

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202293377 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.06.06(22) Дата подачи заявки
2021.05.20

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/30 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-((1Н-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)МЕТИЛ)-6'-(ФЕНИЛ)-2Н-(1,2'-БИПИРИДИН)-2-ОНА И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СОЕДИНЕНИЯ КАК АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GPR139 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБЕ ЛЕЧЕНИЯ, НАПРИМЕР, ДЕПРЕССИИ

(31) 2020-090111

(32) 2020.05.22

(33) JP

(86) PCT/IB2021/000337

(87) WO 2021/234451 2021.11.25

(71) Заявитель:

ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)

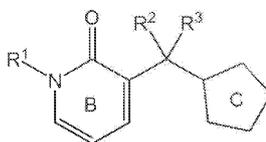
(72) Изобретатель:

Хасуи Томоаки, Миками Сатоси,
Ямашита Тору, Накамура Шинджи,
Моримото Шинджи, Имаеда
Тосихиро, Такама Кадзуаки, Даини
Масаки, Какеи Хироюки, Накамура
Минору, Ямагути Фуми, Ван Чуньсян,
Такасима Сатие, Камата Макото,
Огуро Юя, Икеда Сюхеи (JP)

(74) Представитель:

Гизатуллина Е.М., Угрюмов В.М.,
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I). Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) для применения в качестве антагонистов рецептора, сопряженного с G-белком 139 (GPR139), в способах медицинского лечения, например, депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли и синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Иллюстративными соединениями являются, например, производные 3-((1Н-пиразол-4-ил)метил)-6'-(фенил)-2Н-(1,2'-бипиридин)-2-она и связанные с ними соединения. Настоящее описание раскрывает синтез и характеристику приводимых в качестве примера соединений, их фармакологические данные, а также примеры композиций в форме таблеток, включающие соединения изобретения (например, с. 83-110; примеры 1-33; ссылочный пример 1; примеры исследований 1 и 2; табл. 1-4).



202293377

A1

A1

202293377

**ПРОИЗВОДНЫЕ 3-((1H-ПИРАЗОЛ-4-ИЛ)МЕТИЛ)-6'-(ФЕНИЛ)-2H-(1,2'-
БИПИРИДИН)-2-ОНА И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СОЕДИНЕНИЯ КАК
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА GPR139 ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В СПОСОБЕ
ЛЕЧЕНИЯ, НАПРИМЕР, ДЕПРЕССИИ**

ОПИСАНИЕ

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с заявкой на патент Японии № 2020 090111, поданной 22 мая 2020 г., содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0002] Настоящее изобретение относится к гетероциклическим соединениям, которые демонстрируют действие антагониста рецептора, сопряженного с G-белком (GPR) 139, и ожидается, что они будут применяться при лечении или профилактике GPR139-опосредованных заболеваний, таких как депрессия, болезнь Альцгеймера, шизофрения, наркомания, нарушения сна, боль и синдром дефицита внимания и гиперактивности.

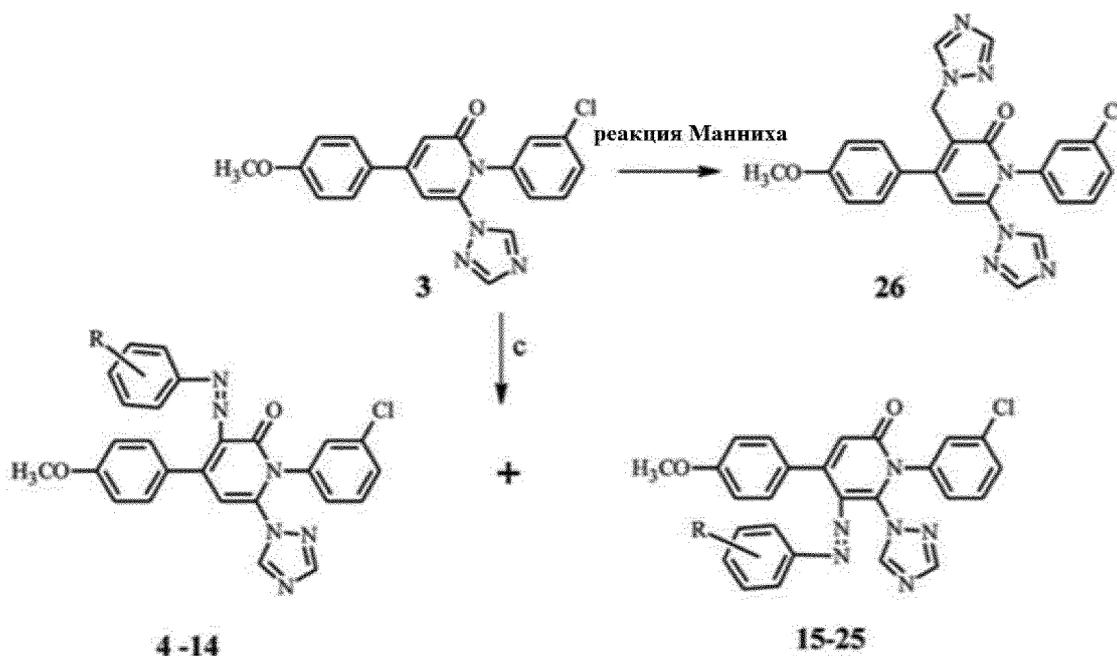
[0003] GPR139 представляет собой орфанный рецептор, сопряженный с G-белком, который связан с белками Gs и Gq (Journal of Biomorphpic Screen 2009 14:789-797; Biochemical and Biophysical Research Communications 331 (2005) 363-369). У разных видов последовательность белка GPR139 является высоко консервативной. Например, последовательности белка GPR139 человека, мыши и крысы идентичны на аминокислотном уровне более чем на 94%. Кроме того, экспрессия GPR139 является высокой в центральной нервной системе, в частности, в стриатуме, септальной области, гипоталамусе и хабенулярном ядре, и является низкой в периферических тканях. Высокая степень гомологии последовательностей и преобладающая экспрессия в головном мозге у разных видов подразумевает, что GPR139 играет важную роль в физиологии.

