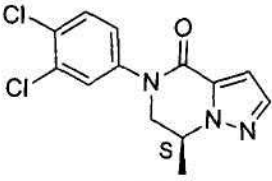
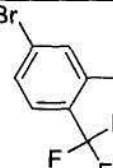
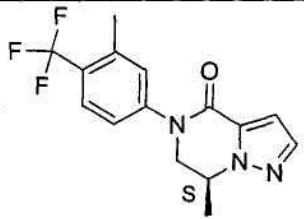
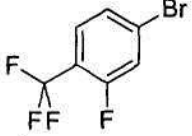
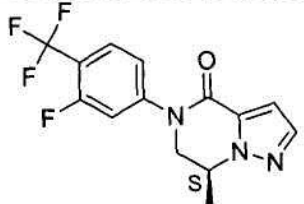

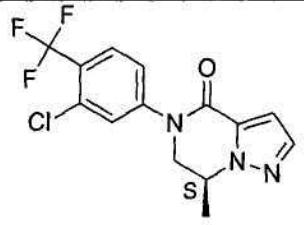
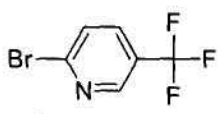
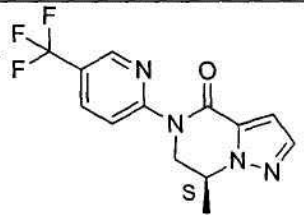
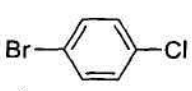
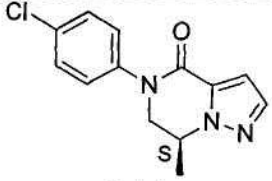


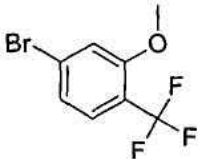
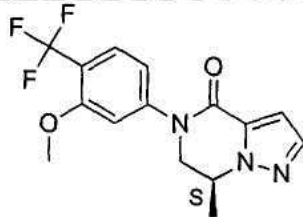
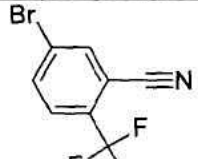
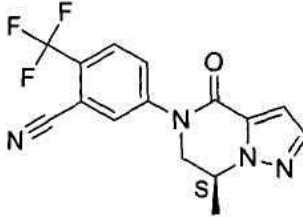
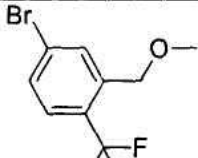
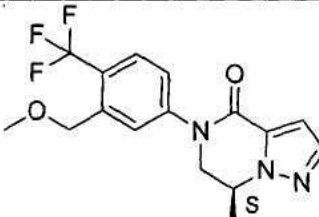
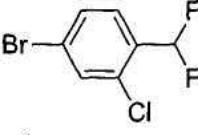
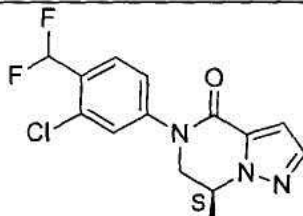
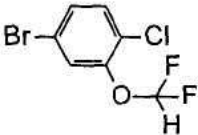

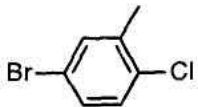
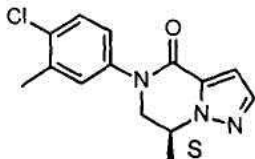
Суміш проміжної сполуки I-14 (5 г, 33,01 ммоль), йодиду міді (I) (3,78 г, 19,85 ммоль) та K₂CO₃ (9,14 г, 66,15 ммоль) у толуолі (150 мл) продували азотом протягом декількох хвилин. Потім додавали 4-бромбензотрифторид (9,3 мл, 66,1 ммоль) і N,N'-диметилетилендіамін (2,1 мл, 19,8 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту при к. т. протягом 10 хв., а потім


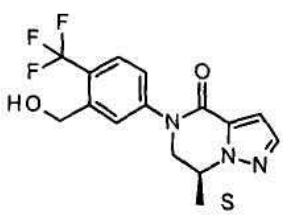
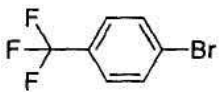
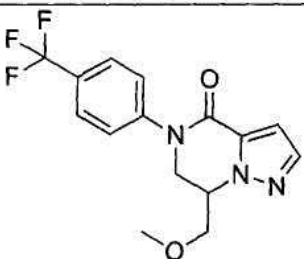
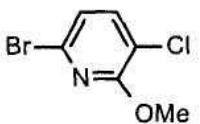
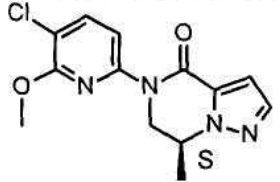
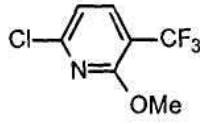
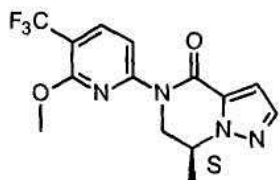
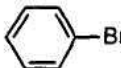
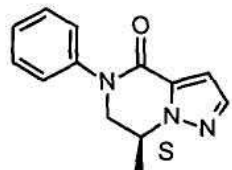

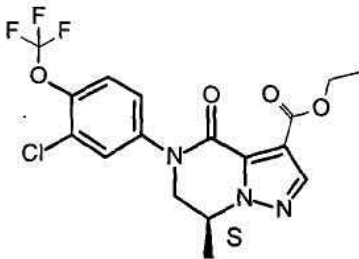
35

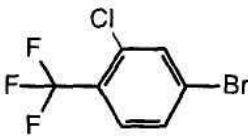
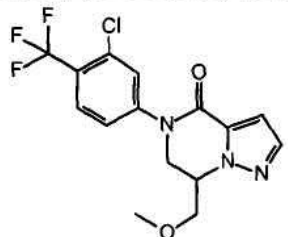
перемішували при 100 °С протягом 16 год. Потім додавали DMF (20 мл) та суміш перемішували при 100 °С протягом 8 год. Потім додавали воду, конц. розч. аміаку та DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випарювали *in vacuo*. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 0/100 до 50/50). Необхідні фракції збирали та розчинники випарювали *in vacuo* з одержанням проміжної сполуки I-15 у вигляді масла блідо-жовтого кольору (9,6 г, 98 %).

Згідно з процедурою, аналогічною описаній для проміжної сполуки I-15, синтезували наступні проміжні сполуки.

Вихідний матеріал	Реагент	Проміжний продукт
I-10	 (розчинник: толуол/DMF)	 I-16
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-17
I-10	 (розчинник: толуол/DMF)	 I-18
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-19
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-20 (*)
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-21

Вихідний матеріал	Реагент	Проміжний продукт
I-10	 (розчинник: толуол/DMF)	 I-22 (**)
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-23
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-24
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-25
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-26
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-27

Вихідний матеріал	Реагент	Проміжний продукт
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-28
I-13	 (розчинник: толуол)	 I-29
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-30
I-10	 (розчинник: толуол)	 I-31
I-10	 (розчинник: толуол/DMF)	 I-32
I-56		 I-94

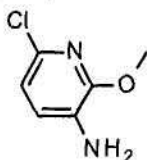
Вихідний матеріал	Реагент	Проміжний продукт
I-13	 (розчинник: толуол)	 I-98

(*) Проміжну сполуку I-20 також одержували згідно з процедурою, описаною нижче для 1-34, із застосуванням 2-хлор-5-(трифторметил)піридину як реагенту.

(**) Проміжну сполуку I-22 також одержували згідно з процедурою, описаною нижче для I-34.

Проміжна сполука 33 (I-33)

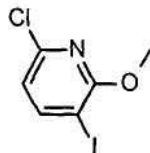
6-Хлор-2-метоксипіридин-3-амін (I-33)



До перемішаного розчину 3-аміно-2,6-дихлорпіридину (3 г, 18,4 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали метоксид натрію (25 ваг. % в MeOH, 3,7 мл, 64,8 ммоль). Суміш перемішували при 140 °C протягом 20 хв. під впливом мікрохвильового випромінювання. Суміш обробляли насич. розч. NH₄Cl і водою та перемішували протягом 30 хв. Потім суміш екстрагували за допомогою Et₂O, промивали сольовим розчином, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-33 (3,09 г, кількісний вихід) у вигляді твердої речовини коричневого кольору, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Проміжна сполука 34 (I-34)

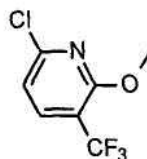
6-Хлор-3-йод-2-метоксипіридин (I-34)



До суспензії йодиду міді (I) (7,86 г, 41,3 ммоль) та w-реп-бутилнітриту (48 мл, 41,3 ммоль) у MeCN (600 мл) повільно додавали проміжну сполуку I-33 в MeCN (600 мл) при 0 °C протягом 5 хв. Суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Потім її перемішували при 65 °C протягом 1 год. Неочищений продукт фільтрували через целіт. Суміш розводили водою та екстрагували за допомогою Et₂O. Органічну фазу відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-34 (7,96 г, 71 %) у вигляді масла коричневого кольору, яке застосовували на наступній стадії реакції без будь-якого додаткового очищення.

Проміжна сполука 35 (I-35)

6-Хлор-2-метокси-3-(трифторметил)піридин (I-35)

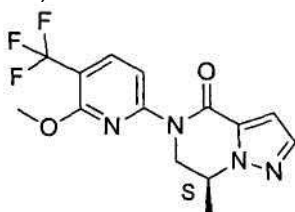


До перемішаної суспензії проміжної сполуки I-34 (7,96 г, 29,53 ммоль) і метилфторсульфонілдіфторацетату (8,6 мл, 67,9 ммоль) у DMF (60 мл) додавали йодид міді (I) (8,44 г, 44,3 ммоль).

Суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Неочищений продукт фільтрували через целіт. Суміш розводили за допомогою Et₂O та екстрагували насич. розч. NH₄Cl. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники концентрували in vacuo обережно (без нагрівання) з одержанням проміжної сполуки I-35 (8,92 г, чистота 55 %, 78 %).

Проміжна сполука 36 (I-36)

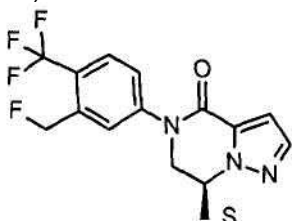
(7S)-5-[6-метокси-5-(трифторметил)-2-піридил]-7-метил-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-4-он (I-36)



До перемішаної суспензії проміжної сполуки I-10 (5,74 г, 37,98 ммоль), проміжної сполуки I-35 (14,88 г, 37,98 ммоль), Xantphos (4,40 г, 7,60 ммоль), Cs₂CO₃ (24,75 г, 75,958 ммоль) у 1,4-діоксані (140 мл) у запаяній пробірці та в атмосфері азоту додавали Pd(PPh₃)₄ (4,39 г, 3,798 ммоль). Суміш перемішували при 100 °C протягом 16 год. Суміш фільтрували через прокладку з діатомової землі та промивали за допомогою DCM. Органічний шар випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 0/100 до 50/50). Необхідні фракції збирали, концентрували in vacuo. Потім одержаний продукт знову очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію, EtOAc в DCM від 0/100 до 20/80). Необхідні фракції збирали, концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-36 (5,52 г, 44 %) у вигляді масла коричневого кольору, яке тверднуло під час відстоювання за к. т.

Проміжна сполука 37 (I-37)

(7S)-5-[3-(фторметил)-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-4-он (I-37)



До перемішаного розчину проміжної сполуки I-28 (1,71 г, 5,26 ммоль) у DCM (30 мл) при 0 °C та в атмосфері азоту додавали трифторид біс(2-метоксиетил)аміносірки (4,85 мл, 26,33 ммоль). Забезпечували нагрівання суміші до к. т. і перемішували за к. т. протягом 17 год. Потім її обробляли насич. розч. NaHCO₃ при 0 °C та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 0/100 до 30/70). Необхідні фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-37 (1,1 г, 64 %) у вигляді безбарвного масла, яке тверднуло під час відстоювання за к. т.

Проміжна сполука 38 (I-38)

3-Йод-7S-метил-5-(4-трифторметилфеніл)-6,7-дигідро-5H-піразоло [1,5-a]піразин-4-он (I-38)

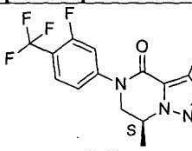
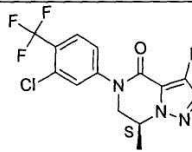
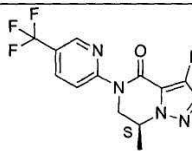
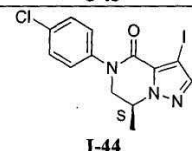
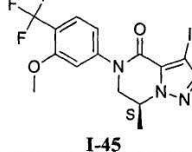
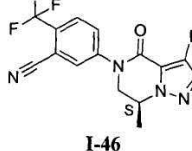


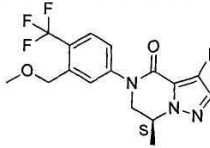
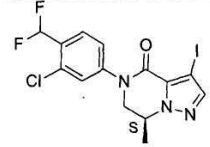
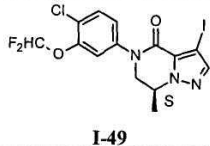
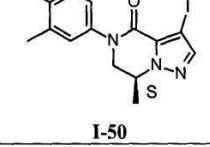
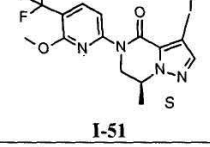
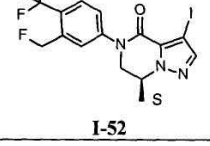
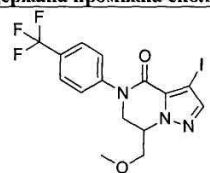
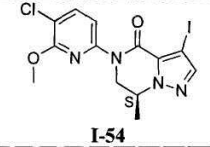
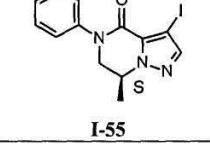
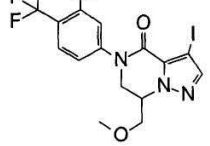
До розчину проміжної сполуки I-15 (19,2 г, 65,0 ммоль) та нітрату амонію-церію (IV) (24,95 г, 45,5 ммоль) у MeCN (350 мл) додавали йод (11,55 г, 45,5 ммоль). Суміш перемішували при 70 °C протягом 1 год. Потім суміш розводили за допомогою EtOAc і промивали насич. розч.

5 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ та сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випарювали in vacuo. Залишок осаджували за допомогою DIPE та після цього очищали за допомогою хроматографії на коротких колонках (діоксид кремнію, DCM), а потім за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; DCM у гептані від 50/50 до 100/0). Необхідні фракції збирали і розчинники випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-38 у вигляді твердої речовини (24,8 г, 90 %).

Згідно з процедурою, аналогічною описаній для проміжної сполуки I-38, синтезували наступні проміжні сполуки.

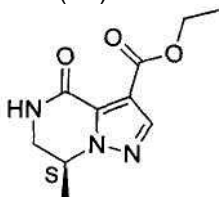
Вихідний матеріал	Одержана проміжна сполука
I-16	 <p>I-39</p>
I-17	 <p>I-40</p>

Вихідний матеріал	Одержана проміжна сполука
I-18	 <p>I-41</p>
I-19	 <p>I-42</p>
I-20	 <p>I-43</p>
I-21	 <p>I-44</p>
I-22	 <p>I-45</p>
I-23	 <p>I-46</p>

Вихідний матеріал	Одержана проміжна сполука
I-24	 I-47
I-25	 I-48
I-26	 I-49
I-27	 I-50
I-31	 I-51
I-37	 I-52
Вихідний матеріал	Одержана проміжна сполука
I-29	 I-53
I-30	 I-54
I-32	 I-55
I-98	 I-99

Проміжна сполука 56 (I-56)

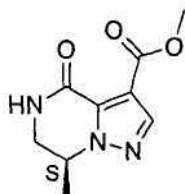
Етил-(7S)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідро-5Н-піразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксилат (I-56)



До суміші проміжної сполуки I-9 (8 г, 28,87 ммоль), Pd(OAc)₂ (129 мг, 0,577 ммоль) і dppf (640 мг, 1,155 ммоль) в EtOH (30 мл) та 1,4-діоксані (30 мл) в атмосфері CO (6 атм.) за 95 °C протягом 18 год.

додавали Et₃N (12 мл, 86,62 ммоль). Суміш розводили насич. NaHCO₃ і додавали EtOAc. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc і DCM/MeOH 9/1. Об'єднаний органічний матеріал висушували (MgSO₄), фільтрували та випарювали. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 5/100 до 70/30). Необхідні фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-56 (5 г, 74 %) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.

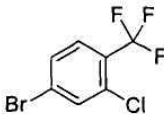
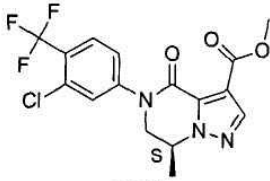
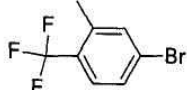
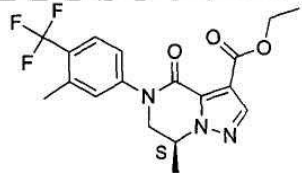
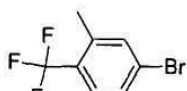

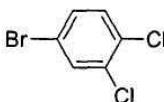
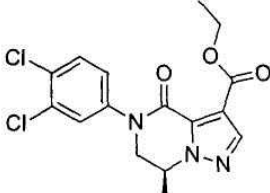
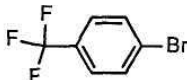

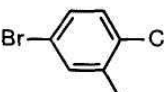
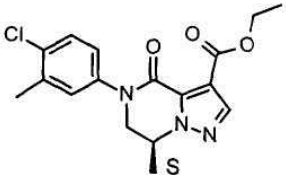
Проміжна сполука 56' (I-56')



Проміжну сполуку 56' синтезували згідно з процедурою, аналогічною описаній для I-56, починаючи з I-9, із використанням Pd(dppf)Cl₂ як каталізатора та DMF як розчинника. Після завершення реакції реакційну суміш фільтрували через діатомову землю, розчинники концентрували та неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у петролейному етері від 1/10 до 1/0).

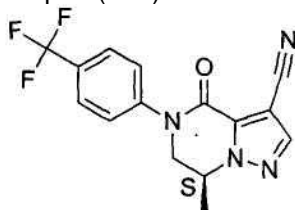
Згідно з процедурою, аналогічною описаній для проміжної сполуки I-15, синтезували наступні проміжні сполуки.

Вихідний матеріал	Реагент	Проміжний продукт
I-56		
I-56		

Вихідний матеріал	Реагент	Проміжний продукт
I-56'		 I-58'
I-56		 I-59
I-56'		 I-I-59'
I-56		 I-60
I-56		 I-61
I-56		 I-62

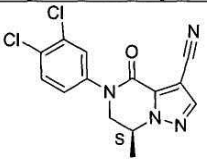
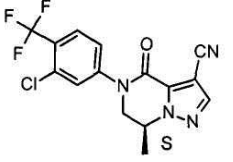
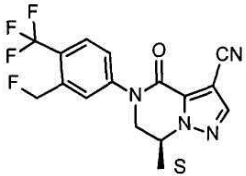
Вихідний матеріал	Реагент	Проміжний продукт
I-56		
I-56		
I-56'		

Проміжна сполука 65 (I-65)
 (7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-
 5 карбонітрил (I-65)

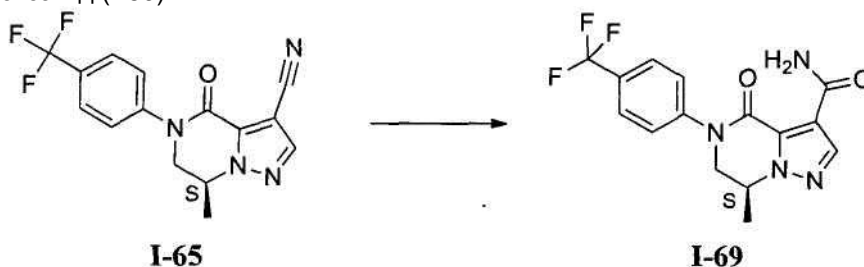


Суміш проміжної сполуки I-35 (1,6 г, 3,80 ммоль), ціаніду цинку (579 мг, 4,94 ммоль) і PdCl_2 (dppf) (139 мг, 0,19 ммоль) у DMF (14,7 мл) перемішували за 150 °C протягом 16 год. Неочищений продукт фільтрували через прокладку з діатомової землі та розчинник випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; DCM). Необхідні фракції збирали та випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-65 (1,21 г, 99 %).

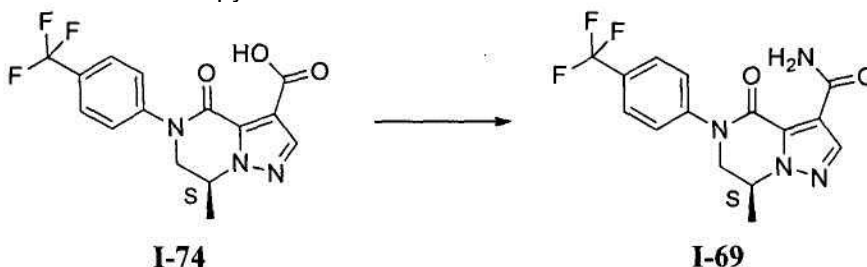
Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для проміжної сполуки I-65, також синтезували наступні проміжні сполуки.

Вихідний матеріал	Проміжна сполука
I-39	 I-66
I-42	 I-67
I-52	 I-68

Проміжна сполука 69 (I-69)
 (7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-
 5 карбоксамід (I-69)



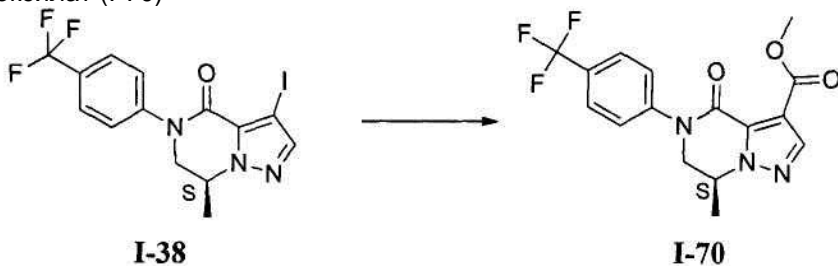
Процедура А). Суміш проміжної сполуки I-65 (468 мг, 1,461 ммоль) у концентрований сірчаній кислоті (2,3 мл) перемішували за к. т. протягом 18 год. Суміш виливали на лід і потім її обережно підлужували за допомогою водн. розч. NH_4OH . Суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-69 (488 мг, 99 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.



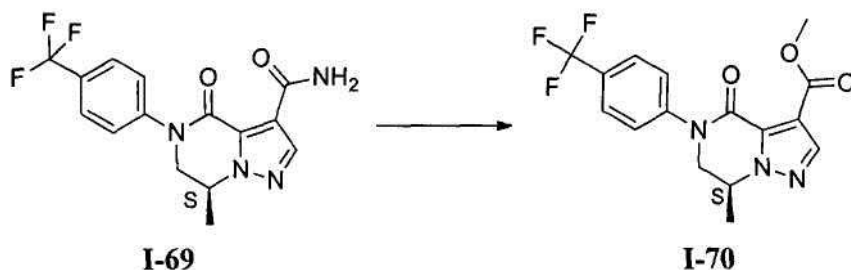
Процедура В). До перемішаного розчину проміжної сполуки I-74 (170 мг, 0,501 ммоль), NH_4Cl (53 мг, 1,002 ммоль) і DIPEA (0,248 мл, 1,503 ммоль) у DMF (5 мл) частинами додавали HBTU (285 мг, 0,752 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 3 днів. Суміш виливали у насич. розч. NaHCO_3 та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO_4), фільтрували та випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою оберненої фази від 75 % H_2O (25 mM NH_4HCO_3) - 25 % MeCN-MeOH до 0 % H_2O (25 mM NH_4HCO_3) - 100 % MeCN-MeOH. Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Неочищений продукт розтирали за допомогою DIPE з одержанням проміжної сполуки I-69 (145 мг, 86 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Проміжна сполука 70 (I-70)

Метил-(7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксилат (I-70)



Процедура А). Суміш проміжної сполуки I-38 (1,5 г, 3,56 ммоль), Pd(OAc)₂ (16 мг, 0,071 ммоль), dppf (78 мг, 0,142 ммоль) і Et₃N (1,48 мл, 10,68 ммоль) у MeOH (15 мл) та 1,4-діоксані (15 мл) перемішували в атмосфері CO (6 атм.) за 95 °С протягом 18 год. Суміш розводили насич. розч. NaHCO₃ і додавали EtOAc. Водну фазу ще раз екстрагували. Об'єднані органічні шари промивали водою (×2), сольовим розчином (×2), висушували (MgSO₄), фільтрували та випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у гептані від 0/100 до 70/30). Необхідні фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-70 (1,23 г, 95 %) у вигляді твердої речовини бежевого кольору.



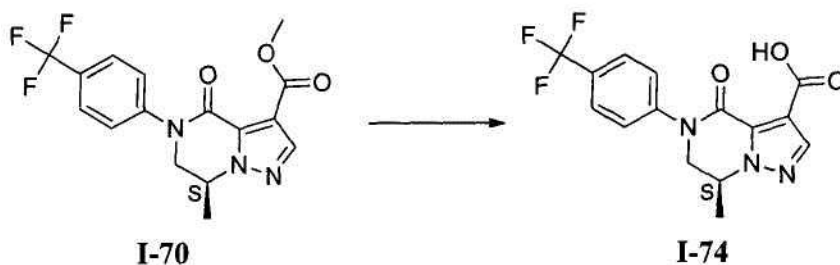
Процедура В). До розчину проміжної сполуки I-69 (780 мг, 2,31 ммоль) у MeOH (9,3 мл) за к. т. додавали диметилацеталь N,N-диметилформаміду (0,92 мл, 6,92 ммоль). Суміш перемішували за 45 °С протягом 24 год. Суміш розводили насич. водн. NH₄Cl та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-70 (795 мг, 97 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі А), описаній для проміжної сполуки I-70, також синтезували наступні проміжні сполуки.

Вихідний матеріал	Проміжний продукт
I-54	<p style="text-align: center;">I-71</p>
I-51	<p style="text-align: center;">I-72</p>
I-53	<p style="text-align: center;">I-73</p>

Проміжна сполука 74 (I-74)

(7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбонова кислота (I-74)

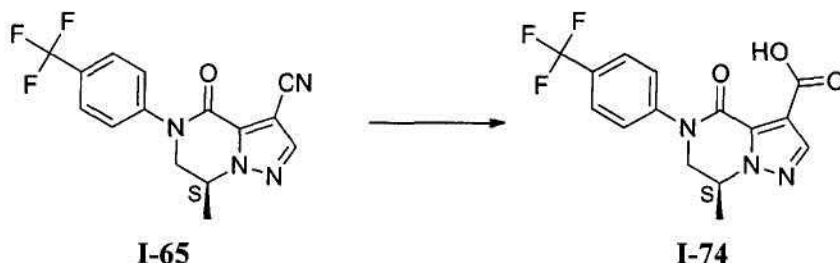


Процедура А). До суміші проміжної сполуки I-70 (500 мг, 1,415 ммоль) у MeOH (5 мл) додавали NaOH (2 М у воді, 0,743 мл, 1,486 ммоль). Суміш перемішували за 50 °С протягом 4 год. Потім за 0 °С додавали HCl (1 н.) до pH=4-5. Суміш розводили за допомогою EtOAc і промивали водою. Потім органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували і розчинник випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-74 (500 мг) у вигляді твердої речовини бежевого кольору, яку застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Дотримуючись процедури, аналогічної процедурі А), описаній для проміжної сполуки I-74, також синтезували наступні проміжні сполуки.