[0004] Сообщалось о вариациях гена GPR139 при психических расстройствах, таких как шизофрения, расстройство аутистического спектра или синдром дефицита внимания и гиперактивности (Twin Research and Human Genetics 2014 Apr;17(2):108-120; Nature Genetics 2011 Jun;43(6):585-589; Twin Research and Human Genetics 2013 Apr;16(2):560-574). Кроме того, известно, что хабенулярное ядро, которое является одной из областей головного мозга, в которой в значительной степени экспрессируется GPR139, регулирует реакцию на стресс и обучение; хабенулярные ядра у пациентов с депрессией рассматриваются как гиперактивные. Сообщается, что у пациентов, у которых также проявляются рефрактерные психические симптомы, показатель HAMD21 для оценки симптомов депрессии улучшается при значительной стимуляции хабенулярного ядра

посредством глубокой стимуляции головного мозга (DBS) (Biol Psychiatry 2010 67:e9-e11). Кроме того, при проведении исследования посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) области головного мозга, в которых нейронная активность изменяется после введения кетамина, у 20 пациентов с рефрактерной депрессией, метаболизм глюкозы, отражающий нервную активность в таких областях мозга, как хабенулярное ядро, был подавлен, а симптомы депрессии уменьшились (Biol Psychiatry 2013 73(12):1213-1221)). В исследованиях на животных нейронная активность хабенулярного ядра подавлялась путем прямого введения кетамина в хабенулярное ядро, при этом наблюдалось улучшение поведения, подобного ангедонии (Nature 2018 554(7692):317-322). В совокупности эти результаты свидетельствуют о том, что активность GPR139 оказывает влияние на нервную активность хабенулярного ядра и может существенным образом изменить функцию центральной нервной системы или нейропсихиатрическое состояние.

[0005] Антагонисты (включая обратные агонисты) рецептора GPR139 могут применяться для лечения расстройств ЦНС, таких как депрессия, болезнь Альцгеймера, шизофрения, наркомания, расстройства сна, боль и синдром дефицита внимания и гиперактивности. Соответственно, существует потребность в новых соединениях, демонстрирующих действие антагониста (включая обратного агониста) рецептора GPR139.

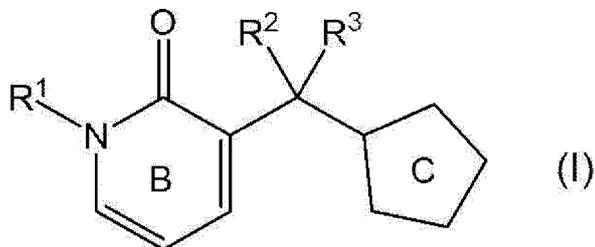
[0006] Некоторые гетероциклические соединения могут применяться в качестве антагонистов рецептора GPR139. Ранее был описан способ синтеза одного класса гетероциклических соединений, производных 6-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)-2(1H)-пиридинов (Synthetic Communication 43:9, 1250-1262, 2013).



[0007] В настоящем документе раскрыты соединения, демонстрирующие действие антагониста рецептора GPR139, которые могут применяться для лечения или

профилактики депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, болевого синдрома, синдрома дефицита внимания и гиперактивности и тому подобное.

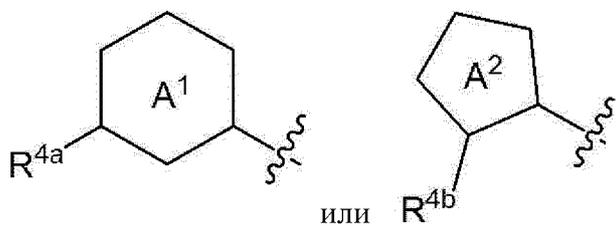
[0008] В настоящем документе раскрыто соединение (далее также называемое соединением (I)) формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

R^1 представляет собой



кольцо A^1 выбрано из необязательно дополнительно замещенных 6-членных ароматических колец;

кольцо A^2 выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец;

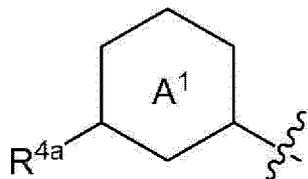
кольцо В выбрано из пиридоновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена и необязательно замещенных C_{1-6} групп;

R^2 и R^3 каждый независимо выбран из атома водорода и заместителей;

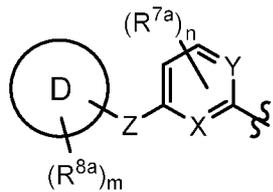
R^{4a} и R^{4b} каждый независимо выбран из заместителей; и

кольцо С выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец.

[0009] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



[00010] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



, где:

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Z выран из связи -O-, -OR^{9a*}-, -NH- и -N(R^{9b})R^{9a*}-, где * обозначает место присоединения к кольцу D;

кольцо D выбрано из 6-8-членных ароматических колец, 5-8-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец, C₃₋₈ циклоалкильных групп и 5-8-членных гетероциклических групп;

каждый R^{7a} независимо выбран из циано, галогена, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси групп, где C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ алкокси группы необязательно замещены 1 - 4 атомами галогена;

каждый R^{8a} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси групп, где C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ алкокси группы необязательно замещены 1-4 атомами галогена;

R^{9a} выбран из C₁₋₃ алкильных групп;

R^{9b} выбран из атома водорода и C₁₋₃ алкильных групп;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

[00011] Согласно некоторым вариантам осуществления Z выбран из связи, -O-, -NH-, -NHCH₂-* и -N(CH₃)CH₂-*, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00012] Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой связь, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой -O-, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой -NH-, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой -NHCH₂-*, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой -N(CH₃)CH₂-*, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00013] Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N, Y представляет собой CH, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

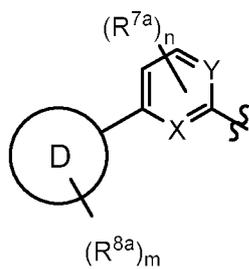
[00014] Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N, Y представляет собой N, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00015] Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CH, Y представляет собой CH, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00016] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D выбрано из бензола, морфолина, оксана, пиперидина и циклобутана, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00017] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой бензол, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой морфолин, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой оксан, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой пиперидин, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой циклобутан, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00018] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



, где X, Y, кольцо D, R^{7a} , R^{8a} , m и n соответствуют приведенным выше определениям.

[00019] Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N, Y представляет собой CH, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

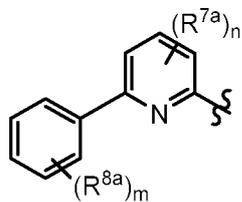
[00020] Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N, Y представляет собой N, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00021] Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой СН, Y представляет собой СН, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00022] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D выбрано из бензола, морфолина, оксана, пиперидина и циклобутана, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

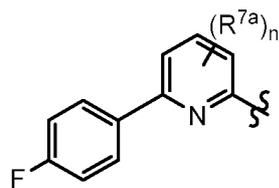
[00023] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой бензол, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой морфолин, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой оксан, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой пиперидин, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо D представляет собой циклобутан, а все другие переменные соответствуют приведенным выше определениям.

[00024] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



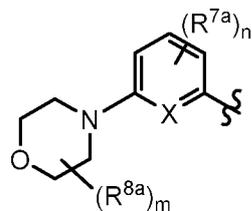
, где R^{7a} , R^{8a} , m и n соответствуют приведенным выше определениям.

[00025] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



, где R^{7a} и n соответствуют приведенным выше определениям.

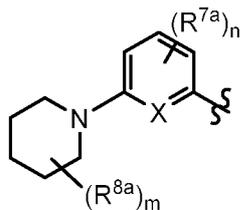
[00026] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



, где X, R^{7a} , R^{8a} , m и n соответствуют приведенным выше определениям.

Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой СН. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N.

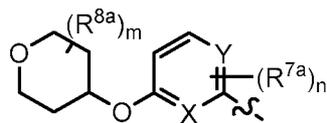
[00027] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



, где X , R^{7a} , R^{8a} , m и n соответствуют приведенным выше определениям.

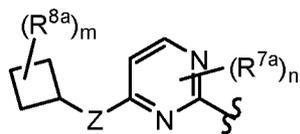
Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CH .

[00028] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



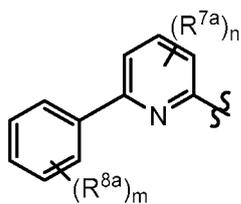
, где X , Y , R^{7a} , R^{8a} , m и n соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N , а Y представляет собой CH .

[00029] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



, где Z , R^{7a} , R^{8a} , m и n соответствуют приведенным выше определениям. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой $-\text{NHCH}_2^*$. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2^*$.

[00030] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



, где:

каждый R^{7a} независимо выбран из циано, галогена, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси групп, где C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы необязательно замещены 1 - 4 атомами галогена;

каждый R^{8a} независимо выбран из атомов галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси групп, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы необязательно замещены 1-4 атомами галогена;

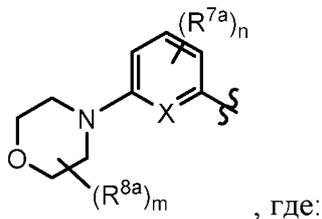
m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

[00031] Согласно некоторым вариантам осуществления каждый R^{7a} независимо выбран из циано, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси групп, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы необязательно замещены 1-4 атомами галогена; каждый R^{8a} независимо выбран из

атомов галогена и C₁₋₆ алкильных групп, где C₁₋₆ алкильные группы необязательно замещены 1-4 атомами галогена; m равно 0, 1, 2 или 3; и n равно 0, 1, 2 или 3.