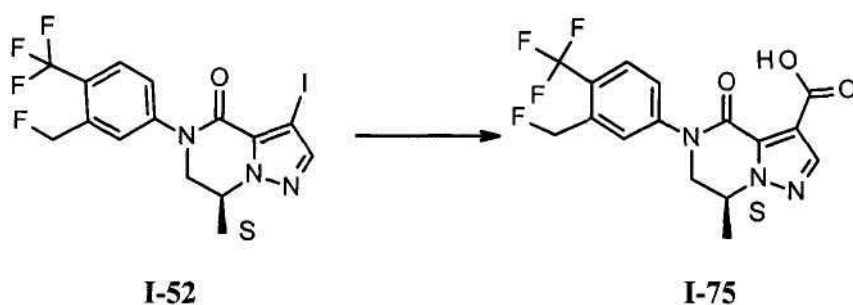
Вихідний матеріал	Проміжний продукт
I-73	<p style="text-align: center;">I-96</p>

Процедура В). До перемішаної суміші проміжної сполуки I-70 (25 мг, 0,071 ммоль) в 1,4-діоксані (1 мл) та воді (0,1 мл) за к. т. додавали LiOH (2 мг, 0,078 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 24 год. і розчинники концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-74 (23 мг, 74 %), яку застосовували без додаткового очищення.



Процедура С). Перемішаний розчин проміжної сполуки I-65 (1,99 г, 6,213 ммоль) в HCl (3,9 мл, 37 % у воді) перемішували за 110 °С протягом 18 год. Потім додавали HCl (3,9 мл, 37 % у воді) та суміш перемішували за 110 °С протягом 16 год. Забезпечували досягнення сумішшю к. т., а потім розчинники випарювали in vacuo. Залишок розчиняли у воді та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та розчинники випарювали in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-74 (2 г, 95 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

Проміжна сполука 75 (I-75)
(7S)-5-[3-(фторметил)-4-(трифторметил)феніл]-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбонова кислота I-75

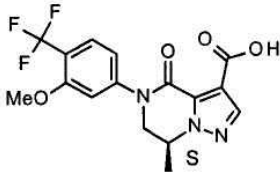
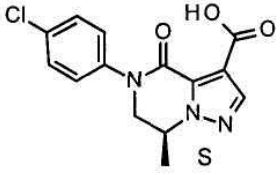
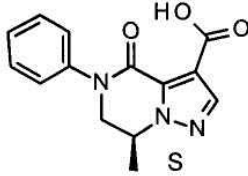



Процедура D). До суміші проміжної сполуки

I-52 (170 мг, 0,375 ммоль), Pd(OAc)₂ (2 мг, 0,008 ммоль), dppf (9 мг, 0,016 ммоль), 3-амінопіридину (35 мг, 0,375 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали Et₃N (0,174 мл, 1,257 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері CO (6 атм.) за 90 °C протягом 18 год. Суміш фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; DCM/MeOH 9:1 у DCM від 5/95 до 70/30). Необхідні фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-75 (160 мг, чистота 85 %, 98 %).

Дотримуючись вказаних процедур A)-D), аналогічних описаним для проміжних сполук 1-74 і 1-75, також синтезували наступні сполуки.

Вихідний матеріал	Процедура	Проміжний продукт
I-58 I-42	A) D)	 I-76
I-59 I-40	A) D)	 I-77
I-60 I-66 I-39	A) C) D)	 I-78
I-71	A)	 I-79
I-57 I-41	A) D)	 I-80
I-62	A)	 I-81

Вихідний матеріал	Процедура	Проміжний продукт
I-63	A)	 I-82
I-64 I-44	A) D)	 I-83
I-55	D)	 I-84
I-47	D)	 I-85

Проміжна сполука 86 (I-86)

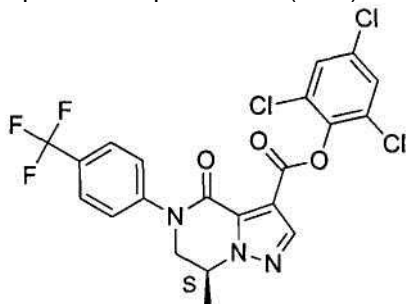
5 он (I-86)
(7S)-3-(амінометил)-7-метил-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4-



Розчин проміжної сполуки I-65 (440 мг, 1,374 ммоль) у 7 М NH₃ у MeOH (26,4 мл) піддавали гідрогенізації в реакторі H-cube® (короткий картридж із Ni Ренія, 1 мл/хв., 80 °С, повний H₂, 2 цикли). Розчинник концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-86 (460 мг, 98 %) у вигляді безбарвного масла.

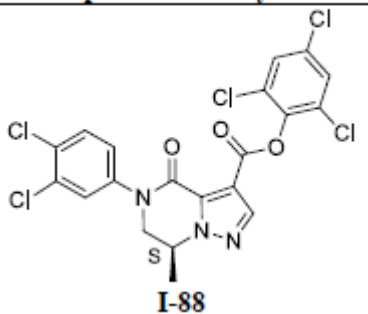
Проміжна сполука 87 (I-87)

10 (2,4,6-Трихлорфеніл)-(7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло [1,5-а] піразин-3-карбоксилат (I-87)

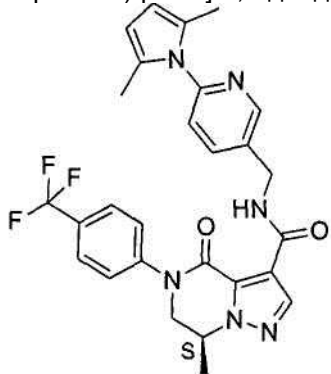


Суміш проміжної сполуки I-38 (800 мг, 1,90 ммоль), Pd(OAc)₂ (13 мг, 0,057 ммоль), Xantphos (66 мг, 0,114 ммоль) і Et₃N (0,528 мл, 3,80 ммоль) в 1,4-діоксані (4,8 мл) дегазували протягом 5 хв., а потім її перемішували в атмосфері азоту за 70 °С протягом 5 хв. Потім за допомогою шприцевого насоса протягом 4 год. додавали розчин 2,4,6-трихлорфенілформіату (одержаного, як описано в Org. Lett. 2014, 5370-5373) (728 мг, 3,230 ммоль) у дегазованому толуолі (7,2 мл). Неочищений продукт фільтрували через фільтр і розчинник концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; DCM). Необхідні фракції збирали та випарювали in vacuo з одержанням залишку, який очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: Cis XBridge, 30×100 мм, 5 мкм), рухома фаза: градієнт від 54 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з pH 9, 46 % MeCN до 64 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з pH 9, 36 % MeCN) з одержанням проміжної сполуки I-87 (390 мг, чистота 80 %, 31 %).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для проміжної сполуки I-87, також синтезували наступні проміжні сполуки

Вихідний матеріал	Проміжна сполука
I-39	 <p>I-88</p>

Проміжна сполука 89 (I-89)
(7S)-N-[[6-(2,5-диметилпірол-1-іл)-3-піридил]метил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід (I-89)



До перемішаного розчину проміжної сполуки I-74 (60 мг, 0,177), 6-(2,5-диметил-1H-пірол-1-іл)-3-піридинметанаміну (CAS: 1531539-96-4, 43 мг, 0,212 ммоль) та DIPEA (87,8 мкл, 0,531 ммоль) у DMF (3 мл) частинами додавали HBTU (0,101 г, 0,266 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом двох днів. Суміш розводили насич. водн. розч. NaHCO₃ та екстрагували за допомогою EtOAc. Потім органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували та випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 5/100 до 30/70). Необхідні фракції збирали та розчинники концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-89 (75 мг, 80 %) у вигляді безбарвного масла.

Проміжна сполука 90 (I-90)
T-[[[(7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-іл]метил]циклобутанкарбоксамід (I-90)



До розчину проміжної сполуки I-86 (240 мг, 0,555 ммоль), PyBOP® (289 мг, 0,555 ммоль) і Et₃N (116 мкл, 0,832 ммоль) у DCM (2,1 мл) додавали циклобутанкарбовону кислоту (56 мг, 0,555 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Потім суміш розводили водою та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; 7 н. Ntb в MeOH/DCM від 0/100 до 3/97).

Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Залишок додатково очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 XBridge, 30×100 мм, 5 мкм; рухома фаза: градієнт від 67 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з pH 9, 33 % MeCN до 50 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з pH 9,50 % MeCN) з одержанням проміжної сполуки I-90 (145 мг, 64 %).

Проміжна сполука 91 (I-91)

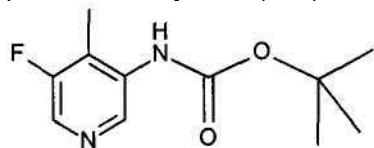
N-[(7S)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-іл]метил]ацетамід (I-91)



До перемішаного розчину проміжної сполуки I-86 (0,24 г, 0,74 ммоль) і Et₃N (103 мкл, 0,74 ммоль) у DCM (5 мл) за -78 °С в атмосфері азоту додавали ацетилхлорид (52 мкл, 0,74 ммоль). Суміш перемішували за -78 °С протягом 1 год., а потім гасили шляхом додавання насич. водн. Na₂CO₃. Забезпечували досягнення сумішшю к. т. та органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH у DCM від 0/100 до 8/92) з одержанням проміжної сполуки I-91 (230 мг, чистота 76 %, 64 %).

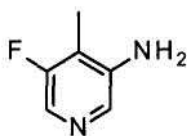
Зразок очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 Sunfire, 19×100 мм, 5 мкм, рухома фаза: градієнт від 80 % 0,1 % розчину HCOOH у воді, 20 % MeCN до 0 % 0,1 % розчину HCOOH у воді, 100 % MeCN) та залишок розчиняли в DCM і промивали водн. NaHCO₃. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-91 (20 мг) у вигляді безбарвного масла.

Проміжна сполука 92 (I-92)



До перемішаного розчину 1,1-диметилетилового естеру (5-фтор-3-піридиніл)-карбамінової кислоти (CAS: 342603-20-7, 2,82 г, 13,28 ммоль) у THF (97 мл) за -78 °С (підтримуючи Tint < -65 °С) краплями додавали бутиллітій (2,5 М у гексанах, 13,3 мл, 33,21 ммоль). Одержану суміш нагрівали до -30 °С і перемішували за даної температури протягом 2 год. Розчин охолоджували до -78 °С і краплями додавали метилйодид (3,3 мл, 53,15 ммоль) (підтримуючи Tint < -70 °С). Одержаний розчин перемішували за -78 °С протягом 1,5 год., а потім гасили шляхом додавання води (5 мл). Суміш розводили за допомогою EtOAc і води. Органічну фазу відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у гептані від 0/100 до 30/70). Необхідні фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-92 (2,67 г, 89 %) у вигляді масла блідо-жовтого кольору.

Проміжна сполука 93 (I-93)

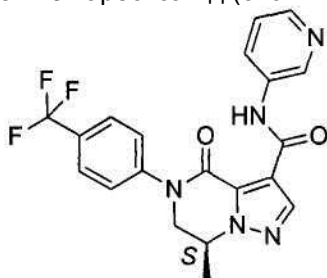


До перемішаного розчину проміжної сполуки I-92 (2,67 г, 11,81 ммоль) у DCM (42 мл) додавали трифтороцтову кислоту (4,54 мл, 59,00 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Розчинник концентрували in vacuo. Залишок розчиняли в DCM та промивали насич. розч. Na_2CO_3 . Органічний шар відокремлювали, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo з одержанням проміжної сполуки I-93 (1,07 мг, 72 %) у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору. Водну фазу додатково екстрагували за допомогою DCM/EtOH (9/1). Органічний шар відокремлювали, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo з одержанням другої фракції проміжної сполуки I-93 (460 мг, чистота 83 %, 25 %) у вигляді масла коричневого кольору.

Дотримуючись послідовності, аналогічної описаній для сполуки I-93, також синтезували наступні сполуки.

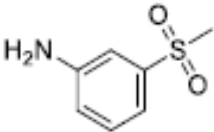
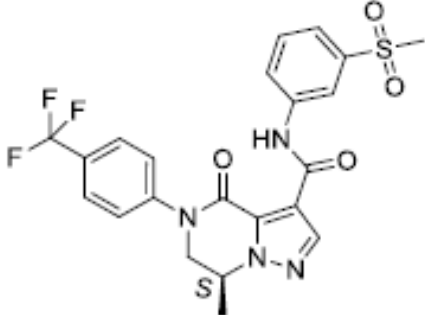
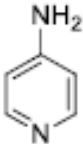
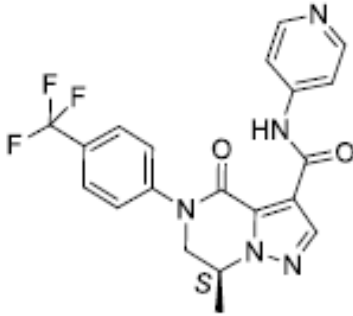
Реагент	Проміжна сполука
	 I-94
	 I-95

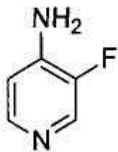

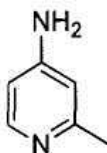

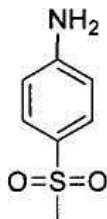
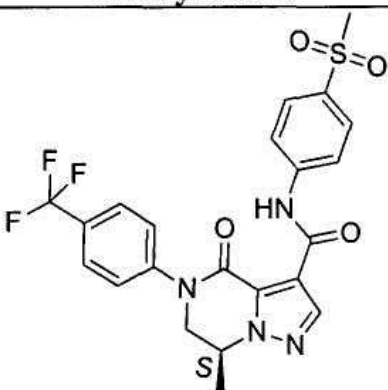
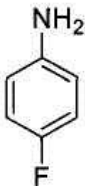
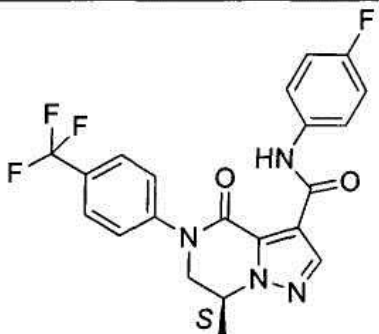
Одержання кінцевих сполук
Приклад 1 (E-1)
(7S)-7-метил-4-оксо-N-(3-піридил)-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід (спол. № 1)

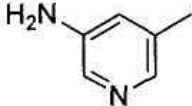

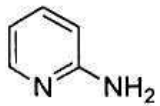
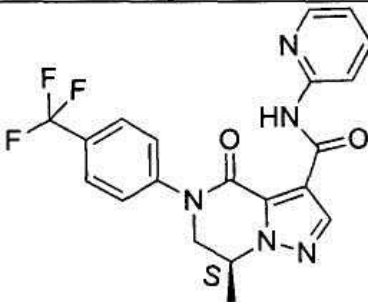
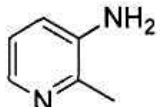
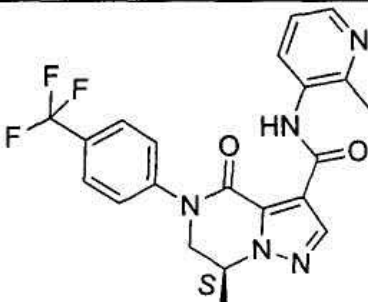
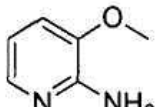
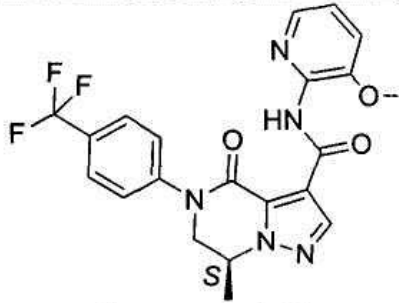


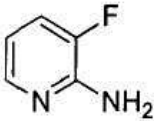
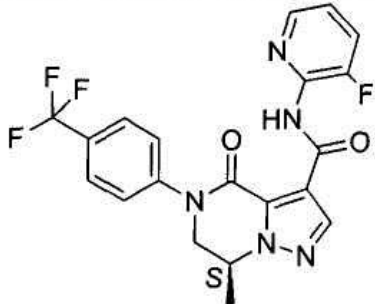
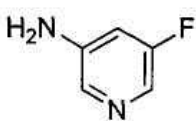

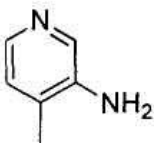
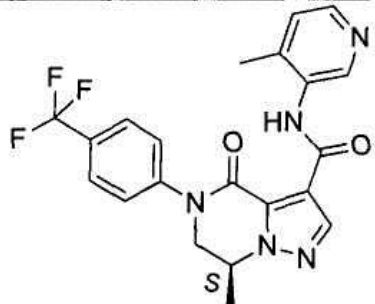
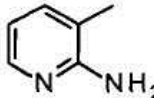
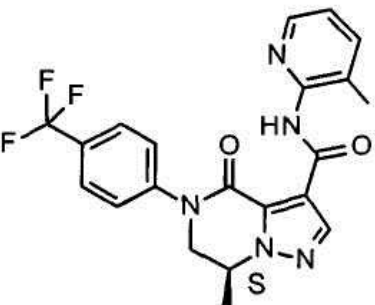
До проміжної сполуки I-74 (130 мг, 0,383 ммоль), 3-амінопіридину (36 мг, 0,383 ммоль) у сухому DCM (10 мл) додавали DMAP (70 мг, 0,575 ммоль). Додавали порошкоподібні молекулярні сита (1 г, 4 А, активовані) і суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Частинами додавали EDCI.HCl (110 мг, 0,575 ммоль) і суміш перемішували за к. т. протягом 24 год. Суміш фільтрували через прокладку з діатомової землі та фільтрат двічі промивали 10 %водн. розч. NH_4Cl . Органічні шари об'єднували, висушували (MgSO_4), фільтрували та розчинники випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; DCM/MeOH 20:1 у DCM від 5/95 до 70/30). Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Тверду речовину розтирали за допомогою DIPE з одержанням кінцевої сполуки спол. №1 (141 мг, 87 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,79 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H) 4,06 (dd, $J=12,9$, 7,3 Гц, 1 H) 4,35 (dd, $J=12,8$, 4,3 Гц, 1 H) 4,79-4,96 (m, 1 H) 7,27-7,35 (m, 1 H) 7,57 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H) 7,82 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H) 8,23-8,41 (m, 2 H) 8,37 (s, 1 H) 8,85 (br. s., 1 H) 12,10 (br. s., 1 H).

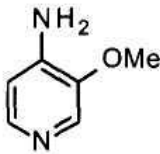
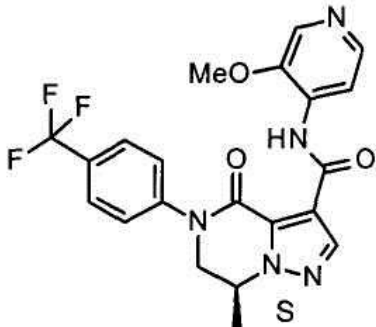
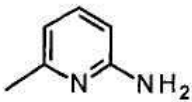

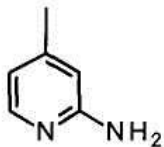
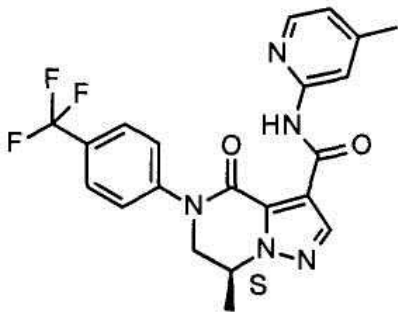
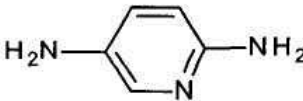
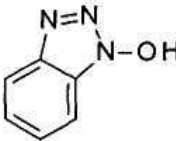
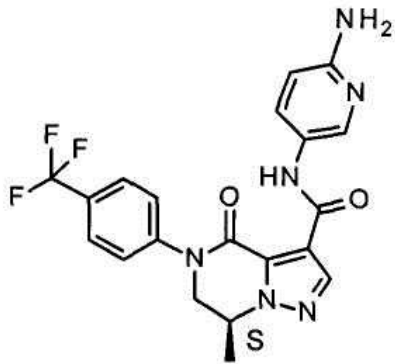
Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-1, також синтезували наступні сполуки.

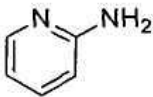
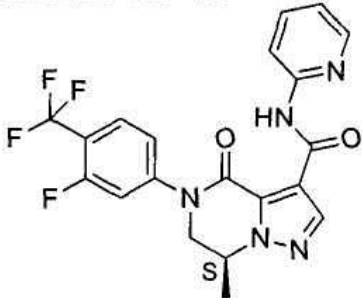
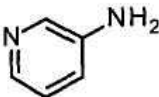
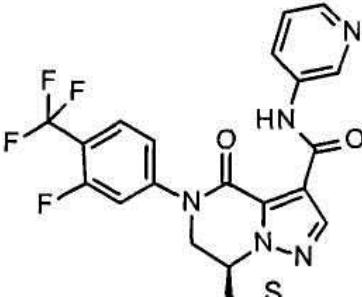
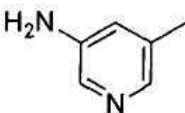
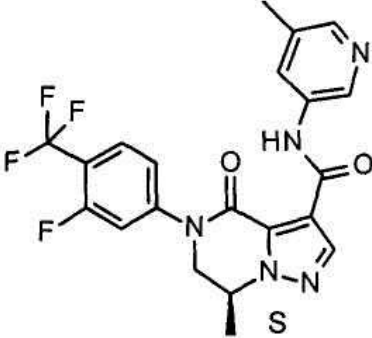
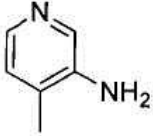
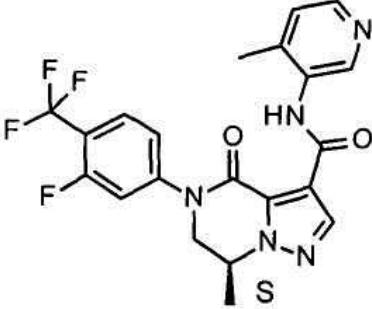
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 <p>Сполука № 2</p>
I-74		 <p>Сполука № 3</p>

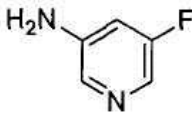
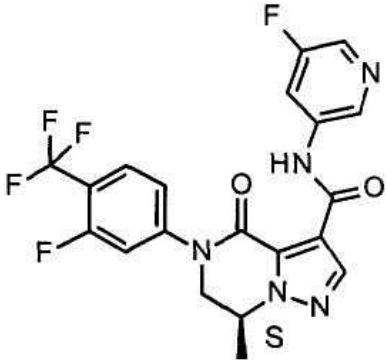
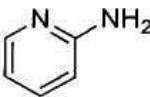
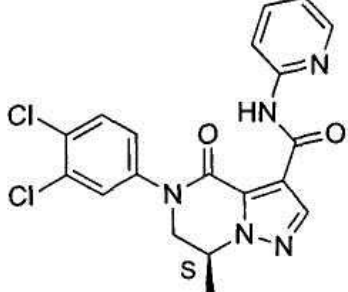
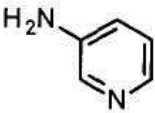
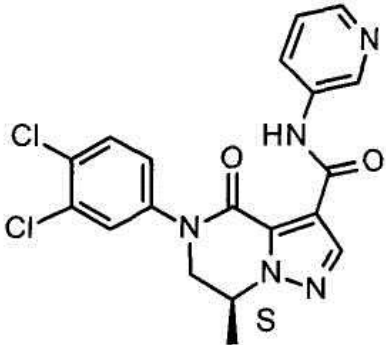
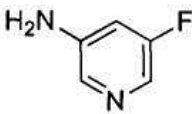
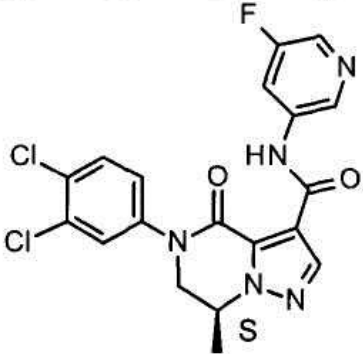
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 Сполука № 4
I-74		 Сполука № 5
I-74		 Сполука № 6
I-74		 Сполука № 7

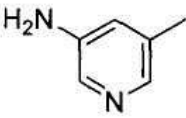

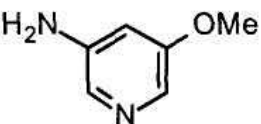
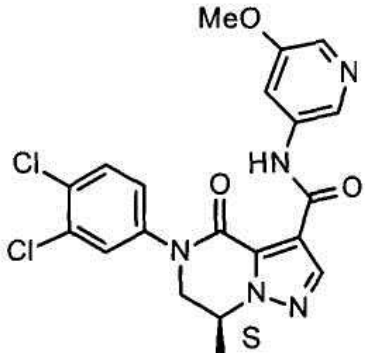
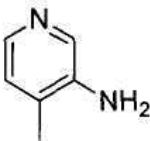
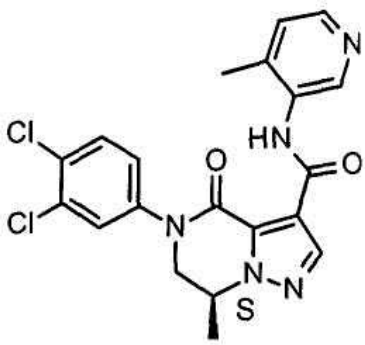
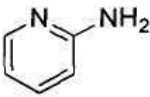
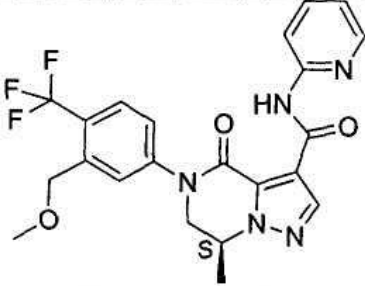
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 Сполука № 8
I-74		 Сполука № 9
I-74		 Сполука № 10
I-74		 Сполука № 11

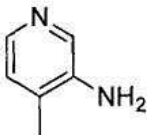
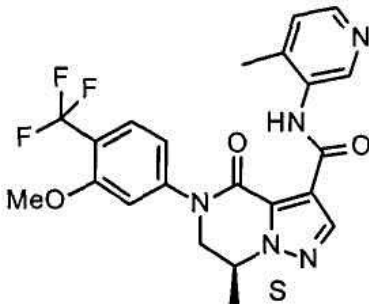
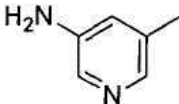
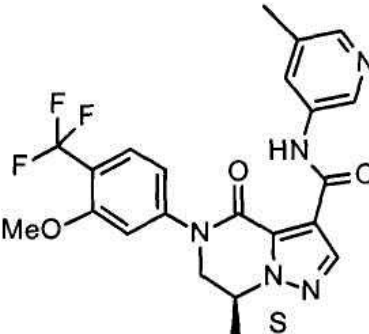
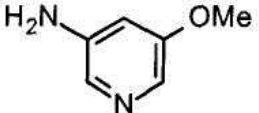
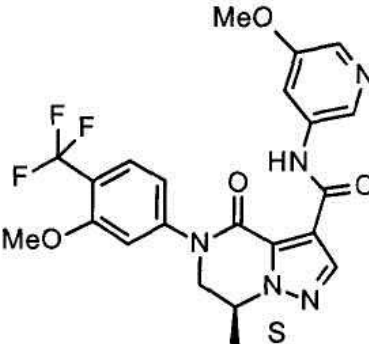
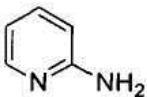
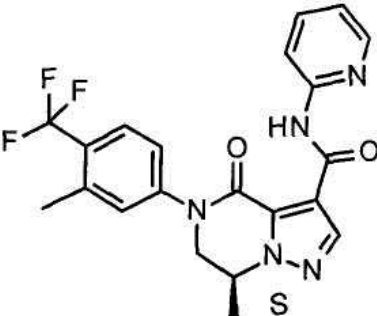
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 <p>Сполука № 12 (вільна основа) Сполука № 12a (сіль HCl)</p>
I-74		 <p>Сполука № 13 (вільна основа) Сполука № 13a (сіль HCl)</p>
I-74		 <p>Сполука № 14</p>
I-74		 <p>Сполука № 15</p>