[00032] Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой



X представляет собой СН или N;

Y представляет собой СН или N;

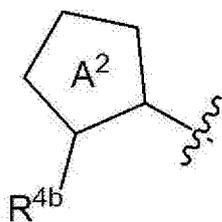
каждый R^{7a} независимо выбран из галогена, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси групп, где C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ алкокси группы необязательно замещены 1 - 4 атомами галогена;

каждый R^{8a} независимо выбран из атомов галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси групп, где C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ алкокси группы необязательно замещены 1-4 атомами галогена;

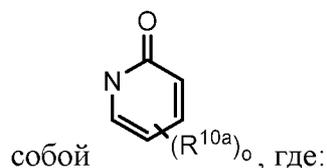
m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

[00033] Согласно некоторым вариантам осуществления R¹ представляет собой



[00034] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B представляет



каждый R^{10a} независимо выбран из атомов галогена и C₁₋₃ алкильных групп; и o равно 0, 1 или 2.

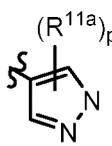
[00035] Согласно некоторым вариантам осуществления o равно 0.

[00036] Согласно некоторым вариантам осуществления o равно 1, и R^{10a} представляет собой атом фтора или метил.

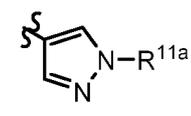
[00037] Согласно некоторым вариантам осуществления o равно 2, и каждый R^{10a} независимо выбран из атома фтора и метила.

[00038] Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 и R^3 каждый независимо выбран из водорода и C_{1-3} алкильных групп. Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 и R^3 представляют собой оба атомы водорода.

[00039] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С представляет

собой , где каждый R^{11a} независимо выбран из C_{1-3} алкильных групп, и p равно 0, 1 или 2.

[00040] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С представляет

собой , где R^{11a} выбран из C_{1-3} алкильных групп. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{11a} представляет собой этил.

[00041] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли предназначены для применения в лечении или предупреждении заболевания, выбранного из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли и синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, выбранное из примеров 1-33, или его фармацевтически приемлемая соль, предназначены для применения в лечении или профилактике заболевания, выбранного из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли и синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

[00042] Также в настоящем документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая, по меньшей мере, одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит: по меньшей мере, одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

[00043] Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрено соединение, выбранное из соединений примеров 1-33, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

[00044] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют, по меньшей мере, с одним комбинированным лекарственным средством для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении или профилактике заболевания, выбранного

из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли и синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Согласно некоторым вариантам осуществления при одновременном применении соединения и, по меньшей мере, одно комбинированное лекарственное средство находятся в отдельных фармацевтических композициях. Согласно некоторым вариантам осуществления, при одновременном применении, соединение и, по меньшей мере, одно комбинированное лекарственное средство находятся вместе в одной и той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из соединений примеров 1-33 и их фармацевтически приемлемых солей.

[00045] Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и комбинированного лекарственного средства предоставляется для применения в способе лечения или профилактики заболевания, выбранного из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушения сна, боли и синдрома дефицита внимания и гиперактивности. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и комбинированное лекарственное средство получают для введения в одной и той же фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и комбинированное лекарственное средство получают для введения в виде отдельных фармацевтических композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и комбинированное лекарственное средство получают для одновременного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения и комбинированное лекарственное средство получают для последовательного введения. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения выбрано из соединений примеров 1-33 и их фармацевтически приемлемых солей.

[00046] Также в настоящем документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапии. Согласно некоторым вариантам осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединения, выбранное из соединений примеров 1-33, или его фармацевтически приемлемую соль, для применения в терапии.

[00047] Также в настоящем документе раскрыт способ лечения или профилактики заболевания, выбранного из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли и синдрома дефицита внимания и гиперактивности, включающий введение, по меньшей мере, одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[00048] Следует учесть, что ссылки в настоящем документе на способы лечения или профилактики (например, способы лечения или профилактики заболевания, выбранного из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли и синдрома дефицита внимания и гиперактивности) с применением одного или нескольких соединений (например, соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли) следует интерпретировать как ссылки на:

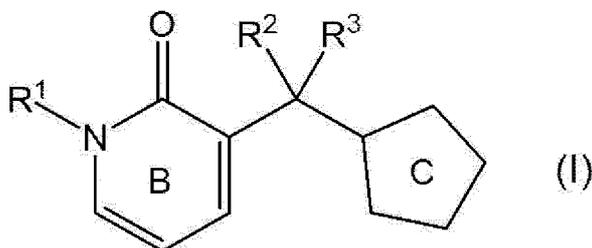
одно или несколько соединений для применения в способах лечения и/или профилактики, например, депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли или синдрома дефицита внимания и гиперактивности; и/или

применение одного или нескольких соединений при изготовлении лекарственного средства для лечения и/или профилактики, например, депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли или синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Неограничивающий пример вариантов осуществления 1:

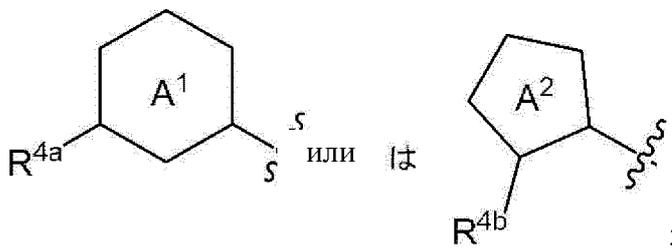
[00049] Без ограничения, некоторые варианты осуществления изобретения включают:

1. Соединение, представленное формулой (I):



или его соль, где:

R¹ представляет собой группу, представленную



кольцо A¹ представляет собой необязательно дополнительно замещенное 6-членное ароматическое кольцо;

кольцо A² представляет собой необязательно дополнительно замещенное 5-членное моноциклическое ароматическое гетероциклическое кольцо;

кольцо В представляет собой пиридиновое кольцо, необязательно дополнительно замещенное 1-3 заместителями, выбранными из:

(1) атомы галогена; и

(2) необязательно замещенные C_{1-6} группы;

R^2 и R^3 каждый независимо представляет собой атом водорода или заместитель;

R^{4a} и R^{6b} каждый независимо представляет собой заместитель; и

кольцо С представляет собой необязательно дополнительно замещенное 5-членное моноциклическое ароматическое гетероциклическое кольцо).

2. Фармацевтическое средство, содержащее соединение или соль согласно варианту осуществления 1.

3. Фармацевтическое средство согласно варианту осуществления 2, которое представляет собой антагонист рецептора GPR139.

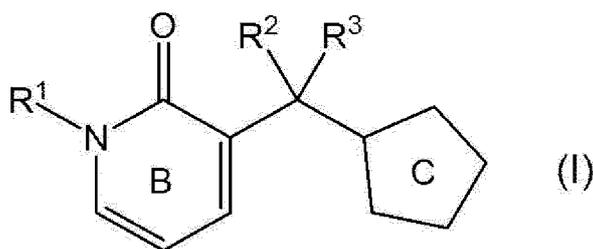
4. Фармацевтическое средство согласно варианту осуществления 2, которое представляет собой обратный агонист рецептора GPR139.

5. Фармацевтическое средство согласно варианту осуществления 2, представляющее собой лекарственное средство для профилактики или лечения депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, боли или синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

Неограничивающий пример вариантов осуществления 2:

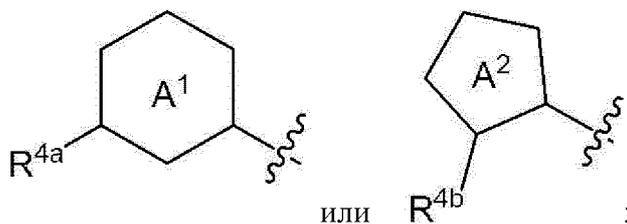
[00050] Без ограничения, некоторые варианты осуществления/пункты изобретения включают:

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R^1 представляет собой



кольцо A^1 выбрано из необязательно дополнительно замещенных 6-членных ароматических колец;

кольцо A^2 выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец;

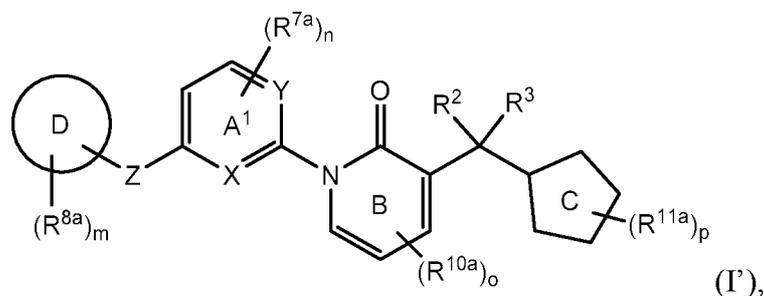
кольцо В выбрано из пиридоновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена и необязательно замещенных C_{1-6} групп;

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из атома водорода и заместителей;

R^{4a} и R^{4b} каждый независимо выбран из заместителей; и

кольцо С выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, где соединение выбрано из соединений формулы (I')



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Z выран из связи -O-, -OR^{9a*}, -NH- и -N(R^{9b})R^{9a*}, где * обозначает место присоединения к кольцу D;

кольцо С выбрано из 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец;

кольцо D выбрано из 6-8-членных ароматических колец, 5-8-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец, C_{3-8} циклоалкильных групп и 5-8-членных гетероциклических групп;

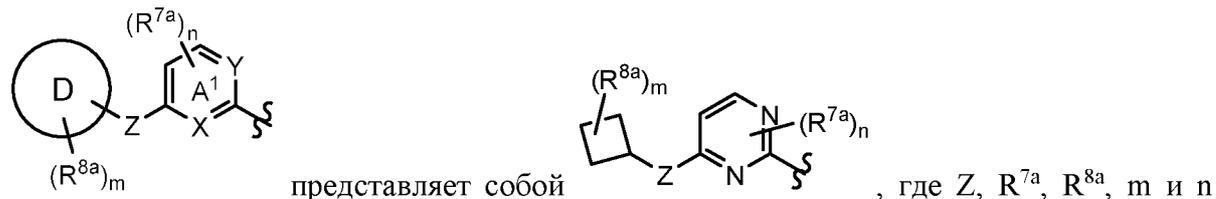
каждый R^{7a} независимо выбран из циано, галогена, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси групп, где C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы необязательно замещены 1 - 4 атомами галогена;

каждый R^{8a} независимо выбран из галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси групп, где C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы необязательно замещены 1-4 атомами галогена;

R^{9a} выбран из C_{1-3} алкильных групп;

R^{9b} выбран из атома водорода и C_{1-3} алкильных групп;
 каждый R^{10a} независимо выбран из атомов галогена и C_{1-3} алкильных групп;
 каждый R^{11a} независимо выбран из C_{1-3} алкильных групп;
 m равно 0, 1, 2 или 3;
 n равно 0, 1, 2 или 3;
 o равно 0, 1 или 2; и
 r равно 0, 1 или 2.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где:



определены в п. 2.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2 или 3, где Z выбран из связи, $-O-$, $-NH-$, $-NHCH_2-^*$ и $-N(CH_3)CH_2-^*$.