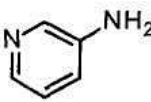
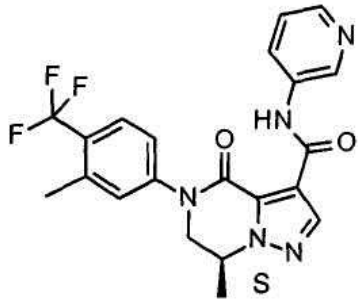
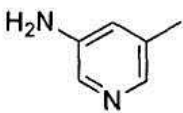
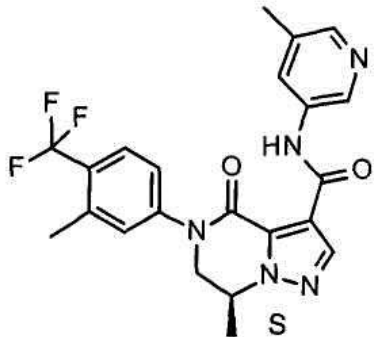
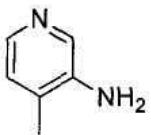
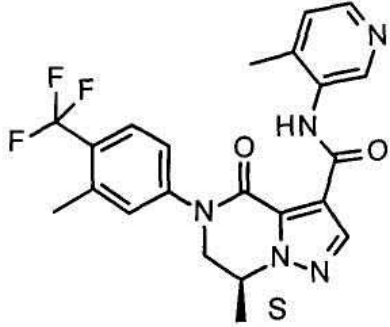
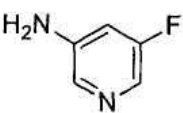
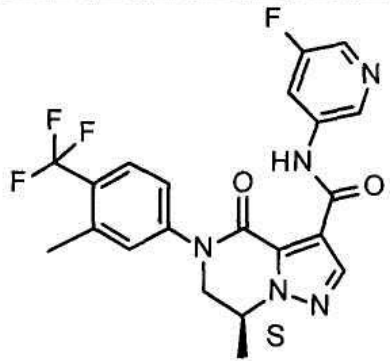
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 Сполука № 16
I-74		 Сполука № 17
I-74		 Сполука № 18
I-74	 +1,1 екв. 	 Сполука № 19

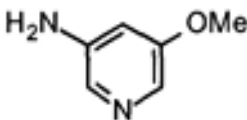
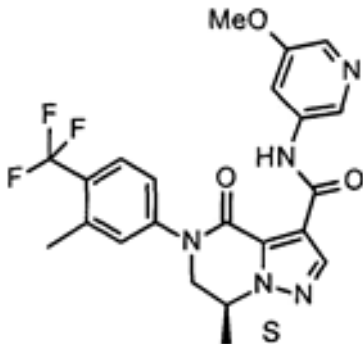
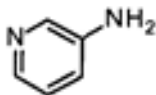
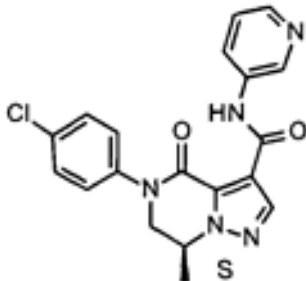
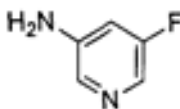
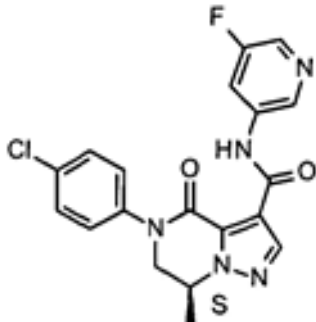
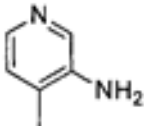
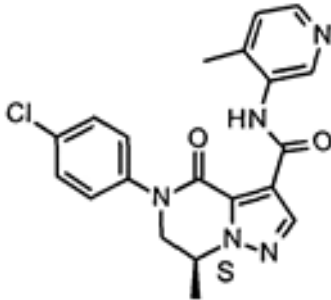
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-80		 <p data-bbox="1061 607 1347 645">Сполука № 20 (**)</p>
I-80		 <p data-bbox="1061 1039 1347 1077">Сполука № 21 (**)</p>
I-80		 <p data-bbox="1093 1509 1315 1547">Сполука № 22</p>
I-80		 <p data-bbox="1093 1906 1315 1944">Сполука № 23</p>

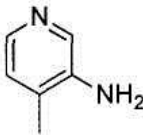
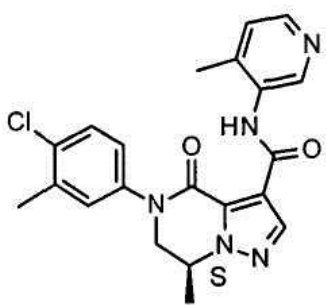
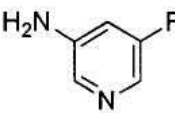

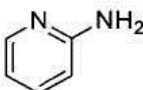
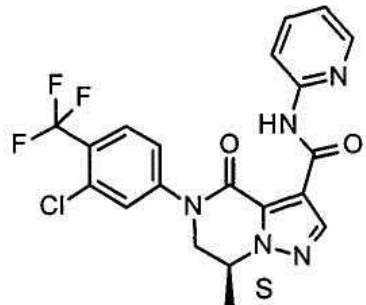
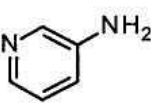
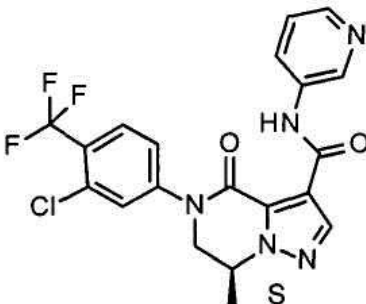
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-80		 Сполука № 24
I-78		 Сполука № 25 (**)
I-78		 Сполука № 26 (**)
I-78		 Сполука № 27

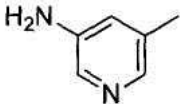
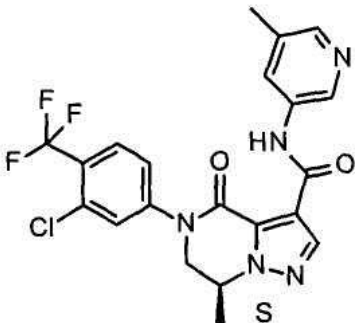
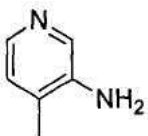
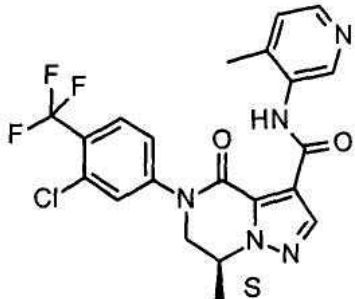
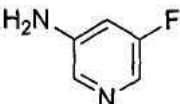
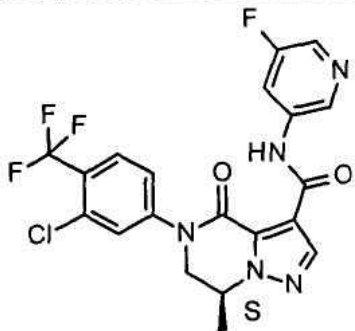
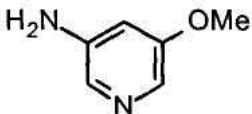
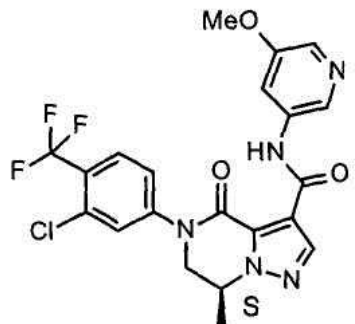
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-78		 <p>Сполука № 28</p>
I-78		 <p>Сполука № 29</p>
I-78		 <p>Сполука № 30</p>
I-85		 <p>Сполука № 31</p>

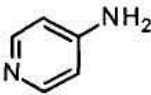
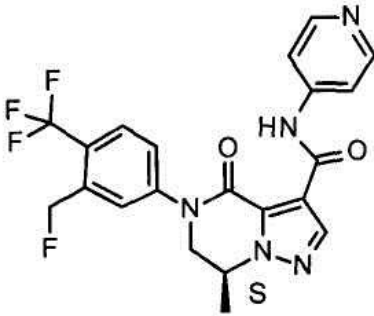
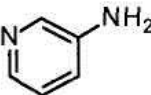
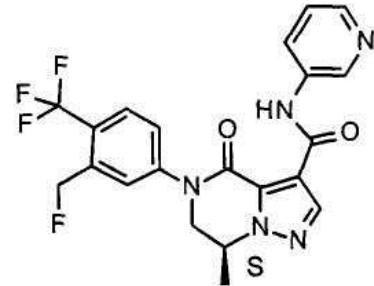
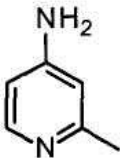
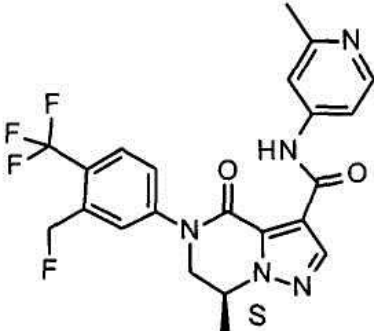
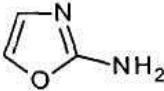
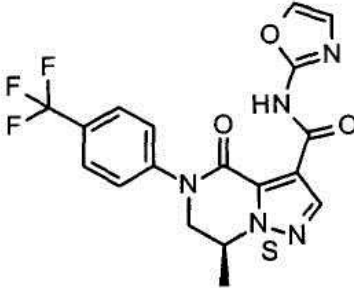
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-82		 <p>Сполука № 32</p>
I-82		 <p>Сполука № 33</p>
I-82		 <p>Сполука № 34</p>
I-77		 <p>Сполука № 35 (**)</p>

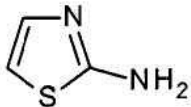
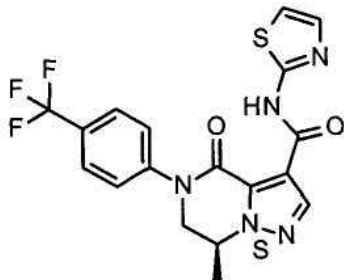
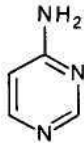
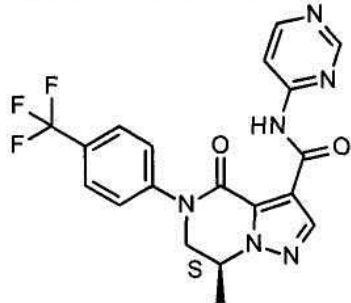
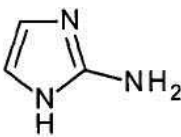
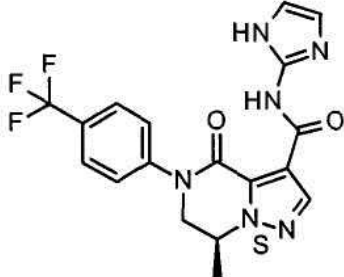
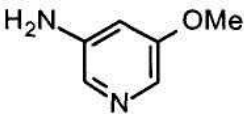
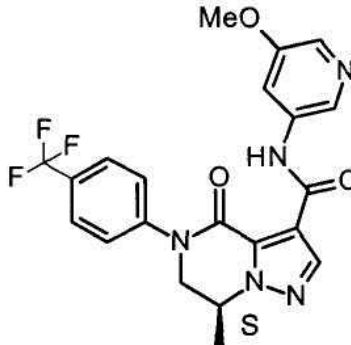
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-77		 Сполука № 36 (‡)(**)
I-77		 Сполука № 37
I-77		 Сполука № 38
I-77		 Сполука № 39

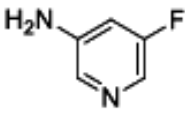
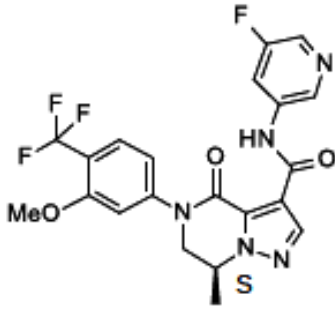
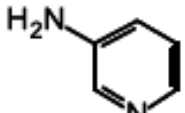
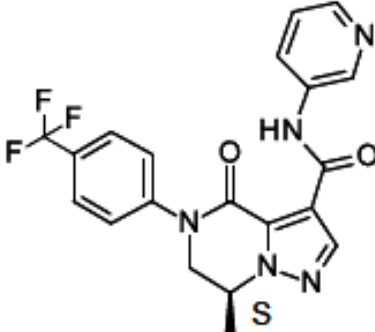
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-77		 Сполука № 40
I-83		 Сполука № 41 (†)(**)
I-83		 Сполука № 42
I-83		 Сполука № 43

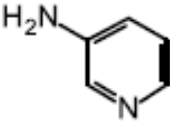
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-81		 Сполука № 44
I-81		 Сполука № 45
I-76		 Сполука № 46 (**)
I-76		 Сполука № 47 (‡)(**)

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-76		 Сполука № 48
I-76		 Сполука № 49 (.HCl)
I-76		 Сполука № 50
I-76		 Сполука № 51

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-75		 <p>Сполука № 52 (**)</p>
I-75		 <p>Сполука № 53</p>
I-75		 <p>Сполука № 54 (**)</p>
I-74		 <p>Сполука № 139</p>

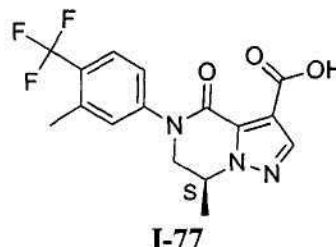
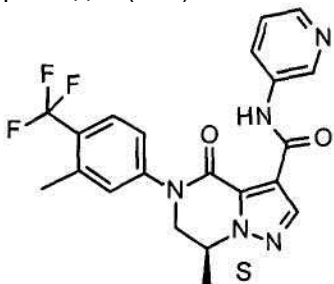
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 Сполука № 140
I-74		 Сполука № 141
I-74		 Сполука № 142
I-74		 Сполука № 144

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-82		 <p>Сполука № 117</p>
I-74		 <p>Сполука № 153</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-96		<div data-bbox="957 324 1356 716"> </div> <div data-bbox="933 739 1380 1019"> <p>Сполука № 165 Сполуку № 165 очищали за допомогою хіральної SFC (нерухома фаза: CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250 x 20 мм, рухома фаза: 60% CO₂, 40% iPrOH) з одержанням спол. № 158 і спол. № 159</p> </div> <div data-bbox="965 1041 1348 1422"> </div> <div data-bbox="1045 1433 1268 1467"> <p>Сполука № 158</p> </div> <div data-bbox="973 1489 1340 1848"> </div> <div data-bbox="1045 1859 1268 1892"> <p>Сполука № 159</p> </div>

(*) Сполуки спол. № 36, 41 і 47 альтернативно одержували згідно зі способом, аналогічним описаному в Е-8, починаючи з I-59', I-64' і I-58' відповідно; (**) сполуки спол. № 20, спол. № 21, спол. № 25, спол. № 26, спол. № 35, спол. № 36, спол. № 41, спол. № 46, спол. № 47, спол. № 52, спол. № 54 альтернативно одержували згідно зі способом (інші системи розчинників за умов очищення за допомогою оберненої фази), описаним нижче, за допомогою якого одержували необхідну сполуку та відповідні види карбонових кислот.

Приклад Іа (Е-Іа)

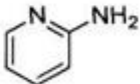
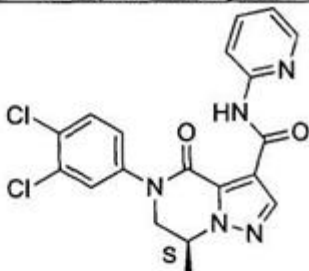
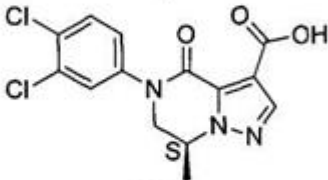
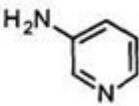
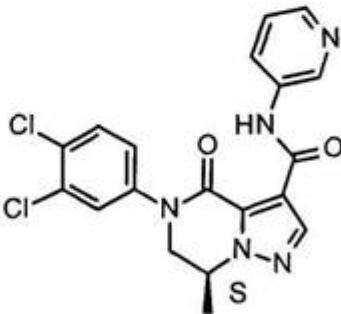


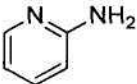
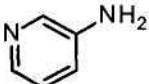
Сполука № 36

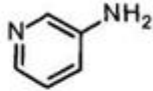
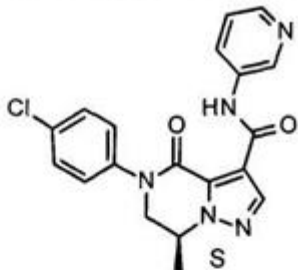
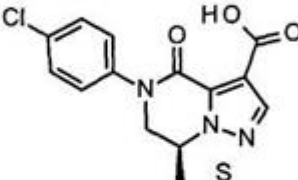
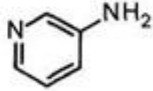

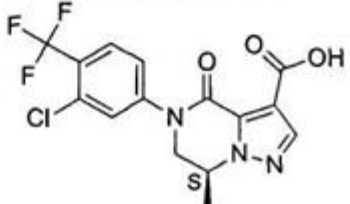
До суміші проміжної сполуки I-40 (237 мг, 0,544 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 мг, 0,011 ммоль), ddpf (12 мг, 0,022 ммоль), 3-амінопіридину (77 мг, 0,818 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали Et_3N (0,227 мл, 1,635 ммоль) і перемішували її за 90 °С протягом 18 год. в атмосфері CO (6 атм.). Суміш фільтрували та розчинники концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищали за допомогою оберненої фази від 75 % H_2O (0,1 % TFA) - 25 % MeCN до 38 % H_2O (0,1 % TFA) - 62 % MeCN . Продукт нейтралізували, концентрували та екстрагували за допомогою EtOAc з одержанням кінцевої сполуки спол. № 36 (25 мг, 11 %); проміжну сполуку I-77 (149 мг, 74 %) застосовували на наступній стадії без додаткового очищення.

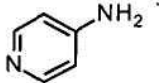
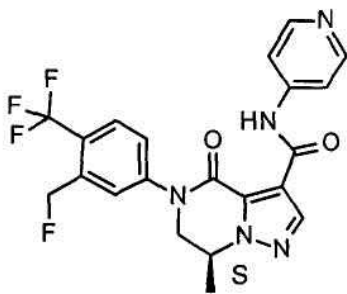
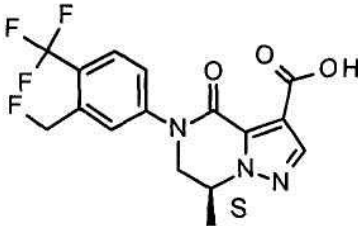
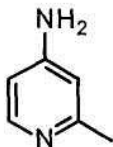
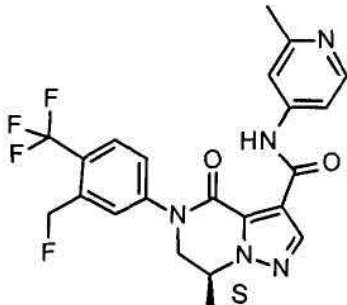
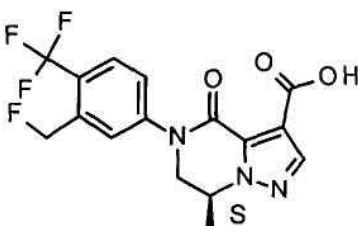
Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для сполуки спол. № 36 і проміжної сполуки I-77 (Е-Іа), також синтезували наступні сполуки та проміжні сполуки.

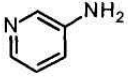
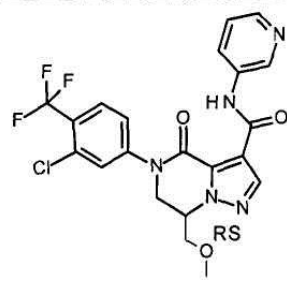
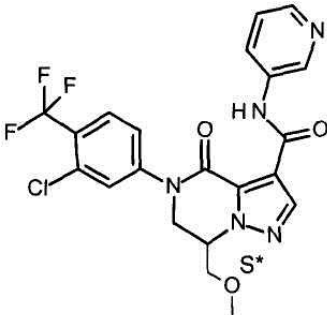
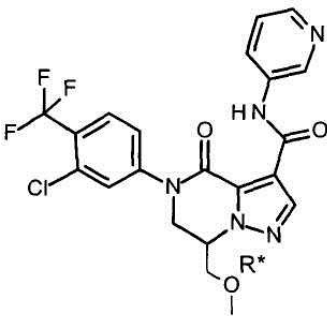
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-42		<p>Сполука № 46 і</p> <p>I-76</p>
I-40		<p>Сполука № 35 і</p> <p>I-77</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-39		 Сполука № 25 <i>i</i>  I-78
I-39		 Сполука № 26 i I-78

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
<p>I-41</p>		<div data-bbox="986 232 1315 501"> </div> <p>Сполука № 20 і</p> <div data-bbox="986 555 1315 748"> </div> <p>I-80</p>
<p>I-41</p>		<div data-bbox="979 826 1315 1095"> </div> <p>Сполука № 21 і</p> <div data-bbox="979 1173 1315 1366"> </div> <p>I-80</p>

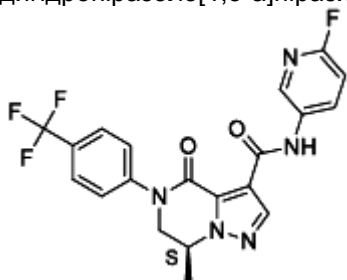
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-44		 Сполука № 41 i  I-83
I-42		 Сполука № 47 i  I-76

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-52		 Сполука № 52 i  I-75
I-52		 Сполука № 54 i  I-75

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-99		 <p>Сполука № 164 Сполуку № 164 очищали за допомогою хіральної SFC (нерухома фаза: CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250 x 20 мм, рухома фаза: 60% CO₂, 40% MeOH) з одержанням спол. № 156 і спол. № 157.</p>  <p>Сполука № 156</p>  <p>Сполука № 157</p>

Приклад 2 (Е-2)

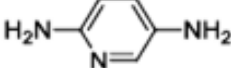
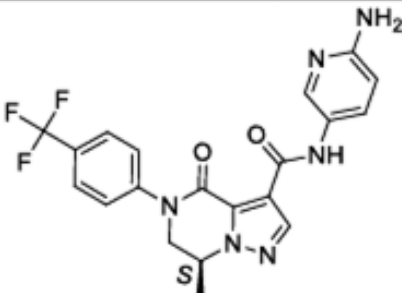
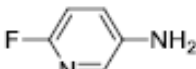
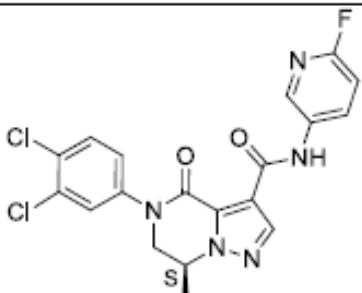
5 (7S)-N-(6-фтор-3-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 55)



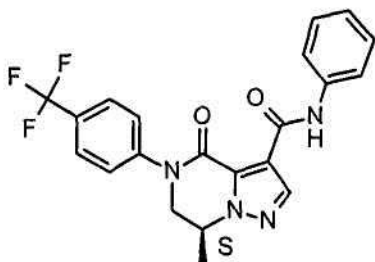
До перемішаної суміші проміжної сполуки I-87 (200 мг, 0,385 ммоль), 5-аміно-2-фторпіридину (86 мг, 0,771 ммоль) і Et₃N (161 мкл, 1,156 ммоль) у THF (6,7 мл) за к. т. в атмосфері азоту

додавали DMAP (2 мг, 0,019 ммоль). Суміш перемішували за 70 °С протягом 18 год. Розчинник концентрували *in vacuo*. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; 7 н. розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Необхідні фракції збирали і розчинники випарювали *in vacuo*. Продукт очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 XBridge, 30×100 мм, 5 мкм), рухома фаза: градієнт від 54 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з pH 9, 46 % MeCN до 64 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з pH 9, 36 % MeCN) з одержанням кінцевої сполуки спол. № 55 (75 мг, 45 %). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,77 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 4,05 (dd, J=12,9, 7,4 Гц, 1 H) 4,33 (dd, J=12,8, 4,3 Гц, 1 H) 4,85 (quind, J=6,7, 4,5 Гц, 1 H) 6,89 (dd, J=8,8, 3,2 Гц, 1 H) 7,55 (d, J=8,3 Гц, 2 H) 7,80 (d, J=8,6 Гц, 2 H) 8,28 (ddd, J=8,9, 7,1, 2,8 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,45 (dd, J=2,3, 1,2 Гц, 1 H) 12,08 (br. s, 1 H).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-2, також синтезували наступні сполуки.

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-87		 Сполука № 19
I-88		 Сполука № 56

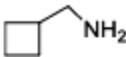
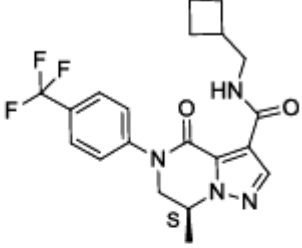
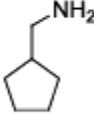
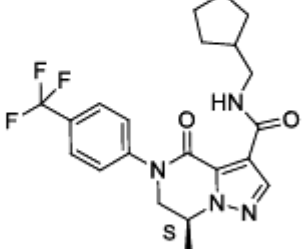
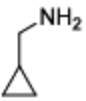
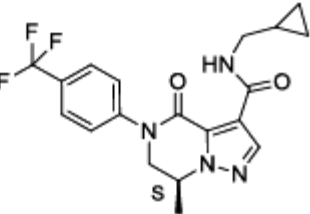

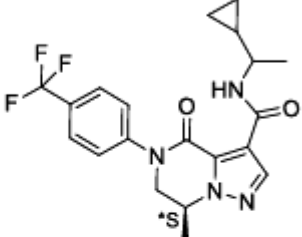
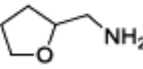
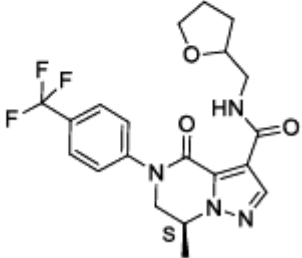
Приклад 3 (E-3)
(7S)-7-метил-4-оксо-N-феніл-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід (спол. № 57)

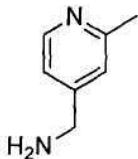
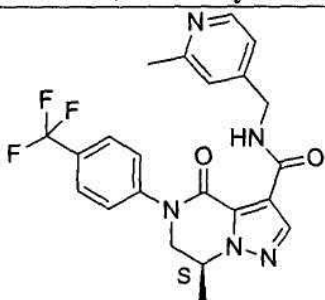
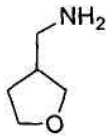
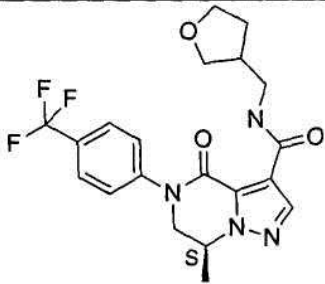
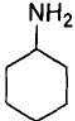
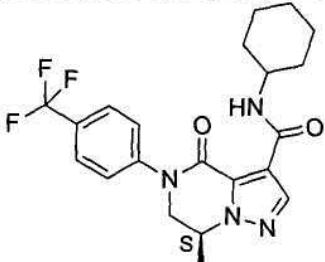
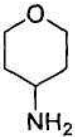
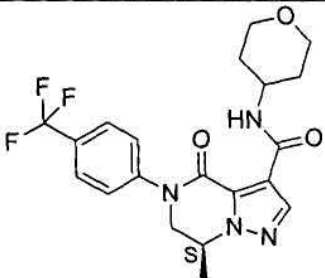


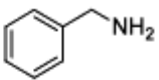
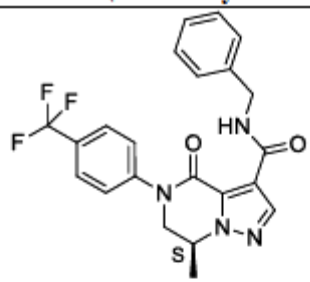
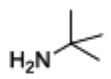
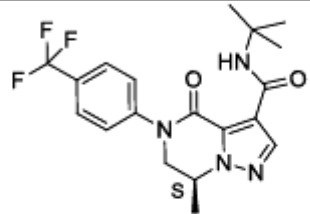
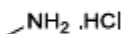
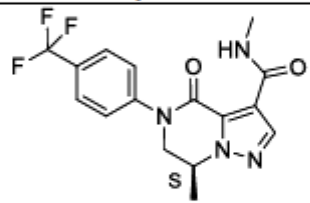
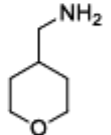
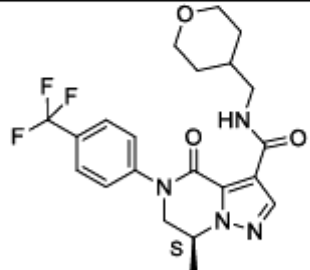
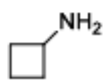
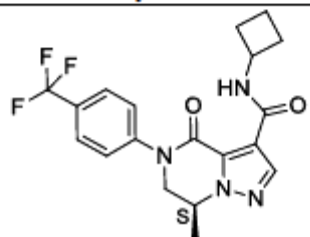
До перемішаного розчину проміжної сполуки I-74 (150 мг, 0,442 ммоль), аніліну (48 мкл, 0,53 ммоль) і DIPEA (219 мкл, 1,326 ммоль) у DMF (3 мл) частинами додавали HBTU (251 мг, 0,663 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 16 год. Суміш розводили насич. розч. NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Потім органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували та розчинники випарювали *in vacuo*. Неочищений продукт очищали за допомогою оберненої фази від 50 % [25 mM NH₄HCO₃ pH=8] -50 % [MeCN: MeOH 1:1] до 0 % [25 mM NH₄HCO₃ pH=8] - 100 % [MeCN: MeOH 1:1]. Необхідні фракції збирали та розчинники концентрували *in vacuo*. Продукт розтирали за допомогою DIPE з одержанням кінцевої сполуки спол. № 57 (115 мг, 62 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,77 (d, J=6,6 Гц, 3 H) 4,02 (dd, J=12,9, 7,3 Гц, 1 H) 4,32 (dd, J=12,9, 4,3 Гц, 1 H) 4,76-4,92 (m, 1 H) 7,03-7,13 (m,

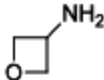
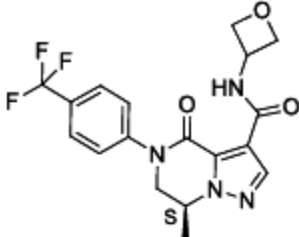
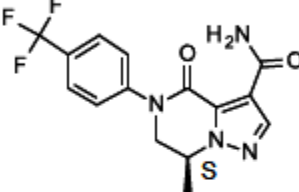
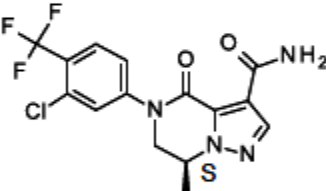
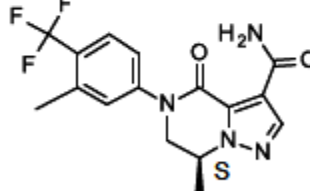
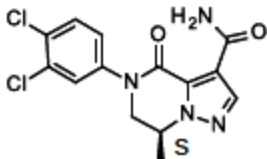
1 H) 7,31 (t, J=7,9 Гц, 2 H) 7,55 (d, J=S, 2 Гц, 2 H) 7,73 (d, J=7,6 Гц, 2 H) 7,79 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 8,35 (s, 1 H) 11,86 (br. s., 1 H).

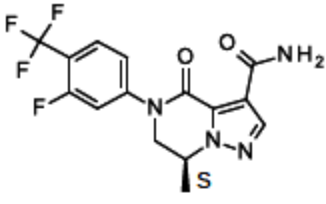
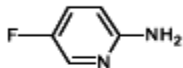
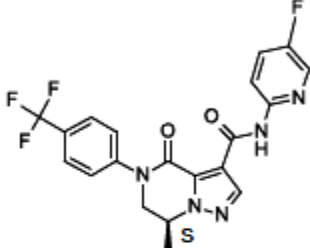
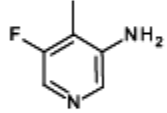
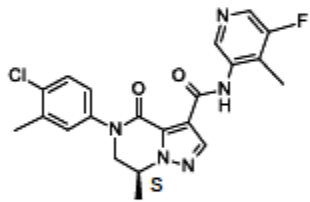
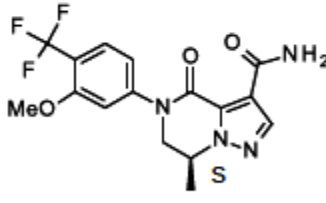
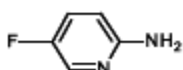
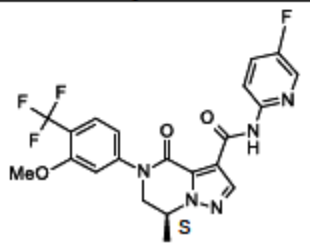
Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-3, також синтезували наступні сполуки.

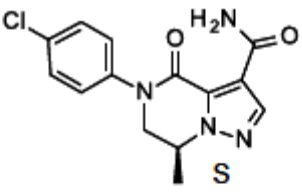
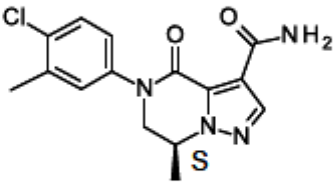
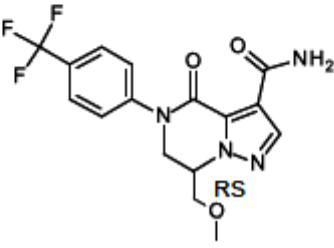
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 Сполука № 58
I-74		 Сполука № 59
I-74		 Сполука № 60
I-74		 Сполука № 61
I-74		 Сполука № 62

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 Сполука № 63
I-74		 Сполука № 64
I-74		 Сполука № 65
I-74		 Сполука № 66

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 Сполука № 67
I-74		 Сполука № 68
I-74		 Сполука № 69
I-74		 Сполука № 70
I-74		 Сполука № 71

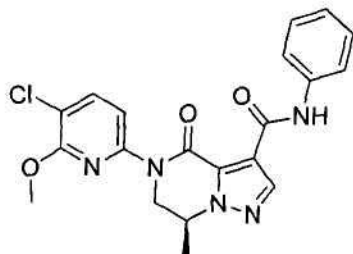
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		 <p>Сполука № 72</p>
I-74	NH ₄ Cl	 <p>I-69 і спол. № 73</p>
I-76	NH ₄ Cl	 <p>Сполука № 74</p>
I-77	NH ₄ Cl	 <p>Сполука № 75</p>
I-78	NH ₄ Cl	 <p>Сполука № 76</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-80	NH_4Cl	 Сполука № 77
I-80		 Сполука № 78
I-81	 I-93	 Сполука № 79
I-82	NH_4Cl	 Сполука № 80
I-82		 Сполука № 81

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-83	NH ₄ Cl	 Сполука № 82
I-81	NH ₄ Cl	 Сполука № 166
I-96	NH ₄ Cl	 I 97

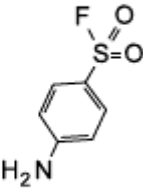
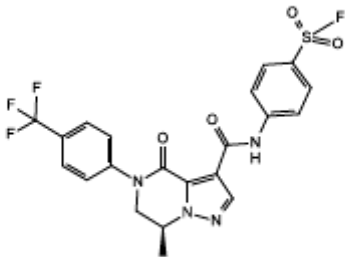
Приклад 4 (Е-4)

5 (7S)-5-(5-хлор-6-метокси-2-піридил)-7-метил-4-оксо-N-феніл-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 83)



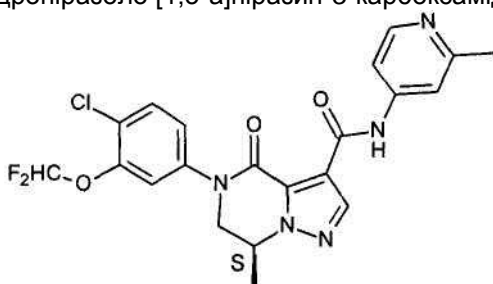
10 Суміш проміжної сполуки I-79 (100 мг, 0,297 ммоль), аніліну (30 мкл, 0,327 ммоль), НАТУ (147 мг, 0,386 ммоль) і DIPEA (119 мкл, 0,683 ммоль) у DMF (1,5 мл) перемішували за 80 °С протягом 16 год. Суміш розводили в DCM та промивали насич. розч. NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випарювали in vacuo. Неочищений продукт розтирали за допомогою MeOH з одержанням кінцевої сполуки спол. № 83 (75 мг, 61 %) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. ¹HЯМР (400 МГц, CDCl₃) 6 ppm 1,73 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 4,03 (s, 3 H) 4,34 (dd, J=13,6, 7,2 Гц, 1 H) 4,56 (dd, J=13,6, 4,2 Гц, 1 H) 4,79 (quind, J=6,7, 6,7, 6,7, 6,7, 4,3 Гц, 1 H) 7,05-7,15 (m, 1 H) 7,29-7,40 (m, 2 H) 7,61 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 7,74-7,77 (m, 2 H) 7,77 (d, J=8,3 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 11,91 (br. s, 1 H).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для Е-4, також синтезували наступні сполуки.

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-74		
		Сполука № 167

Приклад 5 (Е-5)

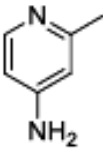
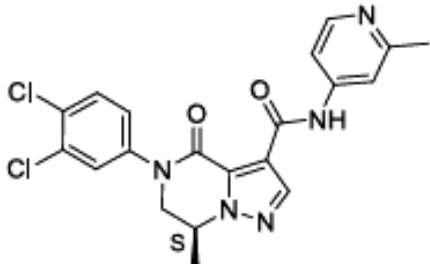
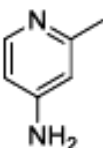
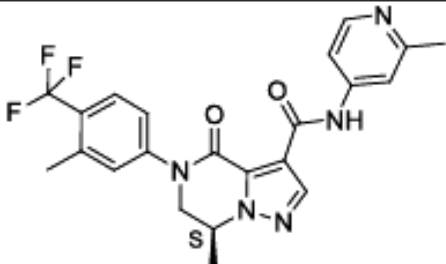
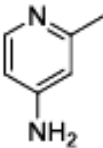
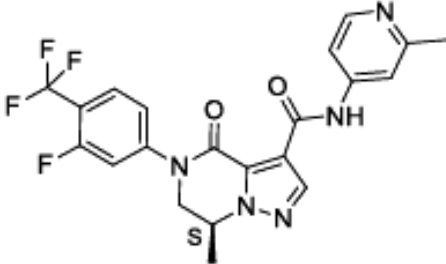
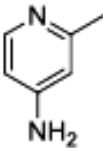
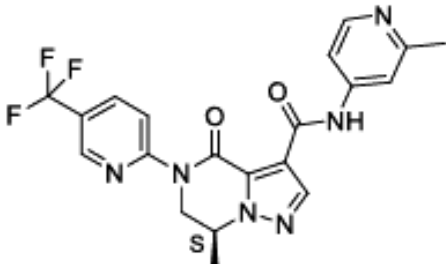
(7S)-5-[4-хлор-3-(дифторметокси)феніл]-7-метил-N-(2-метил-4-піридил)-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 84)

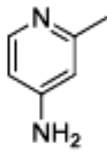
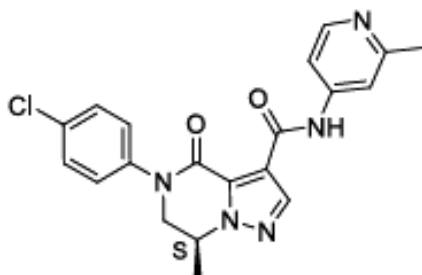
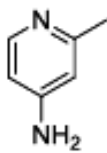
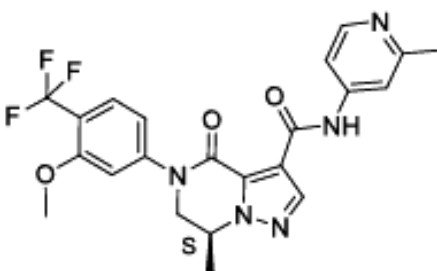
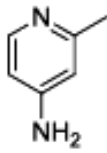
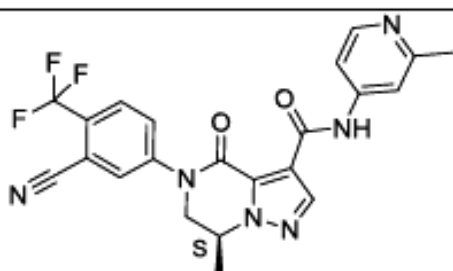
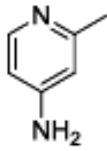
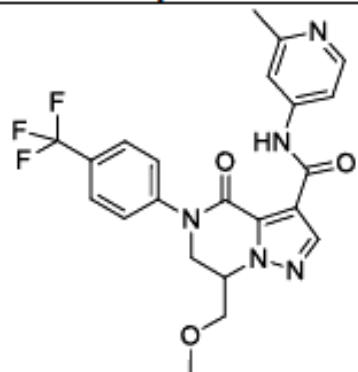


До суміші проміжної сполуки I-49 (290 мг, 0,693 ммоль), Pd(OAc)₂ (3 мг, 0,013 ммоль), dppf (14 мг, 0,026 ммоль),

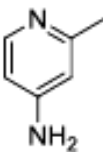
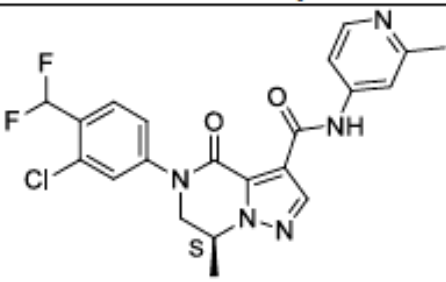
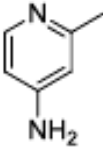
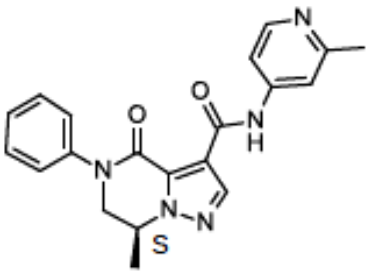
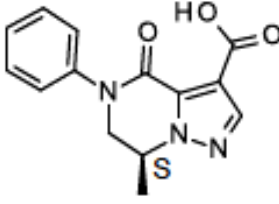
4-аміно-2-метилпіридину (71 мг, 0,661 ммоль) в 1,4-діоксані (30 мл) додавали Et₃N (275 мкл, 1,983 ммоль) і перемішували її в атмосфері CO (6 атм.) за 90 °C протягом 18 год. Суміш розводили насич. розч. NaHCO₃ та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (MgSO₄), фільтрували та розчинники випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у гептані від 0/100 до 90/10). Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Продукт розтирали за допомогою пентану з одержанням кінцевої сполуки спол. № 84 (135 мг, 45 %). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,76 (d, J=6,5 Гц, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,99 (dd, J=12,9, 7,6 Гц, 1 H) 4,26 (dd, J=12,9, 4,3 Гц, 1 H) 4,75-4,90 (m, 1 H) 6,63 (t, J=72,7 Гц, 1 H) 7,22-7,29 (m, 1 H) 7,33 (s, 1 H) 7,47 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,61 (d, J=8,7 Гц, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,36 (d, J=5,6 Гц, 1 H) 12,08 (br. s., 1 H).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для Е-5, також синтезували наступні сполуки.

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-39		 Сполука № 85
I-40		 Сполука № 86
I-41		 Сполука № 87
I-43		 Сполука № 88

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-44		 <p>Сполука № 89</p>
I-45		 <p>Сполука № 90</p>
I-46		 <p>Сполука № 91</p>
I-53		 <p>Сполука № 92</p> <p>Потім відокремлювали за допомогою хіральної SFC (нерухома фаза: CHIRALPAK IC, 5 мкм, 250 x 30 мм, рухома фаза: 60% CO₂, 40% EtOH (0,3%</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
		<p data-bbox="994 264 1452 353">іPrNH₂)) з одержанням 126 мг спол. № 92 і 135 мг спол. № 93</p> <div data-bbox="1034 360 1406 741"> </div> <p data-bbox="1114 757 1326 797">Сполука № 93</p> <div data-bbox="1034 804 1406 1184"> </div> <p data-bbox="1114 1200 1326 1240">Сполука № 94</p>
I-47		<div data-bbox="994 1256 1445 1503"> </div> <p data-bbox="1114 1541 1326 1581">Сполука № 95</p> <p data-bbox="1074 1597 1366 1637">а також одержували</p> <div data-bbox="1042 1644 1398 1868"> </div> <p data-bbox="1190 1883 1249 1924">I-85</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-48		 Сполука № 96
I-55		 Сполука № 97 а також одержували  I-84

Приклад 6 (Е-6)

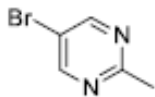
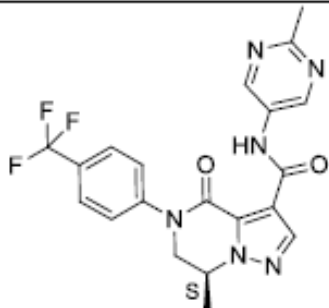
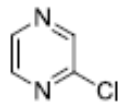
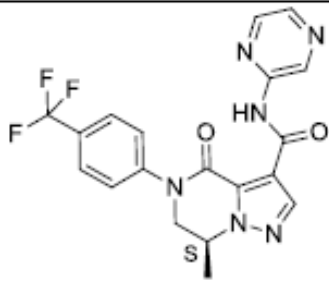
(7S)-5-(3,4-дихлорфеніл)-N-(5-фтор-2-піридил)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-
5 а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 98)

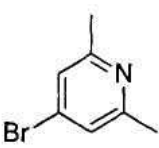
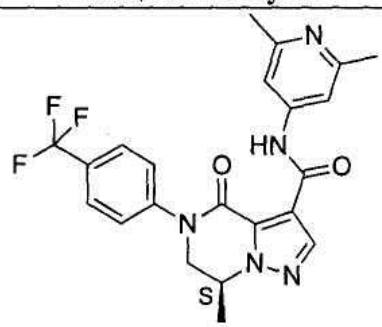
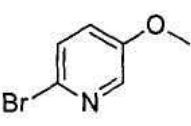
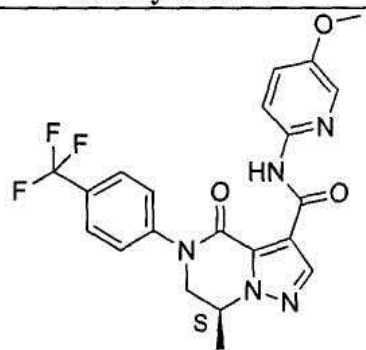
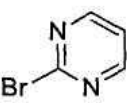
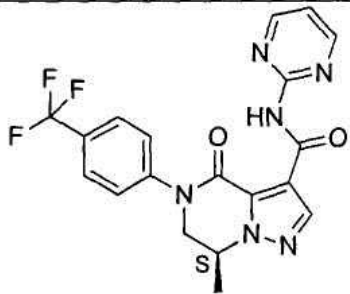
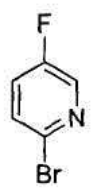
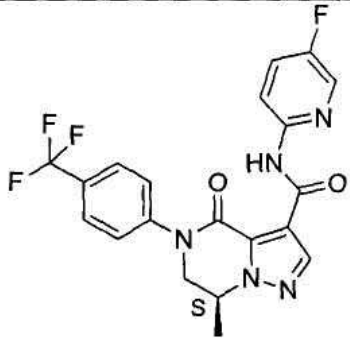


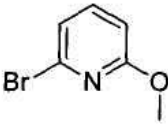
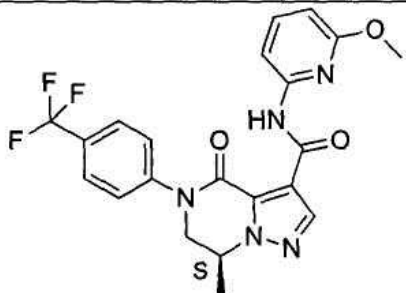
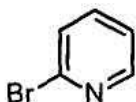
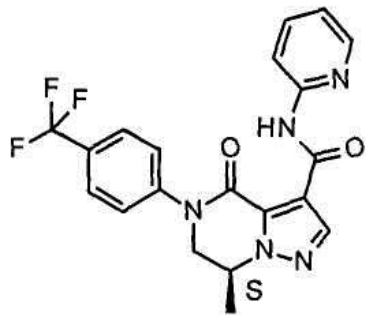
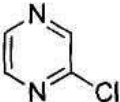
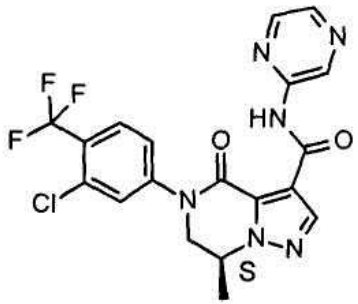
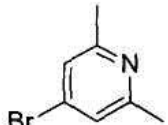
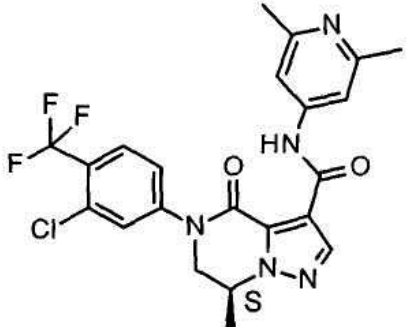
До перемішаної суміші сполуки спол. № 76 (150 мг, 0,442 ммоль), Xantphos (26 мг, 0,044 ммоль), K_3PO_4 (281 мг, 1,326 ммоль) у THF (6 мл) у запаяній пробірці та в атмосфері азоту додавали $Pd_2(dba)_3$ (24 мг, 0,026 ммоль) і 2-бром-5-фторпіридин (78 мг, 0,442 ммоль). Суміш перемішували за 90 °C протягом 4 год. Суміш обробляли насич. розч. $NaHCO_3$ та екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na_2SO_4), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в гептані від 0/100 до 50/50). Необхідні фракції збирали та розчинники концентрували in vacuo з одержанням після розтирання за допомогою DIPE кінцевої сполуки спол. № 98 (178 мг, 93 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ ppm 1,75 (d, $J=6,7$ Гц, 3 H) 3,97 (dd, $J=12,9, 7,4$ Гц, 1 H) 4,26 (dd, $J=12,8,$

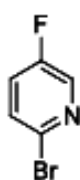
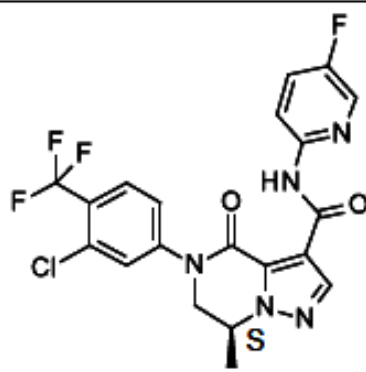
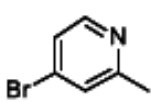
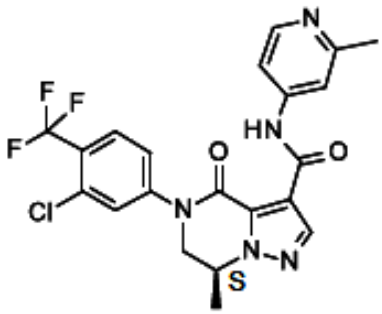
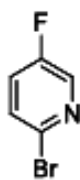
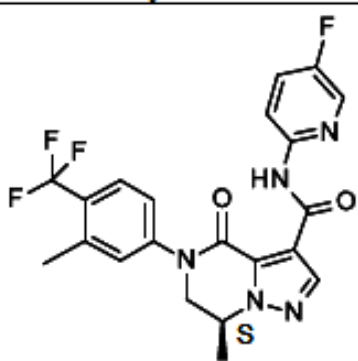
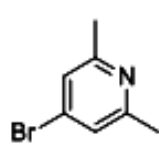
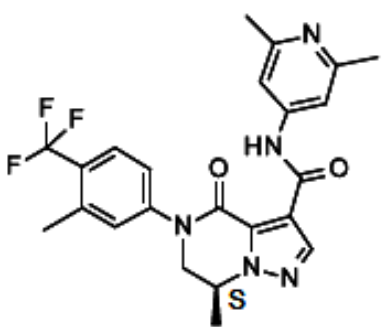
4,3 Гц, 1 H) 4,82 (quind, J=6,7, 4,4 Гц, 1 H) 7,26 (dd, J=8,6, 2,5 Гц, 1 H) 7,43 (ddd, J=9,1, 7,8, 3,0 Гц, 1 H) 7,51 (d, γ =2,5 Гц, 1 H) 7,55 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 8,19 (d, J=3,0 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,38 (dd, J=9,2, 3,9 Гц, 1 H) 12,39 (br. s, 1 H).

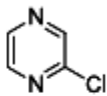
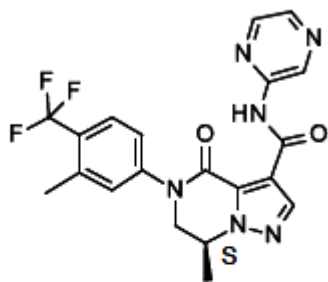
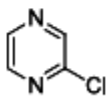
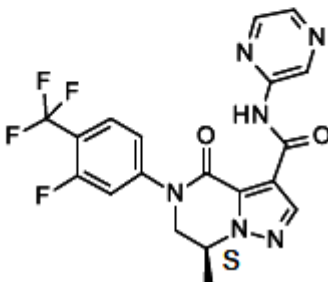
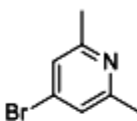
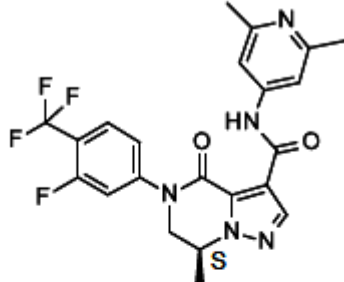
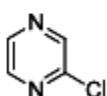
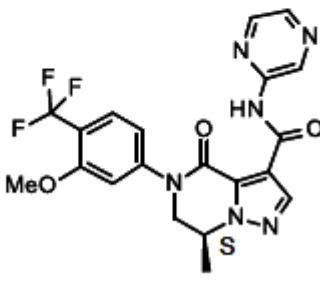
Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для Е-6, також синтезували наступні сполуки.