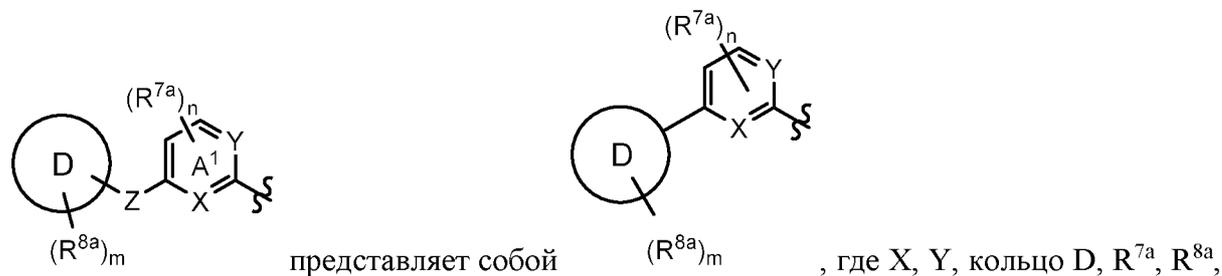
5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, где Z представляет собой связь.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, где Z представляет собой $-O-$.

7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, где Z представляет собой $-NHCH_2-^*$.

8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, где Z представляет собой $-N(CH_3)CH_2-^*$.

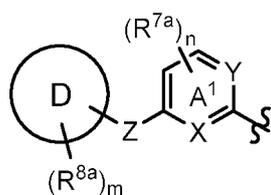
9. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где:

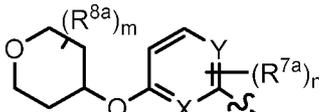


m и n определены в п. 2.

10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-9, где кольцо D выбрано из бензола, морфолина, оксана, пиперидина и циклобутана.

11. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где



представляет собой , где X, Y, R^{7a}, R^{8a}, m и n

определены в п. 2.

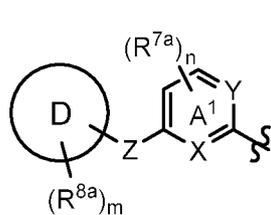
12. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-11, где X представляет собой CH.

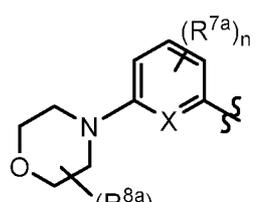
13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-11, где X представляет собой N.

14. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-13, где Y представляет собой CH.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-13, где Y представляет собой N.

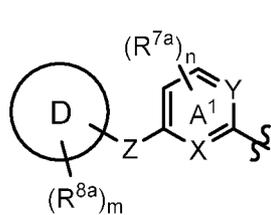
16. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где

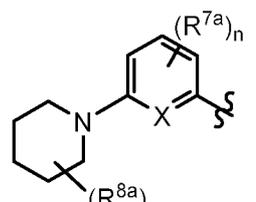


представляет собой , где X, R^{7a}, R^{8a}, m и n

определены в п. 2.

17. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где



представляет собой , где X, R^{7a}, R^{8a}, m и n

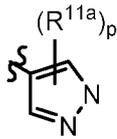
определены в п. 2.

18. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 16 или 17, где X представляет собой CH.

19. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 16 или 17, где X представляет собой N.

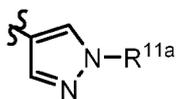
20. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-12, где R² и R³ представляют собой оба атомы водорода.

21. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-20, где



кольцо С представляет собой

22. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-21, где



кольцо С представляет собой

23. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-22, где каждый R^{7a} независимо выбран из галогена, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси групп, где C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы необязательно замещены 1 - 4 атомами галогена.

24. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-23, где o равно 1, а R^{10a} представляет собой метил.

25. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-23, где o равно 1, а R^{10a} представляет собой атом фтора.

26. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-23, где o равно 0.