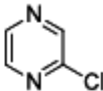
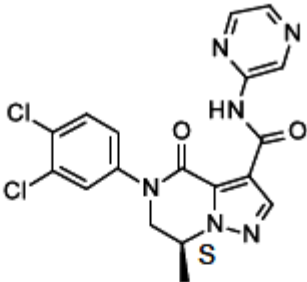
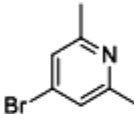
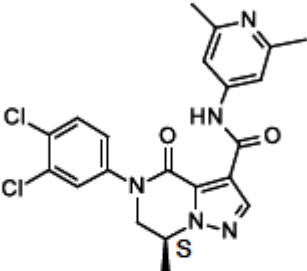
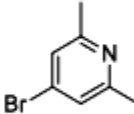
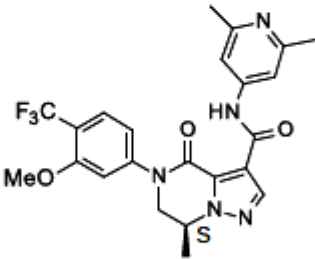
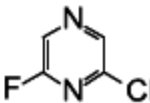
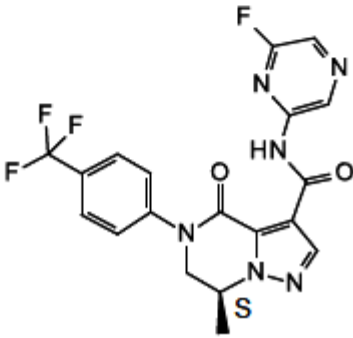
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-69		 Сполука № 99
I-69		 Сполука № 100

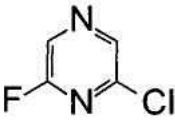
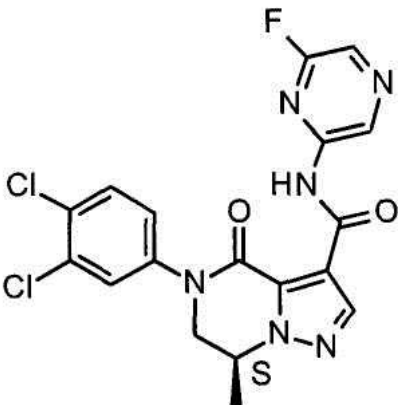

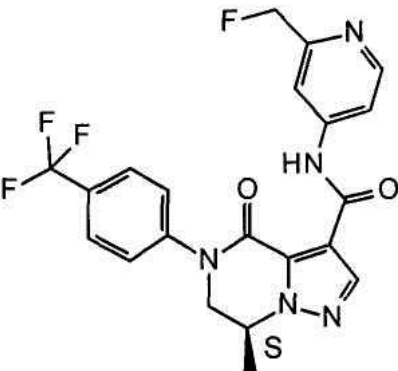
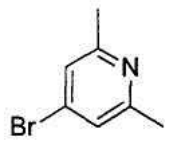
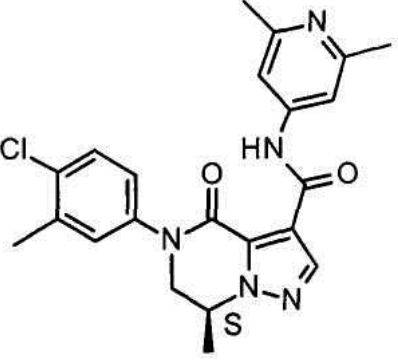
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-69		 Сполука № 101
I-69		 Сполука № 102
I-69		 Сполука № 103
I-69		 Сполука № 104

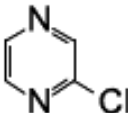
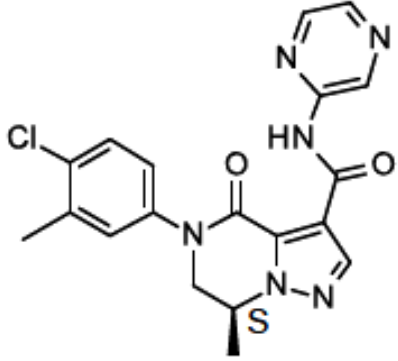
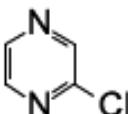
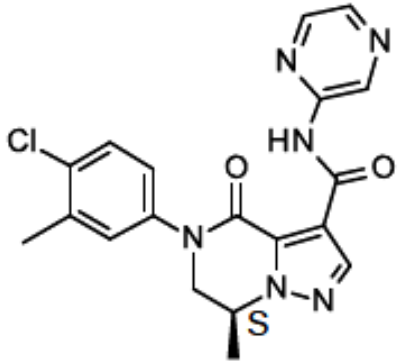
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-69		 <p data-bbox="1129 546 1361 584">Сполука № 105</p>
I-69		 <p data-bbox="1145 949 1337 987">Сполука № 9</p>
Сполука № 74		 <p data-bbox="1129 1341 1361 1379">Сполука № 106</p>
Сполука № 74		 <p data-bbox="1129 1756 1361 1794">Сполука № 107</p>

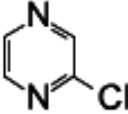
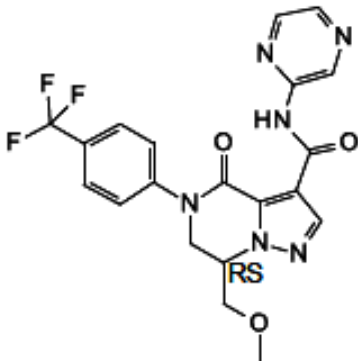
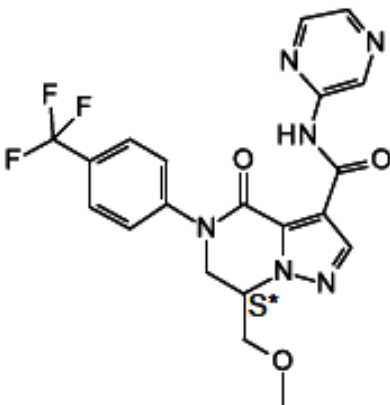
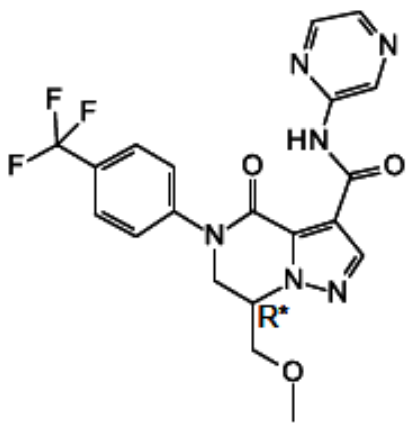
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
Сполука № 74		 Сполука № 108
Сполука № 74		 Сполука № 109
Сполука № 75		 Сполука № 110
Сполука № 75		 Сполука № 111

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
Сполука № 75		 <p>Сполука № 112</p>
Сполука № 77		 <p>Сполука № 113</p>
Сполука № 77		 <p>Сполука № 114</p>
Сполука № 80		 <p>Сполука № 115</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
Сполука № 76		 Сполука № 116
Сполука № 76		 Сполука № 118
Сполука № 80		 Сполука № 143
I-69		 Сполука № 145

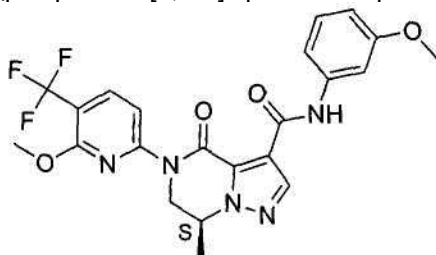
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-69 (процедура А)		 <p>Сполука № 146</p>
I-69		 <p>Сполука № 151</p>
Сполука № 166		 <p>Сполука № 160</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
Сполука № 166		 <p>Сполука № 161</p>
Сполука № 82		 <p>Сполука № 162</p>

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-97		 <p>Сполука № 163 Спол. № 163 очищали за допомогою хіральної SFC (нерухома фаза: CHIRALCEL OD-H, 5 мкм, 250 x 20 мм, рухома фаза: 70% CO₂, 30% iPrOH) з одержанням спол. № 154 і спол. № 155.</p>
		 <p>Сполука № 154</p>
		 <p>Сполука № 155</p>

Приклад 7 (Е-7).

(7_S)-N-(3-метоксифеніл)-5-[6-метокси-5-(трифторметил)-2-піридил]-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло [1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 119)



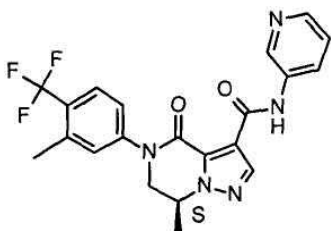
До перемішаного розчину м-анізидину (66 мкл, 0,585 ммоль) у THF (2,5 мл) за 0 °С в атмосфері азоту додавали триметилалюміній (2М в гептані, 293 мкл, 0,585 ммоль). До цього розчину за 0 °С додавали проміжну сполуку I-72 (150 мг, 0,390 ммоль) у THF (2 мл). Суміш перемішували за 150 °С протягом 5 хвилин під впливом мікрохвильового випромінювання. Надлишок триметилалюмінію гасили за допомогою 1 н. HCl та розводили за допомогою DCM. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 0/100 до 20/80). Необхідні фракції збирали та розчинник випарювали in vacuo з одержанням кінцевої сполуки спол. № 119 (92 мг, 49 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,74 (d, J=6,7 Гц, 3 H) 3,84 (s, 3 H) 4,06 (s, 3 H) 4,40 (dd, J=13,8, 7,3 Гц, 1 H) 4,63 (dd, J=13,6, 4,2 Гц, 1 H) 4,79 (quind, J=6,7, 4,3 Гц, 1 H) 6,67 (ddd, J=7,6, 2,5, 1,6 Гц, 1 H) 7,14-7,26 (m, 2 H) 7,58 (t, J=2,1 Гц, 1 H) 7,78 (d, J=8,1 Гц, 1 H) 8,00 (d, J=8,6 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 11,82 (br. s, 1 H).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-7, також синтезували наступні сполуки.

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-72		 Сполука № 120
I-72		 Сполука № 121
I-72		 Сполука № 122

Приклад 8 (E-8)

(7_S)-7-метил-5-[3-метил-4-(трифторметил)феніл]-4-оксо-N-(3-піридил)-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 36)

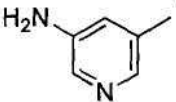
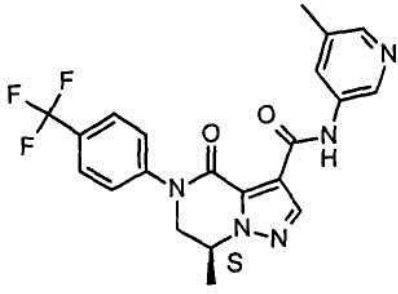
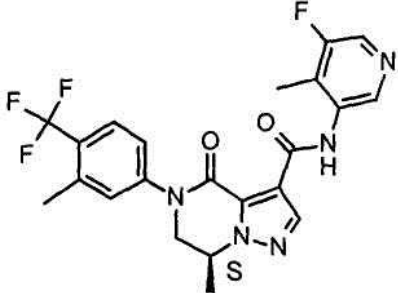
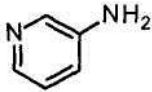
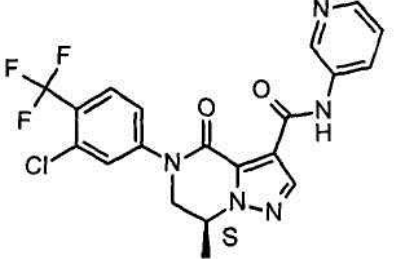
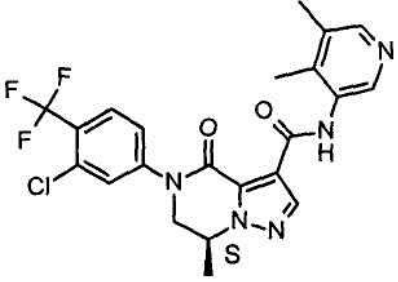


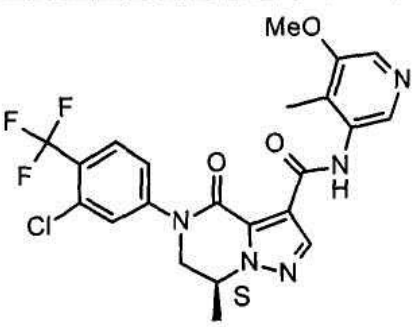
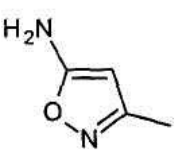

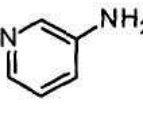
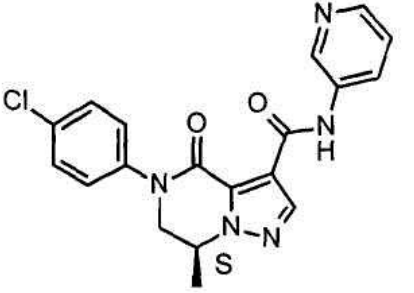
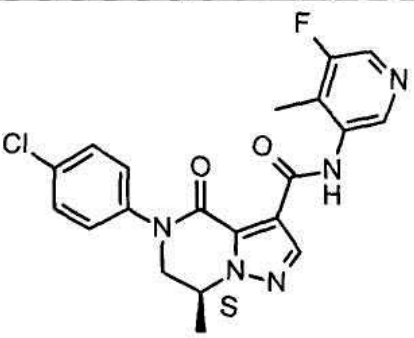
До перемішаного розчину 3-амінопіридину (1,15 г, 12,25 ммоль) у THF (49,5 мл) в атмосфері азоту додавали розчин комплексу хлорид ізопропілмагнію/хлорид літію (1,3 М у THF, 12,6 мл, 16,33 ммоль). Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Одержаний розчин додавали до перемішаного розчину проміжної сполуки I-59 (3 г, 8,16 ммоль) у THF (49,5 мл) і суміш перемішували за 65 °С протягом 16 год. Знову додавали розчин комплексу хлорид ізопропілмагнію/хлорид літію (1,3 М в THF, 6,3 мл, 8,16 ммоль) і суміш перемішували за 70 °С протягом 1 год. Додавали воду та суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo.

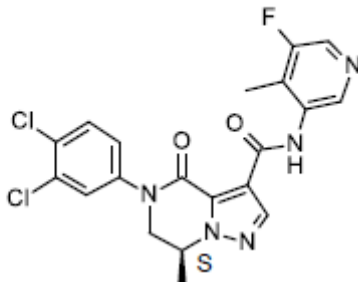
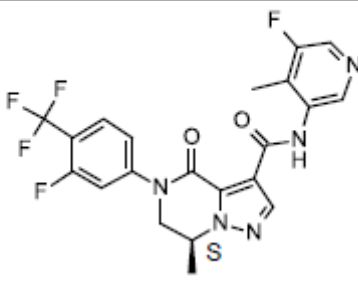
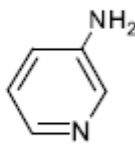
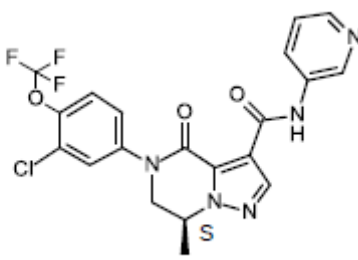
Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 0/100 до 100/0). Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH у DCM від 0/100 до 10/90). Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Залишок розтирали за допомогою DIPE з одержанням кінцевої сполуки спол. № 36 (2 г, 57 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,76 (d, J=6,4 Гц, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 4,01 (dd, J=13,0, 7,2 Гц, 1 H) 4,30 (dd, J=13,0, 4,3 Гц, 1 H) 4,79-4,87 (m, 1 H) 7,25 (dd, J=8,1, 4,6 Гц, 1 H) 7,32 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,77 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 8,24 (dt, J=8,4, 1,4 Гц, 1 H) 8,32 (dd, J=4,6, 0,9 Гц, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,81 (d, J=2,3 Гц, 1 H) 12,05 (br. s., 1 H).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-8, також синтезували наступні сполуки.

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-61		 Сполука № 104
I-61		 Сполука № 123
I-61	I-93	

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
		Сполука № 124
I-61		 Сполука № 8
I-59	I-93	 Сполука № 125
I-58		 Сполука № 47
I-58	I-94	 Сполука № 126

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-58	I-95	 Сполука № 127
I-58		 Сполука № 128
I-64		 Сполука № 41
I-64	I-93	 Сполука № 129

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-60	I-93	 Сполука № 130
I-57	I-93	 Сполука № 131
I-94		 Сполука № 152

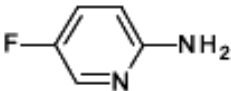
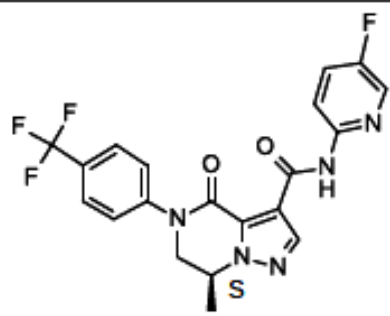
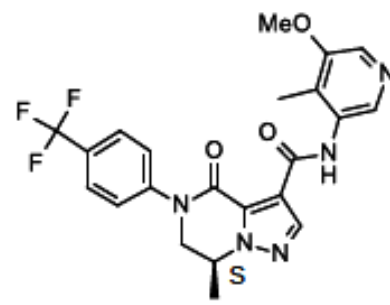
Приклад 9 (E-9)

(7S)-N-(5-фтор-4-метил-3-піридил)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 124)



До перемішаного розчину проміжної сполуки I-93 (75 мг, 0,598 ммоль) у THF (5 мл) за 0 °C додавали біс(триметилсиліл)амід літію (1М в THF, 0,653 мл, 0,653 ммоль). Суміш перемішували за 0 °C протягом 30 хв., потім охолоджували до -10 °C і додавали проміжну сполуку I-61 (200 мг, 0,544 ммоль) у THF (3 мл). Суміш перемішували за -10 °C протягом 1 год. Суміш розводили водою та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в DCM від 0/100 до 20/80, а потім 7 н. розчин аміаку в MeOH у DCM 10/90). Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Залишок розтирали за допомогою DIPE з одержанням кінцевої сполуки спол. № 124 (76 мг, 31 %) у вигляді твердої речовини блідо-оранжево-рожевого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,78 (d, J=6,4 Гц, 3 H) 2,25 (d, J=1,4 Гц, 3 H) 4,05 (dd, J=12,9, 7,4 Гц, 1 H) 4,34 (dd, J=12,9, 4,2 Гц, 1 H) 4,82-4,90 (m, 1 H) 7,53 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,78 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 8,94 (s, 1 H) 11,56(br.s, 1H).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-9, також синтезували наступні сполуки.

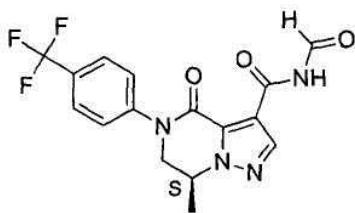
Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-61		 Сполука № 104
I-61	I-95	 Сполука № 132

- 5 Приклад 10 (E-10)
(7S)-5-[3-хлор-4-(трифторметил)феніл]-N-(5-фтор-4-метил-3-піридил)-7-метил-4-оксо-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 133)



- До перемішаного розчину броміду етилмагнію (1М в THF, 0,448 мл, 0,448 ммоль) в атмосфері азоту додавали проміжну сполуку I-93 (56 мг, 0,448 ммоль) у THF (1 мл). Суміш перемішували за к. т. протягом 1 год. Одержаний розчин додавали до перемішаного розчину проміжної сполуки I-58 (150 мг, 0,373 ммоль) у THF (0,84 мл) і суміш перемішували за к. т. протягом 18 год. Додавали воду та суміш екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та розчинники концентрували in vacuo.
- 15 Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc в DCM від 0/100 до 20/80, а потім 7 н. розчин аміаку в MeOH у DCM 10/90). Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Залишок розтирали за допомогою DIPE з одержанням кінцевої сполуки спол. № 133 (65 мг, 36 %) у вигляді твердої речовини брудно-білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,78 (d, J=6,4 Гц, 3 H) 2,27 (d, J=1,4 Гц, 3 H) 4,05 (dd, J=12,7, 7,5 Гц, 1 H) 4,32 (dd, J=12,9, 4,2 Гц, 1 H) 4,86 (quind, J=6,9, 4,3 Гц, 1 H) 7,43 (dd, J=8,4, 1,4 Гц, 1 H) 7,59 (d, J=2,0 Гц, 1 H) 7,83 (d, J=8,4 Гц, 1 H) 8,23 (br. s., 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,95 (br. s., 1 H) 11,44 (s, 1 H).

Приклад 11 (E-11)

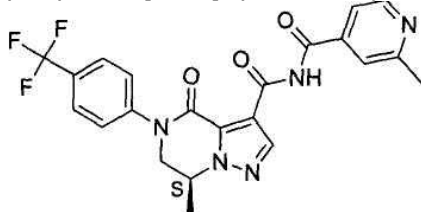


До розчину проміжної сполуки I-69 або спол. № 73 (30 мг, 0,0887 ммоль) у DCM (0,568 мл) за к. т. додавали диметилацеталь N,N-диметилформаміду (15,315 мкл, 0,115 ммоль). Потім додавали молекулярні сита 5 А (50 мг) і суміш перемішували за 70 °С протягом 40 хв. під впливом мікрохвильового випромінювання. Суміш

фільтрували через прокладку з діатомової землі та промивали за допомогою DCM. Розчинник видаляли in vacuo та залишок очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (EtOAc у DCM, градієнт від 0:100 до 50:50). Необхідні фракції збирали та концентрували in vacuo з одержанням кінцевої сполуки спол. № 134 (19 мг, 58,49 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,77 (d, J=6,6 Гц, 3 H) 4,04 (dd, J=13,0, 7,5 Гц, 1 H) 4,32 (dd, J=13,0, 4,3 Гц, 1 H) 4,85 (quind, J=6,8, 4,3 Гц, 1 H) 7,52 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,76 (d, J=8,4 Гц, 2 H) 8,34 (s, 1 H) 9,34 (d, J=9,2 Гц, 1 H) 12,35 (br. d, J=8,4 Гц, 1H).

Приклад 12 (E-12)

(7S)-7-метил-N-(2-метилпіридин-4-карбоніл)-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 135)



До перемішаної суміші проміжної сполуки I-69 (174 мг, 0,514 ммоль) у піридині (414 мкл) в атмосфері азоту додавали хлорид 2-метил-4-піридинкарбонілу (80 мг, 0,514 ммоль). Суміш перемішували за 50 °С протягом 2 год. Розчинник концентрували in vacuo та неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію, 7 н. розчин аміаку в MeOH у DCM від 0:100 до 4:96) з одержанням безбарвного масла, яке додатково очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 XBridge, 30×100 мм, 5 мкм; рухома фаза: градієнт від 67 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з рН 9, 33 % MeCN до 50 % 0,1 % розчину NH₄CO₃H/NH₄OH у воді з рН 9, 50 % MeCN) з одержанням кінцевої сполуки спол. № 135 (11 мг, 5 %). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ ppm 1,77 (d, J=6,6 Гц, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 4,09 (dd, J=13,0, 7,5 Гц, 1 H) 4,36 (dd, J=13,0, 4,3 Гц, 1 H) 4,86 (quind, J=6,9, 4,2 Гц, 1 H) 7,56 (br. d, J=8,4 Гц, 2 H) 7,60 (dd, J=5,2, 1,2 Гц, 1 H) 7,71 (br. s, 1 H) 7,79 (br. d, J=8,4 Гц, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,60 (d, J=5,2 Гц, 1 H) 13,12 (br. s, 1 H).

Приклад 13 (E-13)

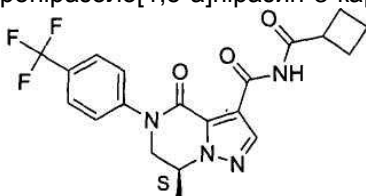
(7S)-N-[(6-аміно-3-піридил)метил]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-3-карбоксамід (спол. № 136)



Суміш проміжної сполуки I-89 (75 мг, 0,144 ммоль), хлоргідрату гідроксиламіну (50 мг, 0,72 ммоль) та Et₃N (20 мкл, 0,144 ммоль) в EtOH (2 мл) і воді (1 мл) перемішували за температури утворення флегми протягом 20 год. Додавали хлоргідрат гідроксиламіну (50 мг, 0,72 ммоль) та Et₃N (20 мкл, 0,144 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом додаткових 12 год., а потім охолоджували. Охолоджений розчин гасили за допомогою HCl, промивали за допомогою Et₂O та рН доводили до 9-10 за допомогою 2 М NaOH. Одержану суміш

екстрагували декілька разів за допомогою DCM. Об'єднані органічні фази висушували (MgSO_4) та розчинник випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; DCM-MeOH 9/1 у DCM від 5/100 до 70/30). Необхідні фракції збирали і розчинники випарювали in vacuo. Продукт розтирали за допомогою DIPE з одержанням кінцевої сполуки спол. № 136 (43 мг, 66 %) у вигляді твердої речовини білого кольору. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,65 (d, $J=6,6$ Гц, 3 H) 3,89 (dd, $J=12,8$, 7,1 Гц, 1 H) 4,20 (dd, $J=12,8$, 4,3 Гц, 1 H) 4,31 (br. s., 2 H) 4,36 (d, $J=5,8$ Гц, 2 H) 4,65-4,78 (m, 1 H) 6,36 (d, $J=8,4$ Гц, 1 H) 7,37-7,45 (m, 3 H) 7,68 (br. d, $J=8,4$ Гц, 2 H) 7,94 (d, $J=1,5$ Гц, 1 H) 8,20 (s, 1 H) 9,99 (br.t, $J=5,1$, 5,1 Гц, 1H).

Приклад 14 (E-14)
(7S)-N-(циклобутанкарбоніл)-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-6,7-дигідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід (спол. № 137)

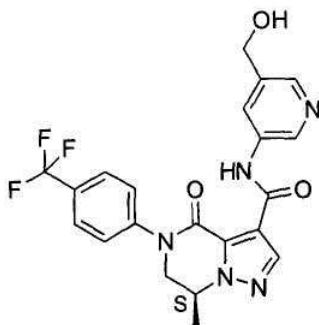


До перемішаного розчину проміжної сполуки I-90 (100 мг, 0,246 ммоль) у фторбензолі (2,5 мл) та DMSO (100 мкл) за к. т. додавали періодат Десса-Мартіна (167 мг, 0,394 ммоль). Одержану суміш перемішували в запайній пробірці за 85 °C протягом 1 год. Забезпечували досягнення сумішшю к. т., а потім її розділяли між EtOAc та водн. розч. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Органічний шар висушували (MgSO_4), фільтрували та розчинник концентрували in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; MeOH у DCM 10:90). Необхідні фракції збирали та розчинники концентрували in vacuo з одержанням залишку, який додатково очищали за допомогою RP HPLC (нерухома фаза: C18 XBridge, 30×100 мм, 5 мкм; рухома фаза: градієнт від 54 % 0,1 % розчину $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ у воді з pH 9, 46 % MeCN до 64 % 0,1 % розчину $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}/\text{NH}_4\text{OH}$ у воді з pH 9, 36 % MeCN) з одержанням кінцевої сполуки спол. № 137 (45 мг, 43 %). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ ppm 1,74 (d, $J=6,4$ Гц, 3 H) 1,81-1,90 (m, 1 H) 1,91-2,02 (m, 1 H) 2,18-2,28 (m, 2 H) 2,29-2,39 (m, 2 H) 3,66 (quin, $J=8,5$ Гц, 1 H) 4,02 (dd, $J=13,0$, 7,2 Гц, 1 H) 4,31 (dd, $J=13,0$, 4,3 Гц, 1 H) 4,78-4,86 (m, 1 H) 7,52 (d, $J=8,1$ Гц, 2 H) 7,76 (d, $J=8,4$ Гц, 2 H) 8,28 (s, 1 H) 12,18 (br. s., 1 H).

Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-14, також синтезували наступні сполуки.

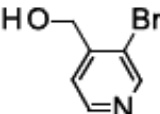
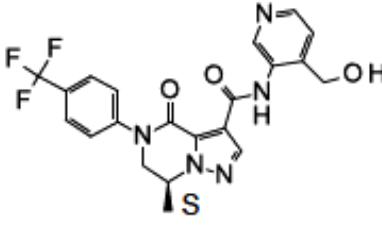
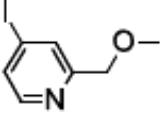
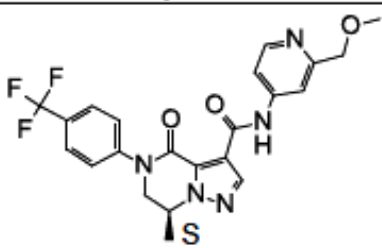
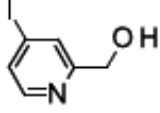
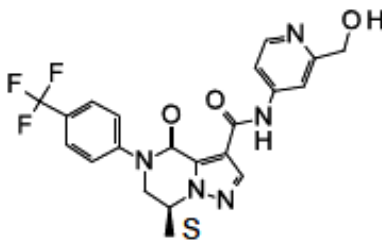
Проміжна сполука	Кінцева сполука
I-91	<p>Сполука № 138</p>

Приклад 15 (E-15)
(7S)-N-[5-(гідроксиметил)піридин-3-іл]-7-метил-4-оксо-5-[4-(трифторметил)феніл]-4,5,6,7-тетрагідропіразоло[1,5-a]піразин-3-карбоксамід (спол. № 148)



До перемішаної суспензії проміжної сполуки I-69 (202,6 мг, 0,599 ммоль), гетероарилгалогеніду [37669-64-0] (201,7 мг, 0,898 ммоль) і K_3PO_4 (381,4 мг, 1,797 ммоль) в 1,4-діоксані (8,1 мл) додавали йодид міді (I) (45,6 мг, 0,240 ммоль). Суміш продували азотом протягом декількох хвилин, а потім додавали (+/-)-транс-1,2-циклогександіамін (28,8 мкл, 0,240 ммоль) і TEA (0,250 мл, 1,797 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту в запаяній пробірці за 100 °C протягом 18 год. Потім знову додавали TEA (0,250 мл, 1,797 ммоль) і перемішували за 100 °C протягом 4 год. Потім суміш розводили NH_4OH /сольовим розчином та екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар відокремлювали та випарювали in vacuo. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (діоксид кремнію; EtOAc у DCM від 0/100 до 100/0). Необхідні фракції збирали і розчинники концентрували in vacuo. Неочищений продукт розтирали за допомогою DIPE, фільтрували та висушували з одержанням кінцевої сполуки спол. № 148 (122 мг, 46 %) у вигляді твердої речовини білого кольору.

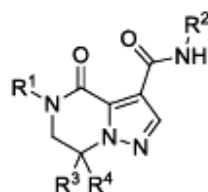
Дотримуючись процедури, аналогічної описаній для E-15, також синтезували наступні сполуки.

Проміжна сполука	Реагент	Кінцева сполука
I-69		 Сполука № 147
I-69		 Сполука № 149
I-69		 Сполука № 150

У таблиці 1 нижче наведені додаткові сполуки формули (I).

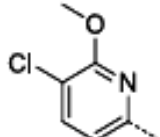
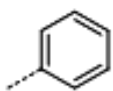
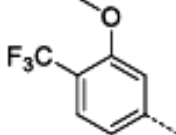
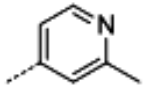
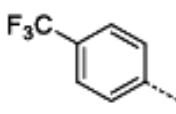
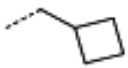
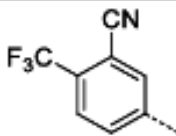
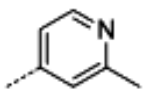
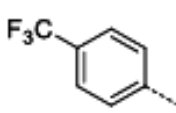
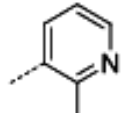
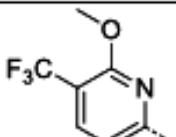
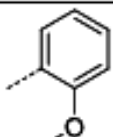
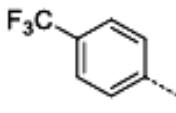
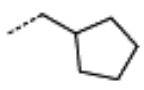
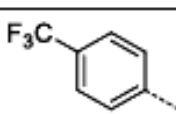
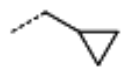
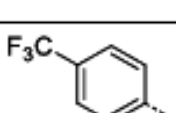
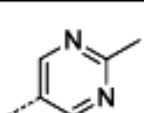
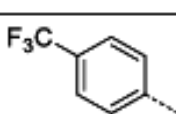
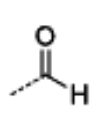
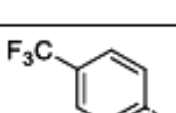
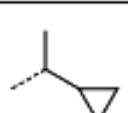
Наступні сполуки одержували згідно зі способами, наведеними як приклад в експериментальній частині (приклад №). Сполуки, наведені як приклад та описані в експериментальній частині, позначені зірочкою*. Для деяких сполук стереохімічну конфігурацію позначали як *R або *S, якщо абсолютна стереохімічна конфігурація не була визначена, хоча сама сполука була виділена як окремий стереоізомер та була енантімерно чистою.

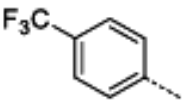
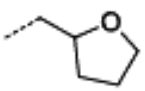
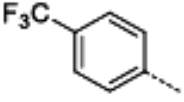
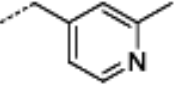
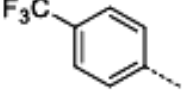
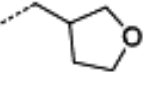
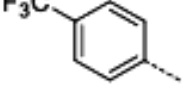
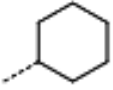
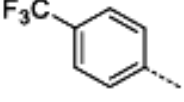
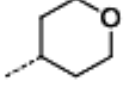
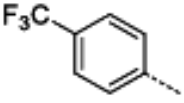
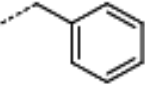
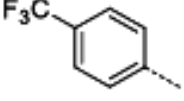

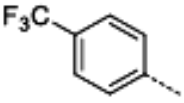
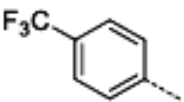
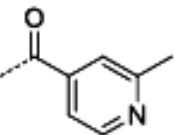
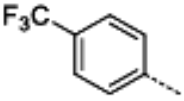
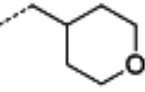
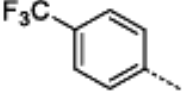
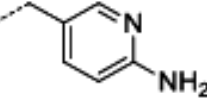
Таблиця 1

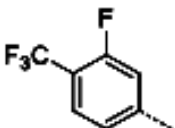
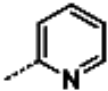
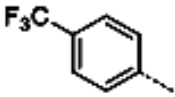
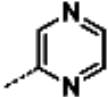
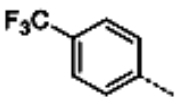
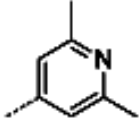
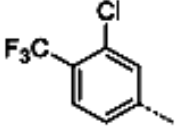
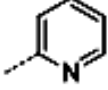
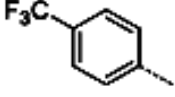
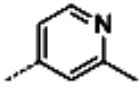
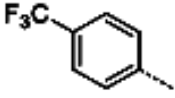
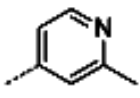
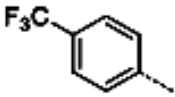

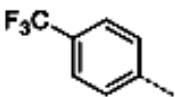

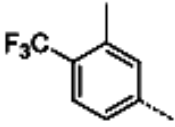
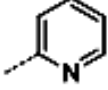
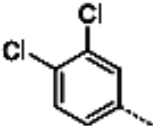
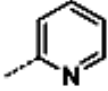
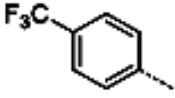
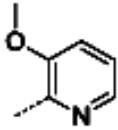


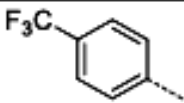
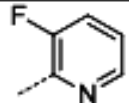
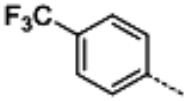
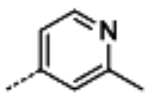
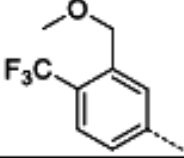
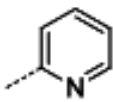
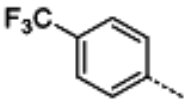
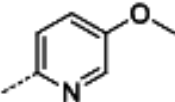
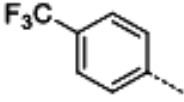
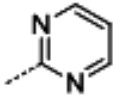
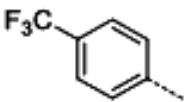
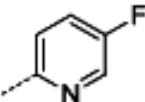
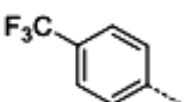

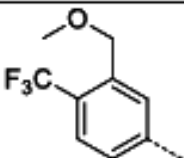
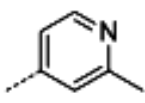
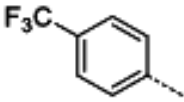
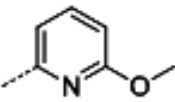
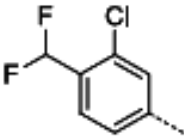
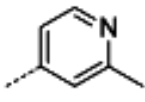
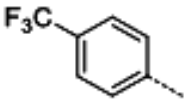
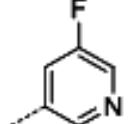
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
1			>CH(CH ₃) (S)	
2			>CH(CH ₃) (S)	
57			>CH(CH ₃) (S)	
3			>CH(CH ₃) (S)	
85			>CH(CH ₃) (S)	
86			>CH(CH ₃) (S)	
19			>CH(CH ₃) (S)	
4			>CH(CH ₃) (S)	
56			>CH(CH ₃) (S)	
5			>CH(CH ₃) (S)	
6			>CH(CH ₃) (S)	
87			>CH(CH ₃) (S)	

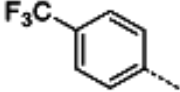
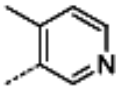
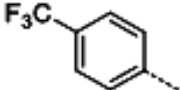

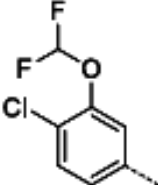
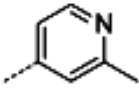
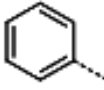
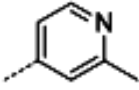
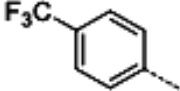
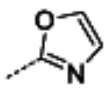
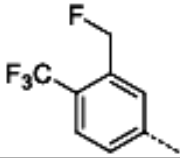
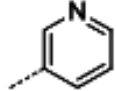
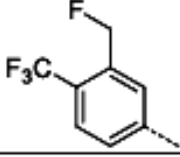
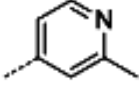
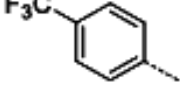
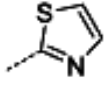
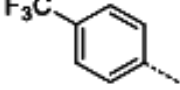
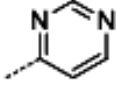
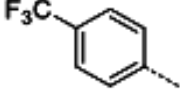
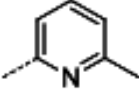
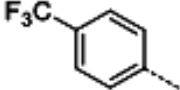
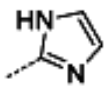
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
23			>CH(CH ₃) (S)	
120			>CH(CH ₃) (S)	
7			>CH(CH ₃) (S)	
144			>CH(CH ₃) (S)	
55			>CH(CH ₃) (S)	
8			>CH(CH ₃) (S)	
119			>CH(CH ₃) (S)	
88			>CH(CH ₃) (S)	
121			>CH(CH ₃) (S)	
89			>CH(CH ₃) (S)	
9			>CH(CH ₃) (S)	

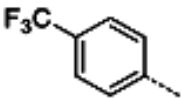
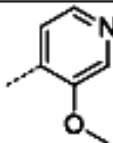
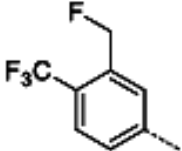
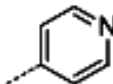
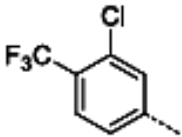
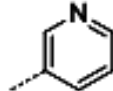
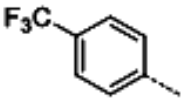
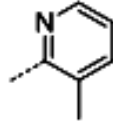
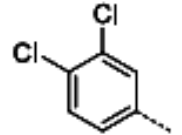
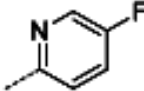
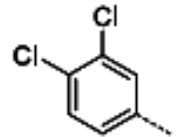
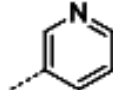
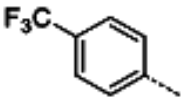

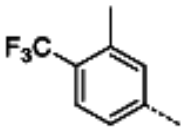
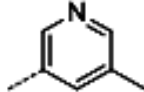
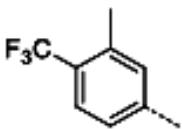
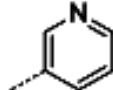
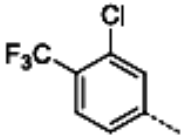
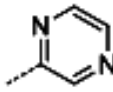
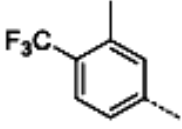
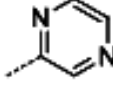
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
83			>CH(CH ₃) (S)	
90			>CH(CH ₃) (S)	
58			>CH(CH ₃) (S)	
91			>CH(CH ₃) (S)	
10			>CH(CH ₃) (S)	
122			>CH(CH ₃) (S)	
59			>CH(CH ₃) (S)	
60			>CH(CH ₃) (S)	
99			>CH(CH ₃) (S)	
134			>CH(CH ₃) (S)	
61			>CH(CH ₃) (*S)	

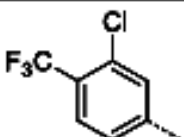
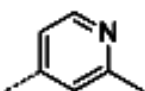
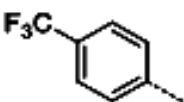
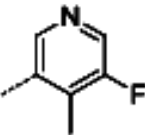
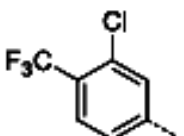
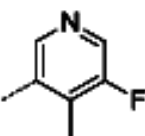
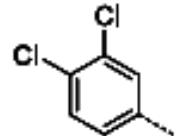
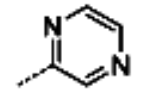
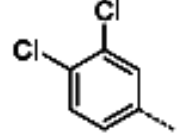
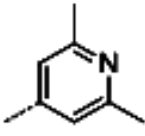
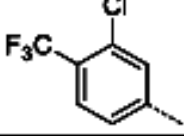
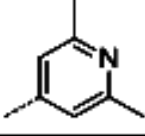
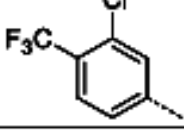
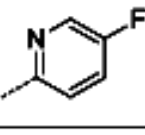
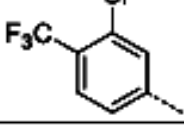
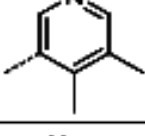
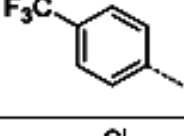
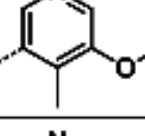
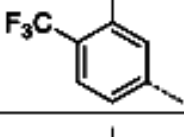
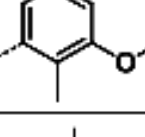
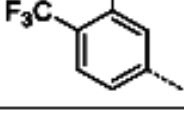
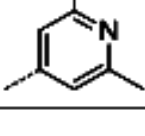
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
62			>CH(CH ₃) (S)	
63			>CH(CH ₃) (S)	
64			>CH(CH ₃) (S)	
65			>CH(CH ₃) (S)	
66			>CH(CH ₃) (S)	
67			>CH(CH ₃) (S)	
68			>CH(CH ₃) (S)	
69		-CH ₃	>CH(CH ₃) (S)	
135			>CH(CH ₃) (S)	
70			>CH(CH ₃) (S)	
136			>CH(CH ₃) (S)	

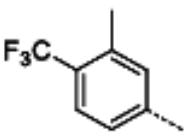
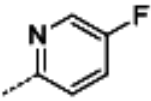
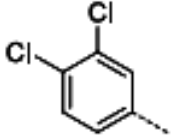
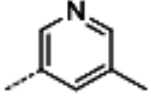
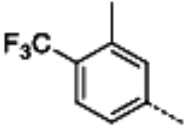
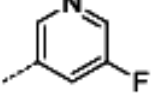
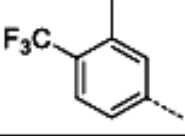
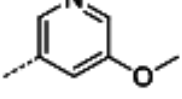
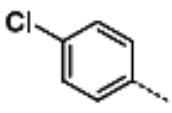
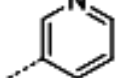
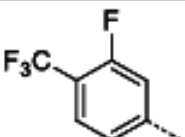
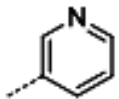
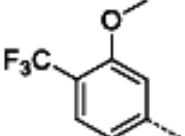
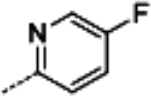
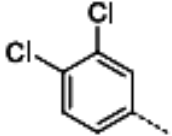
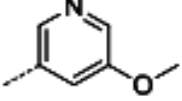
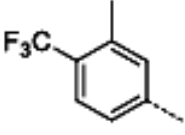
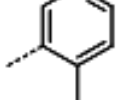
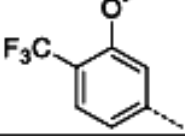
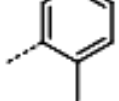
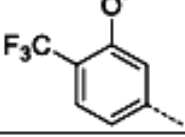
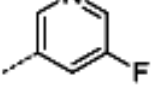
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
20			>CH(CH ₃) (S)	
100			>CH(CH ₃) (S)	
101			>CH(CH ₃) (S)	
46			>CH(CH ₃) (S)	
94			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
93			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
71			>CH(CH ₃) (S)	
72			>CH(CH ₃) (S)	
35			>CH(CH ₃) (S)	
25			>CH(CH ₃) (S)	
11			>CH(CH ₃) (S)	
12			>CH(CH ₃) (S)	

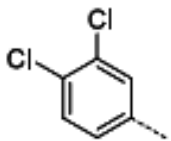
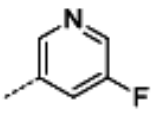
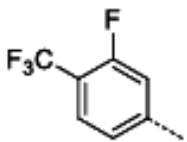
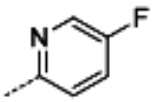
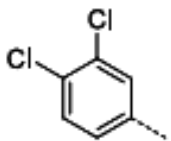
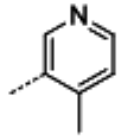
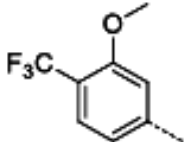
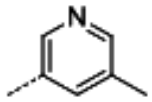
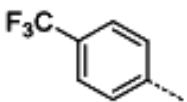
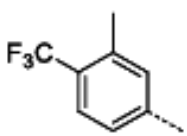
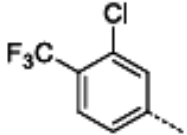
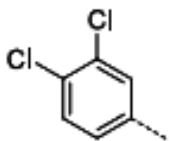
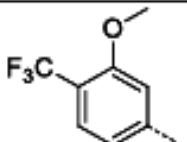
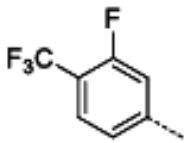
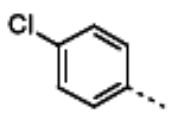
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
12a				. HCl
92			>CH(CH ₂ OCH ₃)	
31			>CH(CH ₃) (S)	
102			>CH(CH ₃) (S)	
103			>CH(CH ₃) (S)	
104			>CH(CH ₃) (S)	
137			>CH(CH ₃) (S)	
95			>CH(CH ₃) (S)	
105			>CH(CH ₃) (S)	
96			>CH(CH ₃) (S)	
13			>CH(CH ₃) (S)	
13a				. HCl

№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
14			>CH(CH ₃) (S)	
138			>CH(CH ₃) (S)	
84			>CH(CH ₃) (S)	
97			>CH(CH ₃) (S)	
139			>CH(CH ₃) (S)	
53			>CH(CH ₃) (S)	
54			>CH(CH ₃) (S)	
140			>CH(CH ₃) (S)	
141			>CH(CH ₃) (S)	
17			>CH(CH ₃) (S)	
142			>CH(CH ₃) (S)	

№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
16			>CH(CH ₃) (S)	
52			>CH(CH ₃) (S)	
47			>CH(CH ₃) (S)	
15			>CH(CH ₃) (S)	
98			>CH(CH ₃) (S)	
26			>CH(CH ₃) (S)	
18			>CH(CH ₃) (S)	
37			>CH(CH ₃) (S)	
36			>CH(CH ₃) (S)	
106			>CH(CH ₃) (S)	
112			>CH(CH ₃) (S)	

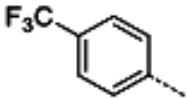
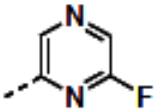
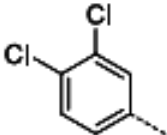
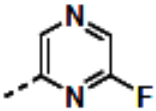
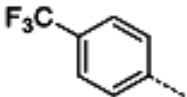
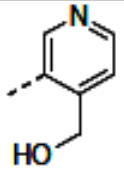
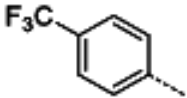
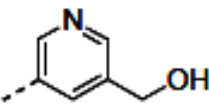
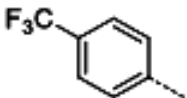
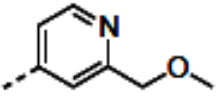
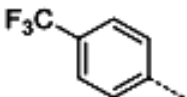
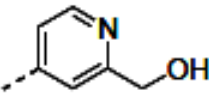
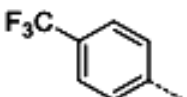
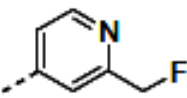
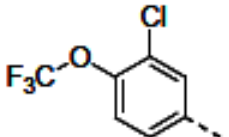
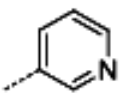
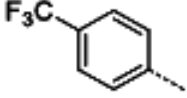
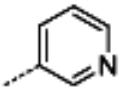
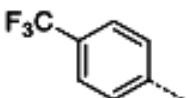
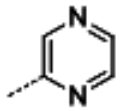
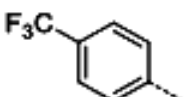
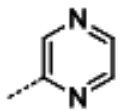
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
109			>CH(CH ₃) (S)	
124			>CH(CH ₃) (S)	
133			>CH(CH ₃) (S)	
116			>CH(CH ₃) (S)	
118			>CH(CH ₃) (S)	
107			>CH(CH ₃) (S)	
108			>CH(CH ₃) (S)	
126			>CH(CH ₃) (S)	
132			>CH(CH ₃) (S)	
127			>CH(CH ₃) (S)	
111			>CH(CH ₃) (S)	

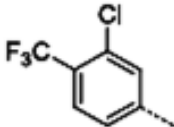
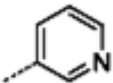
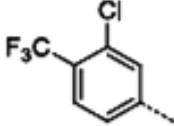
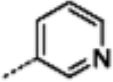
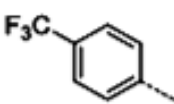
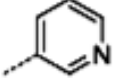
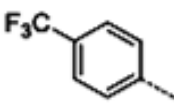
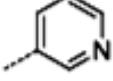
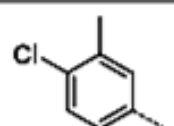
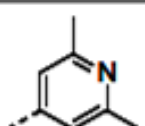
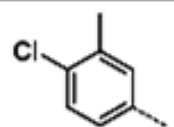
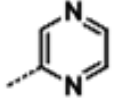
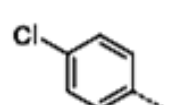
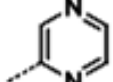
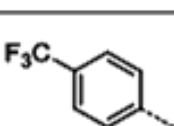
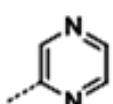
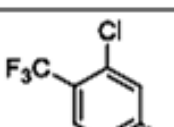
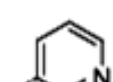
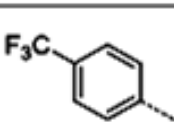
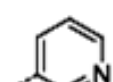
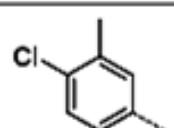
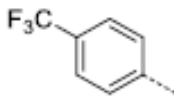
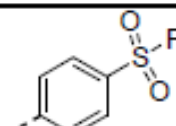
№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
110			>CH(CH ₃) (S)	
28			>CH(CH ₃) (S)	
39			>CH(CH ₃) (S)	
40			>CH(CH ₃) (S)	
41			>CH(CH ₃) (S)	
21			>CH(CH ₃) (S)	
81			>CH(CH ₃) (S)	
29			>CH(CH ₃) (S)	
38			>CH(CH ₃) (S)	
32			>CH(CH ₃) (S)	
117			>CH(CH ₃) (S)	

№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
27			>CH(CH ₃) (S)	
78			>CH(CH ₃) (S)	
30			>CH(CH ₃) (S)	
33			>CH(CH ₃) (S)	
73		-H	>CH(CH ₃) (S)	
75		-H	>CH(CH ₃) (S)	
74		-H	>CH(CH ₃) (S)	
76		-H	>CH(CH ₃) (S)	
80		-H	>CH(CH ₃) (S)	
77		-H	>CH(CH ₃) (S)	
82		-H	>CH(CH ₃) (S)	

№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
128			>CH(CH ₃) (S)	
113			>CH(CH ₃) (S)	
34			>CH(CH ₃) (S)	
50			>CH(CH ₃) (S)	
115			>CH(CH ₃) (S)	
24			>CH(CH ₃) (S)	
130			>CH(CH ₃) (S)	
131			>CH(CH ₃) (S)	
125			>CH(CH ₃) (S)	
129			>CH(CH ₃) (S)	
79			>CH(CH ₃) (S)	

№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
143			>CH(CH ₃) (S)	
22			>CH(CH ₃) (S)	
51			>CH(CH ₃) (S)	
123			>CH(CH ₃) (S)	
43			>CH(CH ₃) (S)	
114			>CH(CH ₃) (S)	
49			>CH(CH ₃) (S)	. HCl
44			>CH(CH ₃) (S)	
45			>CH(CH ₃) (S)	
48			>CH(CH ₃) (S)	
42			>CH(CH ₃) (S)	

№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
145			>CH(CH ₃) (S)	
146			>CH(CH ₃) (S)	
147			>CH(CH ₃) (S)	
148			>CH(CH ₃) (S)	
149			>CH(CH ₃) (S)	
150			>CH(CH ₃) (S)	
151			>CH(CH ₃) (S)	
152			>CH(CH ₃) (S)	
153			>CH ₂	
154			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
155			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	

№ спол.	R ¹	R ²	>CR ³ R ⁴	Форма солі
156			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
157			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
158			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*S)	
159			>CH(CH ₂ OCH ₃) (*R)	
160			>CH(CH ₃) (S)	
161			>CH(CH ₃) (S)	
162			>CH(CH ₃) (S)	
163			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
164			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
165			>CH(CH ₂ OCH ₃) (RS)	
166		-H	>CH(CH ₃) (S)	
167			>CH(CH ₃) (S)	

Показники стехіометричного складу солі або вмісту кислоти в сполуках, представлених у даному документі, одержані експериментальним шляхом та можуть відрізнятися у разі застосування різних аналітичних способів. Уміст хлористоводневої кислоти, наведений у даному документі, визначали шляхом інтегрування ¹H-ЯМР-спектрів та/або елементного аналізу.

АНАЛІТИЧНА ЧАСТИНА

Значення температури плавлення

Значення являють собою пікові значення, і їх одержують з експериментальними похибками, які зазвичай пов'язані з даним аналітичним способом. DSC823e (A). Для низки сполук значення температури плавлення (т. пл.) визначали за допомогою приладу DSC823e (Mettler-Toledo). Значення температури плавлення вимірювали з градієнтом температури 10 °C/хвилина. Максимальна температура становила 300 °C. Реєстрували пікові значення. Mettler Toledo MP50 (B): Для низки сполук значення температури плавлення визначали у відкритих капілярних трубках на Mettler Toledo MP50. Значення температури плавлення вимірювали з градієнтом температури 10 °C/хвилина. Максимальна температура становила 300 °C. Дані про температуру плавлення зчитували з цифрового дисплея та звіряли з даними системи відеозапису.

LCMS

Загальна процедура

Вимірювання під час високоефективної рідинної хроматографії (HPLC) проводили за допомогою насоса для LC, детектора на діодній матриці (DAD) або УФ-детектора та колонки, як описано у відповідних способах. За необхідності включали додаткові детектори (див. наведену нижче таблицю способів). Потік із колонки спрямовували до мас-спектрометра (MS), який був обладнаний джерелом іонізації за атмосферного тиску. У компетенції фахівця в даній галузі є налаштування настроюваних параметрів (наприклад, діапазону сканування, мінімального часу вимірювання тощо) для одержання іонів, які забезпечують визначення номінальної моноізотопної молекулярної ваги (MW) та/або точної моноізотопної молекулярної ваги сполуки. Збір даних проводили за допомогою відповідного програмного забезпечення.

Сполуки описували за їхнім експериментальним часом утримування (Rt) та іонами. Якщо в таблиці даних не вказано інше, то описаний молекулярний іон відповідає [M+H]⁺ (протонованій молекулі). Для молекул зі складними ізотопними розподілами (Br, Cl) описане значення є таким значенням, яке одержане для найменшої маси ізотопу. Усі результати одержували з експериментальними похибками, які зазвичай пов'язані із застосовуваним способом.

Таблиця 2

Способи LC-MS (швидкість потоку виражена у мл/хв.; температура колонки (T) у °C; час аналізу у хвилинах)

Спосіб	Прилад	Колонка	Рухома фаза	Градієнт	Потік ----- T колонки	Час аналізу
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 6,5мМ + 5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Від 95 % А до 5% А за 4,6 хв., утримування протягом 0,4 хв.	1 ----- 50	5
2	Waters: Acquity® IClass - DAD/Xevo G2- S QTOF	Waters: CSH™C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 6,5 мМ + 5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Від 95 % А до 5 % А за 4,6 хв., утримування протягом 0,4 хв.	1 ----- 50	5
3	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 6,5 мМ + 5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Від 95 % А до 5 % А за 4,6 хв., утримування протягом 0,4 хв.	1 ----- 50	5

Таблиця 2

Способи LC-MS (швидкість потоку виражена у мл/хв.;
температура колонки (Т) у °C; час аналізу у хвиликах)

Спосіб	Прилад	Колонка	Рухома фаза	Градiєнт	Потiк ----- Т колонки	Час аналiзу
4	Agilent 1100-DAD-MSD G1956A	YMC-Pack ODS-AQ C18 (50×4,6 мм, 3 мкм)	A: 0,1 % HCOOH в H ₂ O B: CH ₃ CN	Вiд 95 % А до 5 % А за 4,8 хв., утримування протягом 1,0 хв., до 95 % А за 0,2 хв.	2,6 ----- 35	6,0
5	Waters: Acquity UPLC®-DAD/Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 7 мМ/5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 84,2 % А протягом 0,49 хв. до 10,5 % А за 2,18 хв., утримування протягом 1,94 хв., назад до 84,2 % А за 0,73 хв., утримування протягом 0,73 хв.	0,343 40	6,2
6	Agilent 1290 Infinity DAD TOF-LC/MS G6224A	YMC-Pack ODS-AQ C18 (50×4,6 мм, 3 мкм)	A: 0,1 % HCOOH в H ₂ O B: CH ₃ CN	Система емуляцiї ISET2V1.0 для насоса Agilent G1312A V1.0 вiд 94,51 % А до 5 % А за 4,8 хв., утримування протягом 1,0 хв., до 95 % А за 0,2 хв.	2,6 35	6,0
7	Waters: Acquity® UPLC® - DAD/SQD	Waters: CSH™C18 (1,7 мкм , 2,1×50 мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 6,5 мМ + 5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 95 % А до 40 % А за 1,2 хв., до 5 % А за 0,6 хв., утримування протягом 0,2 хв.	1 50	2
8	Agilent: HP1100-DAD, MSDG1956B	Agilent: Eclipse Plus C18 (3,5 мкм, 2,1 ×30мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 6,5 мМ + 5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 95 % А протягом 0,2 хв. до 0 % А за 2,8 хв., утримування протягом 0,15 хв., назад до 95 % А за 0,15 хв., утримування протягом 1,7 хв.	1 60	5
9	Waters: Acquity® IClass UPLC® - DAD/Xevo G2-S QTOF	Waters: CSH™C18 (1,7 мкм, 2,1 ×50мм)	A: 95 % CH ₃ COONH ₄ 6,5 мМ + 5 % CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	Вiд 95 % А до 5 % А за 4,6 хв., утримування протягом 0,4 хв.	1 50	5

Таблиця 3

Аналітичні дані - температура плавлення (т. пл.) та LCMS: $[M+H]^+$ означає масу протонованої молекули сполуки у формі вільної основи, R_t означає час утримування (у хв.), спосіб стосується способу, який застосовується для LCMS.

Для деяких сполук визначали точну масу

№ спол.	Т. пл. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	Спосіб LCMS
1	167,35 (A)	416,1333 (-0,1 мДа)	2,15	2
2	217,7 (B)	493	3,60	4
57	н. в.	415	4,02	6
3	160,2 (B)	416	2,31	4
85	204,8 (B)	431	2,40	6
86	121,8 (B)	444	2,52	6
19	181,5 (B)	431	2,25	6
4	189,0 (B)	434	3,38	4
56	167,35 (A)	416,1333 (-0,1 мДа)	2,51	1
5	215,0 (B)	430	2,34	6
6	198,2 (B)	493	3,59	4
87	166,4 (B)	448	2,38	4
23	225,0 (B)	448	2,68	4
120	167,35 (A)	416,1333 (-0,1 мДа)	3,08	8
7	185,3 (B)	433	3,90	6
144	197,8 (B)	446	3,31	4
55	н. в.	434	2,37	1
8	167,35 (A)	416,1333 (-0,1 мДа)	2,31	2
119	194,51 (A)	476	2,95	2
88	244,9 (B)	431	2,27	4
121	212,39 (A)	476	3	2
89	171,4 (B)	396	2,20	6
9	246,7 (B)	416	3,41	6
83	203,08 (A)	412	2,7	1
90	176,4 (B)	460	2,43	4
58	204,6 (B)	407	3,66	6
91	224,9 (B)	455	2,29	4
10	171,6 (B)	430	2,53	4
122	192,95 (A)	476	2,91	2
59	159,8 (B)	421	3,89	6
60	161,4 (B)	393	3,45	6
99	223,3 (B)	431	3,16	6
134	н. в.	367	1,93	1
61	186,7 (B)	407	3,77	4
62	231,4 (B)	423	3,36	4
63	148,8 (B)	444	2,19	6
64	68,3 (B)	423	3,23	4
65	209,8 (B)	421	4,00	6
66	н. в.	423	3,20	6
67	н. в.	429	3,81	6
68	н. в.	395	3,82	6
69	н. в.	353	3,15	6
135	н. в.	458	1,97	1
70	128,8 (B)	437	3,33	4
136	104,2 (B)	445	2,15	6
20	199,2 (B)	434	3,69	4
100	225 (B)	417	3,50	4
101	214,9 (B)	444	2,41	4
46	223 (B)	450	3,84	4

Таблиця 3

Аналітичні дані - температура плавлення (т. пл.) та LCMS: $[M+H]^+$ означає масу протонованої молекули сполуки у формі вільної основи, Rt означає час утримування (у хв.), спосіб стосується способу, який застосовується для LCMS.

Для деяких сполук визначали точну масу

№ спол.	Т. пл. (°C)	$[M+H]^+$	Rt	Спосіб LCMS
94	н. в.	460	2,82	5
93	н. в.	460	2,82	5
71	208,2 (B)	393	3,65	4
72	108,6(B)	395	3,02	4
35	227,3 (B)	430	3,79	4
25	258,4 (B)	416	3,69	4
11	164,7 (B)	446	2,62	4
12	н. в.	434	3,39	4
92	>300	460	2,35	4
31	160,4 (B)	460	3,68	4
102	н. в.	446	3,72	4
103	248,3 (B)	417	3,11	4
104	184,48 (A)	434,1237 (-0,3 мДа)	2,63	2
137	237,74 (A)	421,1492 (+0,5 мДа)	2,41	2
95	н. в.	474	2,42	4
105	н. в.	446	3,98	4
96	175,2 (B)	446	2,25	6
13	196,7 (B)	434	3,70	4
13a	146,4 (B)	434	3,70	4
14	249,5 (B)	430	2,44	6
138	212,65 (A)	381,1179 (+0,5 мДа)	1,91	2
84	196,7 (B)	462	2,41	4
97	94,5 (B)	362	1,98	4
139	204,9 (B)	406	3,22	4
53	145,5 (B)	448	2,89	4
54	141,3 (B)	462	2,46	4
140	246,7 (B1)	422	3,69	4
141	224,9 (B)	417	3,41	4
17	211,9 (B)	430	3,73	4
142	257,9 (B)	405	2,18	4
16	200,8 (B)	446	2,46	4
52	197,4 (B)	448	2,40	4
47	120,57 і 140,43 (A) (*)	450,0959 (+1,5 мДа)	2,39	2
15	136,3 (B)	430	2,62	4
98	179,56 (A)	434,0589 (+0,2 мДа)	2,72	2
26	197,4 (B)	416	2,88	4
18	н. в.	430	3,43	4
37	202,8 (B)	444	2,99	4
36	156,85 (A)	430,1508 (+1,7 мДа)	2,32	2
106	н. в.	451,0906 (+0,9 мДа)	2,44	2
112	н. в.	431,1448 (+0,5 мДа)	2,41	2
109	153,31 (A)	464,1101 (0,0 мДа)	2,5	2
124	194,50 (A)	448	2,39	3
133	167,78 (A)	482	2,62	3
116	213,63 (A)	417	2,24	3
118	201,71 (A)	444	2,39	3
107	189,26 A	478	2,5	3
108	212,88 (A)	468	2,76	3
126	229,17 (A)	478	2,5	3
132	224,82 (A)	460,1598 (+0,2 мДа)	2,35	2

Таблиця 3

Аналітичні дані - температура плавлення (т. пл.) та LCMS: $[M+H]^+$ означає масу протонованої молекули сполуки у формі вільної основи, R_t означає час утримування (у хв.), спосіб стосується способу, який застосовується для LCMS.
Для деяких сполук визначали точну масу

№ спол.	Т. пл. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	Спосіб LCMS
127	185,94 (A)	494,1207 (0,0 мДа)	2,55	2
111	161,92 (A)	458,1803 (-0,1 мДа)	2,53	2
110	221,63 (A)	448,1395 (-0,1 мДа)	2,78	2
28	233,4 (B)	430	2,87	4
39	144,6 (B)	448	3,90	4
40	194,8 (B)	460	3,45	4
41	180,0 (B)	382	2,56	4
21	179,0 (B)	434	2,94	4
81	186,35 (A)	466,1309 (+0,6 мДа)	2,53	2
29	210,8 (B)	447	3,34	4
38	186,5 (B)	444	2,70	4
32	243,4 (B)	460	2,66	4
117	259,0 (B)	464	3,72	4
27	174,0 (B)	434	3,80	4
78	183,36 (A)	452,1147 (+0,1 мДа)	2,69	2
30	225,0 (B)	430	2,60	4
33	216,6	460	2,87	4
73	275 (B)	339	2,92	4
75	н. в.	353,1225 (0,0 мДа)	1,87	2
74	н. в.	373,0685 (+0,6 мДа)	1,94	2
76	н. в.	339	1,01	7
80	233,33 (A)	369	1,72	3
77	261,95 (A)	415,1032 (+0,3 мДа) $[M+CH_3COO]^{(-)}$	1,79	2
82	н. в.	305	2,67	4
128	213,44 (A)	454	2,55	3
113	181,5 (B)	435	3,559	4
34	191,5 (B)	476	3,317	4
50	168,1 (B)	468	3,91	4
115	193,3(B)	447	3,519	4
24	204,0(B)	452	3,766	4
130	211,11 (A)	448,0744 (+0,1 мДа)	2,66	2
131	186,35 (A)	466,1309 (+0,6 мДа)	2,53	2
125	156,83 (A)	462,1553 (0,0 мДа)	2,66	2
129	189,99 (A)	414,1133 (0,0 мДа)	2,34	2
79	182,00 (A)	428,1291 (+0,2 мДа)	2,56	2
143	201,6 (B)	474	2,59	4
22	246,7 (B)	448	2,92	4
51	214,9 (B)	480	3,52	4
123	251,93 (A)	431	2,3	3
43	223,3 (B)	396	2,43	4
114	175,3 (B)	462	2,61	4
49	252,5 (B)	464	2,82	4
44	210,9 (B)	410	2,63	4
45	165,9 (B)	414	3,79	4
48	216,6 (B)	464	3,08	4
42	186,5 (B)	400	3,54	4
145	209,5 (A)	435,1194 (+0,2 мДа)	2,52	2
146	172,9 (A)	435,0545 (+0,6 мДа)	2,59	2
147	212,57 (A)	446,1439 (-0,1 мДа)	1,75	2

Таблиця 3

Аналітичні дані - температура плавлення (т. пл.) та LCMS: $[M+H]^+$ означає масу протонованої молекули сполуки у формі вільної основи, R_t означає час утримування (у хв.), спосіб стосується способу, який застосовується для LCMS.
Для деяких сполук визначали точну масу

№ спол.	Т. пл. (°C)	$[M+H]^+$	R_t	Спосіб LCMS
148	150,83 (A)	446,1439 (-0,1 мДа)	1,83	2
149	121,94 (A)	460,1600 (+0,4 мДа)	2,27	2
150	169,28 (A)	446,1437 (-0,3 мДа)	1,91	2
151	152,64 (A)(*)	448,1402 (+0,6 мДа)	2,35	2
152	145,36 (A)	466,0898 (+0,4 мДа)	2,43	2
153	229,9 (B)	402	2,56	4
154	184,10 (A)	447,1393 (+0,1 мДа)	2,23	2
155	184,37 (A)	447,1398 (+0,6 мДа)	2,23	2
156	105,42 (A)	480,1048 (-0,2 мДа)	2,41	2
157	н. в.	480,1054 (+0,4 мДа)	2,41	2
158	н. в.	446	1,2	7
159	н. в.	446	2,15	1
160	178,1 (B)	424	2,53	4
161	233,4 (B)	397	3,54	4
162	250,1 (B)	383	3,31	4
163	н. в.	447	3,48	4
164	н. в.	480,1063 (+1,3 мДа)	2,41	2
165	н. в.	446,1436 (-0,4 мДа)	2,18	2
166	н. в.	319	2,93	4
167	205,04 (A) (*)	495,0746 (-0,4 мДа) $[M-H]^-$ (***)	2,98	9

н. в. = не визначено.

(*) Визначено декілька кристалічних форм. МР відповідає основному/найвищому піку.

(**) Сполука не була безпосередньо здатна до іонізації. Тип аддукту вказують як $[M+CH_3COO]^-$.

(***) Указаний молекулярний іон відповідає $[M-H]^+$ (депротонованій молекулі).

Кути оптичного обертання

Кути оптичного обертання вимірювали на поляриметрі Perkin-Elmer 341 з натрієвою лампою та вказували наступним чином: $[\alpha]_D^{25}$ (λ, с г/100 мл, розчинник, Т°С).

- 5 $[\alpha]_D^{25} = (100\alpha)/(l \times c)$: де l означає товщину шару в дм, а c означає концентрацію в г/100 мл для зразка за температури Т (°С) та довжини хвилі λ (в нм). Якщо застосовувана довжина хвилі світла становить 589 нм (D-лінія натрію), то замість цього можна застосовувати символ D. Завжди необхідно наводити знак напрямку обертання (+ або -). У випадку застосування даного рівняння концентрацію та розчинник завжди наводять у круглих дужках після значення кута обертання. Кут обертання зазначають у градусах, а одиниці концентрації не наводять (вважають, що вони являють собою г/100 мл).

Таблиця 4

Дані про оптичне обертання

№ спол.	α_D^{25}	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, ваг./об. %	Розчинник	Темп. (°C)
128	+11,4	589	0,47	DMF	20
80	+16,2	589	0,57	DMF	20
125	+8,6	589	0,53	DMF	20
130	+10,5	589	0,59	DMF	20
79	+8,4	589	0,62	DMF	20

Дані про оптичне обертання

№ спол.	$\alpha_D(^{\circ})$	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, ваг./об. %	Розчинник	Темп. ($^{\circ}\text{C}$)
123	+9,4	589	1	DMF	20
55	+12,0	589	0,59	DMF	20
5	+8,4	589	0,66	DMF	20
56	+9,2	589	0,45	DMF	20
122	-1,0	589	0,5	DMF	20
119	+3,6	589	0,58	DMF	20
83	-1,1	589	0,49	DMF	20
104	+10,5	589	0,57	DMF	20
138	+12,6	589	0,42	DMF	20
47	+8,9	589	0,83	DMF	20
98	+7,2	589	0,53	DMF	20
36	+5,9	589	0,65	DMF	20
124	+7,9	589	0,58	DMF	20
133	+8,4	589	0,5	DMF	20
116	+6,3	589	0,57	DMF	20
126	+9,1	589	0,66	DMF	20
132	+7,2	589	0,53	DMF	20
127	+6,4	589	0,5	DMF	20
81	+9,4	589	0,55	DMF	20
129	+10,6	589	0,51	DMF	20
118	+7,2	589	0,55	DMF	20
78	+10,5	589	0,51	DMF	20
77	+18,1	589	0,57	DMF	20
145	+37,8	589	0,55	DMF	20
146	+35,2	589	0,55	DMF	20
147	+4,6	589	0,50	DMF	20
148	+8,5	589	0,56	DMF	20
149	+9,8	589	1,10	DMF	20
150	+9,7	589	0,52	DMF	20
151	+10,4	589	0,53	DMF	20
152	+9,1	589	0,58	DMF	20
154	-25,4	589	0,49	DMF	20
155	+26,8	589	0,49	DMF	20
156	-32,7	589	0,51	DMF	20
157	+27,6	589	0,49	DMF	20
158	-23,9	589	1,30	DMF	20
159	+25,5	589	0,96	DMF	20
167	-22,5	589	0,50	DMF	20

SFC-MS

Загальна процедура

- 5 Вимірювання під час SFC проводили із застосуванням аналітичної системи від Berger Instrument, яка включає гідравлічний модуль контролю насоса для двокомпонентних сумішей FCM-1200 для доставки діоксиду вуглецю (CCh) та модифікатора, автоматичний дозатор для рідини CTC Analytics, модуль контролю температури TCM-20000 для нагрівання колонки від кімнатної температури до 80 $^{\circ}\text{C}$. Застосовували УФ-детектор на фотодіодній матриці Agilent 1100, обладнаний проточною кюветою для роботи під високим тиском, який витримує значення
- 10 до 400 бар. Потік із колонки розділяли для MS-спектрометра. MS-детектор був обладнаний джерелом іонізації за атмосферного тиску. Параметри іонізації для мас-спектрофотометра Waters ZQ є наступними: сила струму коронного розряду - 9 мкА, температура джерела - 140 $^{\circ}\text{C}$, напруга на конусі - 30 В, температура зонда 450 $^{\circ}\text{C}$, напруга на екстракторі 3 В, швидкість потоку газу для десольватації 400 л/год., швидкість потоку газу через конус 70 л/год.

Як газ-розпилювач застосовували азот. Збір та обробку даних проводили за допомогою системи збору та обробки даних MassLynx-Openlynx від Waters-Micromass.

Таблиця 5

Аналітичні способи SFC-MS (швидкість потоку виражена у мл/хв.; температура колонки (Т) в °С; тиск у МПа)

Спосіб	Колонка	Рухома фаза	Потік	т	Тиск
1	Chiralpak 1C, 150 мм×4,6 мм, Daicel	CO ₂ /EtOH (0,3 % IPrNH ₂) 70/30	3	35	100
2	Chiralcel OD-H, 150 мм×4,6 мм, 5 MKM, Daicel	CO ₂ /iPrOH(0,3 % IPrNH ₂) 75/25	3	35	100
3	Chiralpak 1C, 150 мм×4,6 мм, 5 MKM, Daicel	CO ₂ /EtOH(0,3 % IPrNH ₂) 60/40	3	35	100

Таблиця 6

Аналітичні дані SFC-R_t означає час утримування (у хвилини), [M+H]⁺ означає масу протонованої сполуки, спосіб стосується способу, який застосовується для аналізу енантімерно чистих сполук за допомогою SFC/MS. Результати вимірювання порівнювали із сумішшю

№ спол.	R _t	[M+H] ⁺	% площі за УФ	Порядок елюювання ізомерів*	Спосіб
93	2,55	460	100	A	1
94	4,8	460	100	B	1
155	2,96	447	100	A	2
154	4,07	447	100	B	2
157	2,76	480	100	A	3
156	4,85	480	100	B	3
159	2,5	446	100	A	3
158	3,6	446	100	B	3

*А означає, що елюється перший ізомер. В означає, що елюється другий ізомер

5

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПРИКЛАДИ

Сполуки, представлені в даному винаході, є негативними алостеричними модуляторами mGluR2. Дані сполуки, очевидно, інгібують відповіді на глутамат шляхом зв'язування з алостеричним сайтом, відмінним від глутамат-зв'язувального сайту. У разі присутності сполук формули (I) відповідь mGluR2 на концентрацію глутамату послаблюється. Передбачається, що сполуки формули (I) чинять свій ефект переважно на mGluR2 завдяки своїй здатності до зниження функції рецептора. Ефекти негативних алостеричних модуляторів, які тестуються щодо mGluR2 із застосуванням описаного нижче способу аналізу зв'язування [³⁵S]GTPγS, який є придатним для ідентифікації таких сполук і більш конкретно сполук формули (I), показані в таблиці 7.

А) Фармакологія in vitro

1) Аналіз зв'язування [³⁵S]GTPγS

Аналіз зв'язування [³⁵S]GTPγS являє собою функціональний аналіз із використанням мембран, що застосовується для вивчення функції рецепторів, сполучених із G-білком (GPCR), за допомогою якого вимірюють включення форми GTP, яка не гідролізується, [³⁵S]GTPγS (гуанозин-5'-трифосфату, міченого гамма-випромінювальним ³⁵S). Субодиниця α G-білка каталізує обмін гуанозин-5'-дифосфату (GDP) на гуанозинтрифосфат (GTP) і під час активації GPCR агоністом [³⁵S]GTPγS включається в структуру та не може відщеплюватися, щоб продовжити цикл обміну (Harper (1998) Current Protocols in Pharmacology 2.6.1-10, John Wiley & Sons, Inc.). Кількість включеного радіоактивного [³⁵S]GTPγS є безпосереднім критерієм активності G-білка і, відповідно, можна визначити активність антагоніста. Показано, що рецептори mGlu2 переважно сполучені з Gαi-білком, що являє собою переважне сполучення для даного способу, і, відповідно, це широко застосовується для вивчення рецепторної

активації рецепторів mGlu2 як у рекомбінантних лініях клітин, так і в тканинах. У даному документі описано застосування аналізу зв'язування [³⁵S]GTPγS з використанням мембран клітин, трансфікованих рецептором mGlu2 людини, на основі матеріалів Schaffhauser et al. (Molecular Pharmacology, 2003, 4:798-810) для виявлення властивостей негативного алостеричного модулювання (NAM) у сполук за даним винаходом.

Одержання мембран

Клітини CHO культивували до стану передконфлюентності і стимулювали 5 мМ бутиратом протягом 24 год. Потім клітини збирали шляхом зішкрябування в PBS і суспензію клітин центрифугували (10 хв. за 4000 об./хв. у настільній центрифугі). Надосадову рідину зливали та осад обережно ресуспендували в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, шляхом перемішування в гомогенізаторі Ultra Turrax.

Суспензію центрифугували за 12400 об./хв. (Sorvall F14S-6x250Y) протягом 10 хвилин і надосадову рідину зливали. Осад гомогенізували в 5 мМ Tris-HCl, pH 7,4, за допомогою гомогенізатора Ultra Turrax та знову центрифугували (13000 об./хв., 20 хв., 4 °C). Кінцевий осад ресуспендували в 50 мМ Tris-HCl, pH 7,4, і зберігали за -80 °C у відповідних аліквотах до застосування. Концентрацію білка визначали за способом Бредфорда (Bio-Rad, США) зі сироватковим альбуміном бика як стандартом.

Аналіз зв'язування [³⁵S]GTPγS

Вимірювання активності негативного алостеричного модулювання mGluR2 у тестованих сполук проводили наступним чином. Тестовані сполуки і глутамат розводили в аналітичному буфері, який містить 10 мМ HEPES у формі кислоти, 10 мМ HEPES у формі солі, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl₂ і 10 мкМ GDP. Мембрани, які містять рецептор mGlu2 людини, розморожували на льоду і розводили аналітичним буфером, доповненим 18 мкг/мл сапоніну. Мембрани попередньо інкубували зі сполукою разом із глутаматом у попередньо визначеній (~EC₈₀) концентрації (60 мкМ) протягом 30 хв. за 30 °C. Після додавання [³⁵S]GTPγS (кінцева концентрація 0,1 нМ) аналізовані суміші струшували протягом короткого періоду і додатково інкубували для забезпечення включення [³⁵S]GTPγS під час активації (30 хвилин, 30 °C). Кінцеві аналізовані суміші містили 7 мкг мембранного білка в 10 мМ HEPES у формі кислоти, 10 мМ HEPES у формі солі, pH 7,4, 100 мМ NaCl, 3 мМ MgCl₂, 10 мкМ GDP і 10 мкг/мл сапоніну. Загальний об'єм реакційної суміші становив 200 мкл. Реакції зупиняли шляхом швидкої фільтрації через планшети Unifilter-96 GF/B (Perkin Elmer, Массачусетс, США) за допомогою універсального колектора FilterMate для 96-лункових планшетів. Фільтри 6 разів промивали льодяною сумішшю 10 мМ NaH₂PO₄/10 мМ NaH₂PO₄, pH 7,4. Потім фільтри висушували на повітрі і в кожну лунку додавали 30 мкл рідкої сцинтиляційної суміші (Microscint-O). Радіоактивність мембранозв'язаних комплексів підраховували в TopCount.

Аналіз даних

Побудову кривих залежності концентрація-відповідь для ілюстративних сполук згідно з даним винаходом здійснювали за допомогою програмного інтерфейсу Lexis (розробленого в J&J). Розрахунок даних здійснювали у формі % від контрольної відповіді на глутамат, яка визначається як відповідь, яка викликається у випадку додавання глутамату в концентрації, еквівалентній EC₈₀. Сигмоїдальні криві залежності концентрація-відповідь, побудовані шляхом відкладання цих відсоткових значень залежно від логарифма концентрації тестованої сполуки, аналізували за допомогою нелінійного регресійного аналізу. Концентрацію, яка викликає напівмаксимальне інгібування, розраховували у формі IC₅₀.