27. Соединение, выбранное из:

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(2,2,2-трифторэтокси)-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

4'-(2,2-дифторэтокси)-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

4'-(дифторметил)-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5'-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}пиридин-2(1H)-она;

6'-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-5-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-6'-[(оксан-4-ил)окси]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-[4-{[(1-фторциклобутил)метил]амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиридин-2(1H)-она;

1-[4-{[(3,3-дифторциклобутил)метил]амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она;

1-[4-{[(3,3-дифторциклобутил)метил](метил)амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-[4-{[(1-фторциклобутил)метил](метил)амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиридин-2(1H)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она;

1-[3-циклопропил-5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-фторфенил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(оксан-4-ил)окси]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она;

1-{3-бром-2-фтор-5-[(оксан-4-ил)окси]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметокси)фенил}пиридин-2(1H)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-{[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]метил}пиридин-2(1H)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-фторпиридин-2(1H)-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(пропан-2-ил)фенил}пиридин-2(1H)-она;

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(2,2,2-трифторэтил)фенил} пиридин-2(1H)-она;

1-{3-циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-метилпиридин-2(1H)-она;

1-[3-(2,2-дифторциклопропил)-5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-фторфенил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она;

1-{3-циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-метилпиридин-2(1H)-она; и

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-метилпиридин-2(1H)-она или

фармацевтически приемлемой соли любого из указанных выше соединений.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая:

по меньшей мере, одно соединение или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-27; и

по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ лечения или профилактики заболевания у млекопитающего, которому требуется такое лечение или профилактика, включающий введение млекопитающему, по меньшей мере, одного соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-27.

30. Способ по п. 29, где заболевание выбрано из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, мании, нарушений сна, болевого синдрома, синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

31. Способ по п. 28 или 29, где млекопитающим является человек.

32. Способ по любому из пп. 29-31, дополнительно включающий введение млекопитающему, по меньшей мере, одного комбинированного лекарственного средства.

[00051] Определения каждого из заместителей, применяемых в настоящем описании, будут подробно описаны ниже. Если не указано иное, каждый заместитель определяется следующим образом.

[00052] Неограничивающие примеры “атомов галогена” в настоящем описании включают фтор, хлор, бром и йод.

[00053] Неограничивающие примеры “C₁₋₆ алкильных групп” в настоящем описании включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-

бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил и 2-этилбутил.

[00054] Неограничивающие примеры “необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп” в настоящем описании включают C_{1-6} алкильные группы, которые могут иметь от 1 до 7, например, от 1 до 5 атомов галогена. Их дополнительные неограничивающие примеры включают метил, хлорметил, диформетил, трихлорметил, трифторметил, этил, 2-бромметил, 2,2,2-трифторэтил, тетрафторэтил, пентафторэтил, пропил, 2,2-дифторпропил, 3,3,3-трифторпропил, изопропил, бутил, 4,4,4-трифторбутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 5,5,5-трифторпентил, гексил и 6,6,6-трифторгексил.

[00055] Неограничивающие примеры “ C_{2-6} алкенильных групп” в настоящем описании включают этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 2-метил-1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 3-метил-2-бутенил, 1-пентенил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 4-метил-3-пентенил, 1-гексенил, 3-гексенил и 5-гексенил.

[00056] Неограничивающие примеры “ C_{2-6} алкинильных групп” в настоящем описании включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил, 5-гексинил и 4-метил-2-пентинил.

[00057] Неограничивающие примеры “ C_{3-10} циклоалкильных групп” в настоящем описании включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.1]октил и адамантил.

[00058] Неограничивающие примеры “необязательно галогенированных C_{3-10} циклоалкильных групп” в настоящем описании включают C_{3-10} циклоалкильные группы, которые могут иметь от 1 до 7, например, от 1 до 5 атомов галогена. Их конкретные примеры включают циклопропил, 2,2-дифторциклопропил, 2,3-дифторциклопропил, циклобутил, дифторбутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

[00059] Неограничивающие примеры “ C_{3-10} циклоалкенильных групп” в настоящем описании включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил.

[00060] Неограничивающие примеры “ C_{6-14} арильных групп ” в настоящем описании включают фенил, 1-нафтил, 1-антрил, 2-антрил и 9-антрил. Неограничивающие примеры “ C_{7-16} аралкильных групп” в настоящем описании включают бензил, фенетил, нафтилметил и фенилпропил.

[00061] Неограничивающие примеры “С₁₋₆ алкоксигрупп” в настоящем описании включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[00062] Неограничивающие примеры “необязательно галогенированных С₁₋₆ алкоксигрупп” в настоящем описании включают С₁₋₆ алкоксигруппы, которые могут иметь от 1 до 7, например, от 1 до 5 атомов галогена. Другие неограничивающие примеры включают метокси, дифторметокси, трифторметокси, этокси, 2,2,2-трифторэтокси, пропокси, изопропокси, бутокси, 4,4,4-трифторбутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентилокси и гексилокси.

[00063] Неограничивающие примеры “С₃₋₁₀ циклоалкилоксигрупп” в настоящем описании включают циклопропилокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси, циклогептилокси и циклооктилокси.

[00064] Неограничивающие примеры “С₁₋₆ алкилтиогрупп” в настоящем описании включают метилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, втор-бутилтио, трет-бутилтио, пентилтио и гексилтио.

[00065] Неограничивающие примеры “необязательно галогенированных С₁₋₆ алкилтиогрупп” в настоящем описании включают С₁₋₆ алкилтиогруппы, которые могут иметь от 1 до 7, например, от 1 до 5 атомов галогена. Их конкретные примеры включают метилтио, дифторметилтио, трифторметилтио, этилтио, пропилтио, изопропилтио, бутилтио, 4,4,4-трифторбутилтио, пентилтио и гексилтио.

[00066] Неограничивающие примеры “С₁₋₆ алкилкарбонильных групп” в настоящем описании включают ацетил, пропаноил, бутаноил, 2-метилпропаноил, пентаноил, 3-метилбутаноил, 2-метилбутаноил, 2,2-диметилпропаноил, гексаноил и гептаноил.