Значення pIC₅₀ розраховували у формі -log IC₅₀, якщо IC₅₀ виражали в М. E_{max} визначали як відносний максимальний ефект (тобто максимальний % інгібування порівняно з контрольною відповіддю на глутамат).

Таблиця 7

Фармакологічні дані для сполук за даним винаходом

№ спол.	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, pIC ₅₀	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, E _{max}	№ спол.	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, pIC ₅₀	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, E _{max}
73	5,87	95	2	8,77	103
55	8,25	101	6	8,51	107
19	8,58	104	61	7,15	104
134	7,2	103	85	8,66	106

Таблиця 7

Фармакологічні дані для сполук за даним винаходом

№ спол.	GTPγS- антагонізм до mGluR2 людини, pIC ₅₀	GTPγS- антагонізм до mGluR2 людини, E _{max}	№ спол.	GTPγS- антагонізм до mGluR2 людини, pIC ₅₀	GTPγS- антагонізм до mGluR2 людини, E _{max}
5	8,52	105	89	7,98	107
135	6,16	111	86	8,64	105
69	6,34	103	91	7,73	103
66	6,73	103	90	7,8	106
57	8,77	102	88	8,07	106
68	6,58	102	87	8,46	112
65	6,75	107	58	7,74	113
67	6,7	104	62	7,11	104
136	5,81	104	70	6,09	106
7	8,33	103	122	7,67	113
59	7,45	103	83	7,81	111
9	7,95	103	119	8,11	111
99	7,34	100	120	8,4	107
63	6,93	99	121	8,01	109
60	7,36	103	64	6,77	107
56	8,53	104	3	8,68	116
144	8,32	114	84	8,13	112
1	8,72	111	97	6,83	114
10	7,7	113	139	7,59	109
4	8,52	117	53	8,61	114
8	8,36	123	54	8,28	118
14	8,61	109	140	8,03	111
95	8,26	112	141	8,08	113
13	8,65	110	17	7,39	107
13a	8,96	106	142	6,67	110
96	8,53	113	16	7,86	115
105	8,21	108	52	8,59	118
137	7,39	107	47	8,97	109
104	8,09	108	15	6,62	106
103	6,99	104	98	8,44	107
102	7,67	112	26	9,08	107
31	7,64	109	18	7,95	107
92	7,32	117	37	9,14	108
12	7,32	110	36	9,07	111
11	6,62	109	106	8,94	111
25	8,51	112	112	8,95	106
35	8,4	114	109	8,91	109
72	6,56	111	124	8,65	107
71	7,15	111	133	9,04	105
93	5,27	95	116	8,87	109
94	7,7	115	118	8,8	105
46	8,56	113	107	8,83	107
101	8,57	118	108	8,55	104
100	8,53	119	126	8,93	108
20	7,97	113	132	7,91	105
138	6,78	114	127	8,39	108
111	8,84	109	145	8,91	126
110	8,3	107	146	9,02	128
28	9,06	107	147	7,27	103
39	9,03	112	148	7,73	105

Фармакологічні дані для сполук за даним винаходом

№ спол.	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, pIC ₅₀	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, E _{max}	№ спол.	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, pIC ₅₀	GTPγS-антагонізм до mGluR2 людини, E _{max}
40	8,67	111	149	7,69	104
41	8,21	106	150	8,09	107
21	8,72	108	151	8,57	115
81	7,71	106	152	8,98	108
29	8,75	107	153	6,91	111
38	8,94	108	154	8,31	113
32	8,46	111	155	6,48	106
117	8,43	105	156	8,77	107
27	9,09	108	157	6,55	104
78	7,87	106	158	8,48	108
30	8,96	111	159	6,10	108
33	8,43	111	160	8,45	112
128	8,54	106	161	8,55	108
34	7,98	107	162	8,17	109
113	8,5	107	163	7,99	107
50	8,76	108	164	8,72	108
115	8,16	108	165	8,03	106
24	8,49	107	166	дані відсутні	
131	8,53	110	167	7,37	107
125	8,63	110			
130	9,07	110			
129	8,21	110			
79	8,78	112			
143	8,09	116			
22	8,45	109			
51	8,85	113			

В) Фармакологія in vivo

1) Усунення зменшення величини відкриття очної щілини, спричиненого LY-404039, у щурів, яким вводили апоморфін.

- 5 Самців щурів Wiga Wistar (CrI:WI; Charles River, Німеччина; 220±40 г) тримали в стандартних лабораторних умовах (21±2 °C; відносна вологість 50-65 %; цикл чергування світла та темряви встановлений з інтервалами в 12 год.; увімкнення освітлення о 6.00 год.) та не давали їжі протягом ночі перед початком експериментів (питна вода залишалася доступною без обмежень). Протягом періоду тестування їх тримали в окремих клітках. Величину відкриття очної щілини оцінювали в балах кожні 5 хв. протягом першої години після ін'єкції апоморфіну (1,0 мг/кг, i.v.) у тварин, попередньо оброблених або не оброблених попередньо за допомогою LY-404039 (2,5 мг/кг, s.c.) за 1 год. до ін'єкції апоморфіну. Тварин також попередньо обробляли тестованою сполукою або розчинником із попередньо визначеним інтервалом перед введенням апоморфіну. Система підрахунку балів була наступною: (5) екзофтальм, (4) широко відкрита, (3) відкрита на три чверті, (2) відкрита наполовину, (1) відкрита на чверть, (0) закрита. Бали величини відкриття очної щілини підсумовували за 60-хвилинний період спостереження. Для спричиненого дією лікарського засобу усунення зменшення величини відкриття очної щілини, яке спричиняється LY-404039 (що трапляється у 3,2 % контрольних тварин, попередньо оброблених за допомогою LY-404039 (n=154), порівняно з 99,5 % контрольних щурів, не оброблених за допомогою LY-404039 (n=6335)), був вибраний сумарний бал величини відкриття очної щілини > 26.

- 25 У таблиці 8 показаний бал величини відкриття очної щілини у контрольних тварин, які одержували тільки апоморфін, та у тварин, які одержували апоморфін та LY-404039. У тварин, які одержували тільки апоморфін, медіанний бал величини очної щілини дорівнює 43, тоді як у тварин, які одержували апоморфін та LY-404039, медіанний бал величини відкриття очної

щілини дорівнює 17. У тварин, оброблених тільки апоморфіном, бал величини відкриття очної щілини майже у всіх випадках (у 95,5 % щурів) перевищував 34, тоді як серед тварин, оброблених комбінацією (апоморфін + LY-404039), тільки 3,2 % тварин характеризувалися балом величини відкриття очної щілини, який перевищував 26.

5

Таблиця 8

Бал величини відкриття очної щілини у контрольних тварин

Вимірювання	Тільки апоморфін (n=6335)	Апоморфін + LY-404039 (n=154)
Бал величини відкриття очної щілини	43	17
Медіанний бал:		
Частота зустрічальності бала > 26 (%):	99,5	3,2
Частота зустрічальності бала > 34 (%):	95,9	0,0

2) Усунення ефекту спричиненого РАР mGluR2 JNJ-42153605 інгібування гіперлокомоції, спричиненої скополамином

Прилад

10 Рухову активність вимірювали на площадках для аналізу рухової активності під управлінням мікропроцесорів (закритих сірих циліндрах з PVC заввишки 39 см та діаметром 31 см). Кожну площадку поміщали на ящик (білий квадратний ящик з PVC; 40×40 см²; висота 12,5 см), який освітлюється інфрачервоними LED (8 × 8 LED). Для стеження за тваринами до стелі над камерою для спостережень прикріплювали відеокамеру з трубкою, чутливою до інфрачервоних променів, та джерело білого світла. Загальну пройдену відстань (см) реєстрували та

15 аналізували за допомогою системи відеоспостереження Noldus Ethovision XT (версія 7.0.418; Noldus, Вагенінген, Нідерланди). Інтенсивність освітлення в клітках для оцінки загальної активності (що вимірюється в центрі на рівні підлоги) варіювала в діапазоні від 4 до 8 люкс.

Загальна процедура

20 Щурів попередньо обробляли тестованою сполукою або носієм за 60 хв. до початку реєстрації активності та поміщали в окремі клітки. Щурам вводили JNJ-42153605 (3-(циклопропілметил)-7-(4-фенілпіперидин-1-іл)-8-(трифторметил)[1,2,4]триазоло[4,3-а]піридин; WO2010/130424; Cid et al. J. Med. Chem. 2012, 55, 8770-8789) (20 мг/кг, i.v.) за 30 хв. до початку реєстрації активності в комбінації зі скополамином (0,16 мг/кг, i.v.) безпосередньо перед

25 початком вимірювань активності. Відразу після ін'єкції скополаміну щурів поміщали в камери для контролю активності і вимірювали загальну пройдену відстань протягом перших 30 хв.

Контрольна група щурів, попередньо оброблених розчинником Розподіли частот, одержані у часовому ряді для контрольної групи щурів, попередньо оброблених розчинником, наведені в таблиці 9 нижче. Тварини, які одержували комбінацію JNJ-42153605 та скополаміну (n=433), майже завжди проходили відстань меншу, ніж 1500 см (< 1500 см) (тільки 2,5 % контрольної групи щурів проходили відстань більшу, ніж 1500 см (> 1500 см)). Водночас тварини, яким вводили тільки скополамін (n=215), завжди проходили загальну відстань більшу, ніж 1500 см (> 1500 см), та майже завжди (95,8 % щурів) відстань більшу, ніж 4400 см (> 4400 см). Щури, які не одержували жодних уведених речовин, майже завжди проходили відстань більшу, ніж 1500 см (> 1500 см) (93,3 % щурів), та меншу, ніж 4400 см (< 4400 см) (98,9 % щурів). Щодо усунення інгібіторного ефекту JNJ-42153605 стосовно гіперлокомоції, спричиненої скополамином, застосовували наступні дихотомічні критерії, які не допускають відхилень: (1) усунення загальної відстань >1500 см.

35

Таблиця 9

Розподіли частот, одержані у часовому ряді для контрольної групи щурів, попередньо оброблених розчинником. N_{тестованих} означає кількість тестованих тварин

	Медіанне значення (см)	> 1500 см (%)	> 4400 см (%)	N _{тестованих}
Комбінація	480	2,5	0,0	433
Без введення	2618	93,3	1,1	638
Скополамін	7246	100	95,8	215

3) Індукція мідріазу

Діаметр зіниць у щурів Wiga вимірювали за допомогою мікроскопічного мікрометра (1 одиниця = 1/24 мм). Критерії для ефектів, які спричиняються лікарськими засобами: діаметр зіниць > 25 одиниць для мідріазу (у контролях: 1,9 %) через 1 год. після введення тестованої сполуки (тест 1) або через 1, 2 або 3 год. після введення тестованої сполуки (тест 2, де вказаний максимальний діаметр зіниці за весь 3-годинний період).

У таблиці 10 нижче наведені дані, одержані в тестах 1) - 3), описаних вище.

Підсумкові дані тестів 1) - 3). У таблиці: SCOP JNJ-42153605 означає усунення ефекту JNJ 42153605 щодо гіперлокомоції, спричиненої скополаміном, APO LY-404039 означає усунення зменшення величини відкриття очної щілини, спричиненого LY-404039, у щурів, яким вводили апоморфін, MYD означає індукцію мідріазу, ED₅₀ означає медіанну ефективну дозу; PO означає пероральний шлях; SC означає підшкірний шлях.

Таблиця 10

№ спол.	Шлях	ED ₅₀ (мг/кг)			
		SCOP JNJ-42153605	APO LY-404039	MYD	
				Тест 1	Тест 2
19	PO	0,79			
5	PO	1,27	0,32	>10	
7	PO	>2,5			
9	PO	0,32	>2,5		>10
85	PO	1,26			
89	PO	>2,5			
86	PO	1,26			
88			>2,5		
87	PO	>2,5			
3	PO	0,08			
144	PO	1,01	1,99		
1	PO	0,20	0,39		>40
4	PO	1,01			
8	PO	1,26	0,2		>10
14	PO	0,13	0,13		
95	PO	>2,5			
13	PO	0,32	0,32		
96	PO	1,99			
105	PO	>2,5			
104	PO	>0,63			
25	PO	>2,5	>10		
35	PO	>2,5	>10		
46	PO	>2,5	1,99		
101	PO	0,5	0,79		>10
100	PO	0,2	0,32		
20	PO	>2,5	>2,5		
84			>2,5		
140	PO	>2,5			
141	PO	>2,5			

Таблиця 10

47	PO	0,5			32
98	PO	>0,63			
26	PO	0,32			5
18	PO	>0,63			
37	PO	>0,63	>0,63		
36	PO	0,2			20
106	PO	0,32			
112	PO	0,2			
109	PO	0,32			32
124	PO	0,2			>40
133	PO	>0,63			
116	PO	0,05			5
118	PO	> 0,63	>0,63		1,3
107	PO	>0,63	>0,63		
108	PO	>0,63			
126	PO	>0,63	>0,63		
132	PO	>0,63			
127	PO	>0,63			
111	PO	0,32			
110	PO	>0,63			
28	PO	>0,63			
39	PO	0,32			5
40	PO	>0,63	>0,63		
41	PO	>0,63	0,32		
21	PO	0,32			7,9
29	PO	>0,63			
38	PO	0,20			2
32	PO	>0,63			
117	PO	0,51			>10
27	PO	0,32			>10
78	PO	>0,63			
30	PO	0,51			3,1
33	PO	>0,63			
147	PO	>0,63			
151	PO	>0,63			
152	PO	0,08			
154	PO	0,63			
156	PO	0,20			
158	PO	>0,63			
160	PO	>0,63			
161	PO	>0,63			
162	PO	0,13			>10

ПРИКЛАДИ МОЖЛИВИХ КОМПОЗИЦІЙ

5 "Активний інгредієнт", як застосовується в усіх даних прикладах, стосується кінцевої сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятних солей, її сольватів та стереохімічно ізомерних форм, а також таутомерів. Типові приклади рецептур складу згідно з даним винаходом наведені нижче.

1. Таблетки

активний інгредієнт	5-50 мг
Фосфат дикальцію	20 мг
Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магнію	5 мг
Картопляний крохмаль	до 200 мг

У даному прикладі активний інгредієнт можна замінити такою ж кількістю будь-якої зі сполук згідно з даним винаходом, зокрема такою ж кількістю будь-якої з наведених як приклад сполук.

2. Суспензія

Водну суспензію для перорального введення одержують таким чином, що в кожному 1 мілілітрі міститься від 1 до 5 мг однієї з активних сполук, 50 мг карбоксиметилцелюлози натрію, 1 мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту та води до 1 мл.

3. Форма для ін'єкцій

Композицію для парентерального введення одержують шляхом перемішування 1,5 % за вагою активного інгредієнта за даним винаходом в 10 % за об'ємом пропіленгліколю у воді.

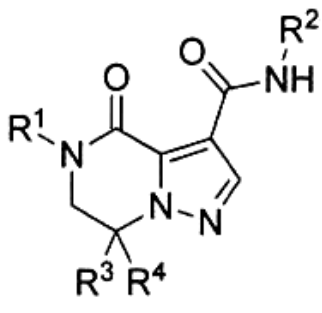
4. Мазь

Активний інгредієнт	5-1000 мг;
Стеариловий спирт	3 г
Ланолін	5 г
Білий вазелін	15 г
Вода	до 100 г

У даному прикладі активний інгредієнт можна замінити такою ж кількістю будь-якої зі сполук згідно з даним винаходом, зокрема такою ж кількістю будь-якої з наведених як приклад сполук. Припустимі варіанти не слід розглядати як відхилення від обсягу даного винаходу. Буде очевидно, що фахівці в даній галузі можуть змінювати описаний таким чином винахід різними способами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



або її стереоізомерна форма, де

R^1 являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C_{1-4} алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, $-CN$, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, $-O-C_{1-4}$ алкілу, моногалоген- C_{1-4} алкілокси, полігалоген- C_{1-4} алкілокси, SF_5 , C_{1-4} алкілтіо, моногалоген- C_{1-4} алкілтіо і полігалоген- C_{1-4} алкілтіо;

R^2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-4} алкілу, C_{3-7} циклоалкілу, Het^1 ; арилу; $-C(O)R^5$; $-C(O)Het^2$; Het^2 і C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C_{3-7} циклоалкілу, арилу, Het^1 і Het^2 ;

де

R^5 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-4} алкілу і C_{3-7} циклоалкілу;

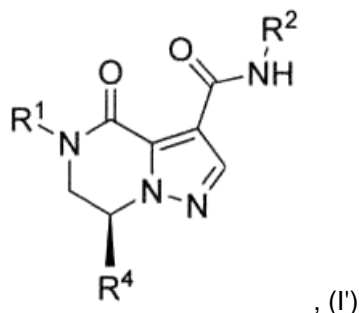
арил являє собою феніл, необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-CN$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-OH$, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкілу, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл] і $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу;

Het^1 вибраний з групи, яка складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу і тетрагідропіранілу;

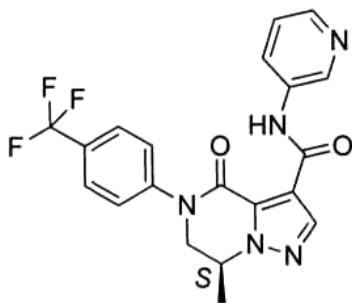
Het^2 являє собою (а) 6-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний з групи, що складається з піридинілу, піримідинілу, піразинілу і піридазинілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу, $-CN$, $-O-C_{1-4}$ алкілу, $-OH$, $-C_{1-4}$ алкіл-О- C_{1-4} алкілу, $-NR'R''$, $-NHC(O)C_{1-4}$ алкілу, $-C(O)NR'R''$, $-C(O)NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл], $-S(O)_2NR'R''$, $-S(O)_2NH[C(O)C_{1-4}$ алкіл] і $-SO_2-C_{1-4}$ алкілу; або (б) 5-членний ароматичний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з тiazолілу, оксазолілу, 1H-піразолілу і 1H-імідазолілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C_{1-4} алкілу, $-C_{1-4}$ алкіл-ОН, моногалоген- C_{1-4} алкілу, полігалоген- C_{1-4} алкілу,

- CN, -O-C₁₋₄алкілу, -ОН, -C₁₋₄алкіл-О-С₁₋₄алкілу, -NR'R", -NHC(O)C₁₋₄алкілу, -C(O)NR'R", -C(O)NH[C(O)C₁₋₄алкіл], -S(O)₂NR'R", -S(O)₂NH[C(O)C₁₋₄алкіл] і -SO₂-C₁₋₄алкілу; кожен з R' і R" незалежно вибраний з водню і C₁₋₄алкілу; і R³ вибраний з водню і C₁₋₄алкілу;
- 5 R⁴ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₄алкілу, моногалоген-С₁₋₄алкілу, полігалоген-С₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкіл-О-С₁₋₄алкілу і -C₁₋₄алкіл-ОН; або її N-оксид, або фармацевтично прийнятна сіль, або сольват.
2. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де R¹ являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома
- 10 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C₁₋₄алкілу, моногалоген-С₁₋₄алкілу, полігалоген-С₁₋₄алкілу, -CN, -C₁₋₄алкіл-О-С₁₋₄алкілу, -О-С₁₋₄алкілу, моногалоген-С₁₋₄алкілокси і полігалоген-С₁₋₄алкілокси; R² вибраний з групи, що складається з водню; C₁₋₄алкілу; C₃₋₇циклоалкілу; Het¹; арилу; -C(O)R⁵; -C(O)Het²; Het² і C₁₋₄алкілу, заміщеного одним або декількома замісниками, кожен з яких
- 15 незалежно вибраний з групи, що складається з C₃₋₇циклоалкілу, арилу, Het¹ і Het²; де R⁵ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₄алкілу і C₃₋₇циклоалкілу; арил являє собою феніл, необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи, що складається з галогену, C₁₋₄алкілу, -О-С₁₋₄алкілу і -SO₂-C₁₋₄алкілу;
- 20 Het¹ вибраний з групи, що складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу і тетрагідропіранілу; Het² являє собою (а) 6-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний з групи, що складається з піридинілу, піримідинілу і піразинілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що
- 25 складається з галогену C₁₋₄алкілу, -О-С₁₋₄алкілу і -NR'R"; або (b) 5-членний ароматичний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з тіазолілу, оксазолілу і 1Н-імідазолілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений C₁₋₄алкільним замісником; кожен з R' і R" незалежно вибраний з водню і C₁₋₄алкілу; і R³ являє собою водень;
- R⁴ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₄алкілу і -C₁₋₄алкіл-О-С₁₋₄алкілу;
- 30 або N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
3. Сполука за п. 1 або 2 або її стереоізомерна форма, де R¹ являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C₁₋₄алкілу, полігалоген-С₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкіл-О-С₁₋₄алкілу, -О-С₁₋₄алкілу і полігалоген-С₁₋₄алкілокси;
- 35 R² вибраний з групи, що складається з арилу і Het²; де арил являє собою феніл, необов'язково заміщений замісником - галогеном; Het¹ вибраний з групи, що складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу і тетрагідропіранілу; Het² являє собою (а) 6-членний ароматичний гетероциклічний замісник, вибраний з групи, що
- 40 складається з піридинілу, піримідинілу і піразинілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C₁₋₄алкілу, -О-С₁₋₄алкілу і NR'R"; або (b) 5-членний ароматичний гетероциклі, вибраний з групи, що складається з тіазолілу, 1,2-оксазолілу, 1,3-оксазолілу і 1Н-імідазолілу, кожен з яких може бути необов'язково заміщений C₁₋₄алкільним замісником; кожен з R' і R" являє собою водень; і
- 45 R³ являє собою водень;
- R⁴ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₄алкілу і -C₁₋₄алкіл-О-С₁₋₄алкілу; або її N-оксид, або фармацевтично прийнятна сіль, або сольват.
4. Сполука за п. 1 або 2 або її стереоізомерна форма, де R¹ являє собою феніл або 2-піридиніл, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома
- 50 замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C₁₋₄алкілу, полігалоген-С₁₋₄алкілу, -C₁₋₄алкіл-О-С₁₋₄алкілу, -О-С₁₋₄алкілу і полігалоген-С₁₋₄алкілокси; R² вибраний з групи, що складається з арилу і Het²; де арил являє собою феніл, необов'язково заміщений замісником - галогеном;
- 55 Het¹ вибраний з групи, що складається з оксетанілу, тетрагідрофуранілу і тетрагідропіранілу; Het² являє собою (а) піридиніл або піразиніл, кожен з яких може бути необов'язково заміщений одним або двома замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, C₁₋₄алкілу, -О-С₁₋₄алкілу і NR'R"; або (b) тіазоліл; кожен з R' і R" являє собою водень; і
- >CR³R⁴ вибраний з >CH(CH₃) і >CH(CH₂OCH₃);
- 60 або її N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

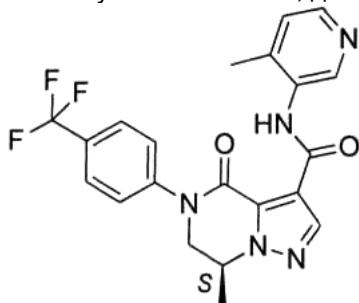
5. Сполука за п. 1 або 2 або її стереоізомерна форма, де R^3 являє собою водень, а R^4 визначений в будь-якому з пп. 1-2, при цьому є відмінним від водню, яка має конфігурацію, зображену в (I'):



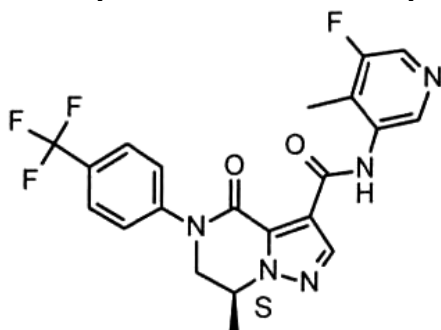
- 5 де 6,7-дигідропіразоло[1,5-а]піразин-4(5H)-онове ядро, R^1 і R^2 розташовані в площині рисунка, а R^4 спрямований убік над площиною рисунка, при цьому решта змінних визначені в будь-якому з пп. 1-2;
або її N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
6. Сполука за п. 1 або 2, де сполука являє собою



- 10 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
7. Сполука за п. 1 або 2, де сполука являє собою



- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
8. Сполука за п. 1 або 2, де сполука являє собою



- або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.
9. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-8 і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-8 для застосування як лікарського препарату.
11. Сполука за п. 10 для застосування в лікуванні або попередженні станів або захворювань центральної нервової системи, вибраних з групи, яка складається з розладів настрою; делірію,

деменції, амнестичних та інших когнітивних розладів; розладів, які зазвичай вперше діагностуються в немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці; розладів, пов'язаних зі вживанням речовин; шизофренії та інших психотичних розладів; соматоформних розладів і гіперсомнічного розладу сну.

5 12. Сполука за п. 11 для застосування в лікуванні або попередженні станів або захворювань центральної нервової системи, вибраних з групи, яка складається з депресивних розладів; нейрокогнітивних розладів; розладів нервово-психічного розвитку; розладів, пов'язаних з вживанням речовин, і адиктивних розладів; розладів шизофренічного спектра та інших психотичних розладів; розладів з соматичними симптомами та споріднених із ними розладів; а також гіперсомнолентного розладу.

10 13. Сполука за п. 11 для застосування, де стани або захворювання центральної нервової системи вибрані з групи, що складається з деменції або нейрокогнітивного розладу, великого депресивного розладу, депресії, терапевтично резистентної депресії, синдрому дефіциту уваги/гіперактивності, а також шизофренії.

15 14. Спосіб одержання фармацевтичної композиції за п. 6, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-8.

20 15. Спосіб лікування або попередження розладу або стану центральної нервової системи, вибраного з групи, яка складається з розладів настрою; делірію, деменції, амнестичних та інших когнітивних розладів; розладів, які зазвичай вперше діагностуються в немовлячому віці, дитинстві або підлітковому віці; розладів, пов'язаних з вживанням речовин; шизофренії та інших психотичних розладів; соматоформних розладів та гіперсомнічного розладу сну, що включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-8.

25 16. Спосіб лікування або попередження розладу або стану центральної нервової системи, вибраного з групи, яка складається з депресивних розладів; нейрокогнітивних розладів; розладів нервово-психічного розвитку; розладів, пов'язаних з вживанням речовин, та адиктивних розладів; розладів шизофренічного спектра та інших психотичних розладів; розладів з соматичними симптомами та споріднених з ними розладів; а також гіперсомнолентного розладу;

30 який включає введення суб'єкту, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-8.

35 17. Спосіб за п. 15, де стани або захворювання центральної нервової системи вибрані з деменції або нейрокогнітивного розладу, великого депресивного розладу, депресії, терапевтично резистентної депресії, синдрому дефіциту уваги/гіперактивності, а також шизофренії.

40 18. Продукт, який містить сполуку за будь-яким з пп. 1-8 і додатковий фармацевтичний засіб, як комбінований препарат для одночасного, роздільного або послідовного застосування в лікуванні або попередженні станів або захворювань центральної нервової системи, вибраних з депресивних розладів; нейрокогнітивних розладів; розладів нервово-психічного розвитку; розладів, пов'язаних з вживанням речовин, та адиктивних розладів; розладів шизофренічного спектра та інших психотичних розладів; розладів з соматичними симптомами та споріднених з ними розладів; а також гіперсомнолентного розладу.

45 19. Сполука за будь-яким з пп. 6-8 для застосування в лікуванні або попередженні великого депресивного розладу, депресії, терапевтично резистентної депресії.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601