[00067] Неограничивающие примеры “необязательно галогенированных С₁₋₆ алкилкарбонильных групп” в настоящем описании включают С₁₋₆ алкилкарбонильные группы, которые могут иметь от 1 до 7, например, от 1 до 5 атомов галогена. Их дополнительные неограничивающие примеры включают ацетил, хлорацетил, трифторацетил, трихлорацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил и гексаноил.

[00068] Неограничивающие примеры “С₁₋₆ алкоксикарбонильных групп” в настоящем описании включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, изобутоксикарбонил, втор-бутоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, пентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил.

[00069] Неограничивающие примеры “С₆₋₁₄ арилкарбонильных групп” в настоящем описании включают бензоил, 1-нафтоил и 2-нафтоил.

[00070] Неограничивающие примеры “С₇₋₁₆ алкилкарбонильных групп” в настоящем описании включают фенилацетил и фенилпропионил.

[00071] Неограничивающие примеры “5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп” в настоящем описании включают никотиноил, изоникотиноил, теноил и фуроил.

[00072] Неограничивающие примеры “3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп” в настоящем описании включают морфолинилкарбонил, пиперидинилкарбонил и пирролидинилкарбонил.

[00073] Неограничивающие примеры “моно- или ди-С₁₋₆ алкилкарбамоильных групп” в настоящем описании включают метилкарбамоил, этилкарбамоил, диметилкарбамоил, диэтилкарбамоил и N-этил-N-метилкарбамоил.

[00074] Неограничивающие примеры “моно- или ди-С₇₋₁₆ алкилкарбамоильных групп” в настоящем описании включают бензилкарбамоил и фенетилкарбамоил.

[00075] Неограничивающие примеры “С₁₋₆ алкилсульфонильных групп” в настоящем описании включают метилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, втор-бутилсульфонил и трет-бутилсульфонил.

[00076] Неограничивающие примеры “необязательно галогенированных С₁₋₆ алкилсульфонильных групп” в настоящем описании включают С₁₋₆ алкилсульфонильные группы, которые могут иметь от 1 до 7, например, от 1 до 5 атомов галогена. Его дополнительные неограничивающие примеры включают метилсульфонил, дифторметилсульфонил, трифторметилсульфонил, этилсульфонил, пропилсульфонил, изопропилсульфонил, бутилсульфонил, 4,4,4-трифторбутилсульфонил, пентилсульфонил и гексилсульфонил.

[00077] Неограничивающие примеры “С₆₋₁₄ арилсульфонильных групп” в настоящем описании включают фенилсульфонил, 1-нафтилсульфонил и 2-нафтилсульфонил.

[00078] Неограничивающие примеры “заместителей” в настоящем описании включают атомы галогенов, цианогруппы, нитрогруппы, необязательно замещенные углеводородные группы, необязательно замещенные гетероциклические группы, ацильные группы, необязательно замещенные аминогруппы, необязательно замещенные карбамоильные группы, необязательно замещенные тиокарбамоильные группы, необязательно замещенные сульфоамильные группы, необязательно замещенные гидроксигруппы, необязательно замещенные сульфанильные (SH) группы и необязательно замещенные силильные группы.

[00079] Неограничивающие примеры “углеводородных групп”, включая “углеводородные группы” в “необязательно замещенных углеводородных группах”, в настоящем описании включают C₁₋₆ алкильные группы, C₂₋₆ алкенильные группы, C₂₋₆ алкинильные группы, C₃₋₁₀ циклоалкильные группы, C₃₋₁₀ циклоалкенильные группы, C₆₋₁₄ арильные группы и C₇₋₁₆ аралкильные группы.

[00080] Неограничивающие примеры “необязательно замещенных углеводородных групп” в настоящем описании включают углеводородные группы, которые могут иметь заместители, выбранные из группы заместителей А.

Группа заместителей А:

- (1) атомы галогена;
- (2) нитрогруппы;
- (3) цианогруппы;
- (4) оксогруппы;
- (5) гидроксильные группы;
- (6) необязательно галогенированные C₁₋₆ алкоксигруппы;
- (7) C₆₋₁₄ арилоксигруппы (например, фенокси или нафтокси);
- (8) C₇₋₁₆ аралкилоксигруппы (например, бензилокси);
- (9) 5-14-членные ароматические гетероциклические оксигруппы (например, пиридилокси);
- (10) 3-14-членные неароматические гетероциклические оксигруппы (например, морфолинилокси или пиперидинилокси);
- (11) C₁₋₆ алкилкарбонилксигруппы (например, ацетокси или пропаноилокси);
- (12) C₆₋₁₄ арилкарбонилксигруппы (например, бензоилокси, 1-нафтоилокси или 2-нафтоилокси);
- (13) C₁₋₆ алкоксикарбонилксигруппы (например, метоксикарбонилокси, этоксикарбонилокси, пропоксикарбонилокси или бутоксикарбонилокси);
- (14) моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоилоксигруппы (например, метилкарбамоилокси, этилкарбамоилокси, диметилкарбамоилокси или диэтилкарбамоилокси);
- (15) C₆₋₁₄ арилкарбамоилоксигруппы (например, фенилкарбамоилокси или нафтилкарбамоилокси);
- (16) 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонилксигруппы (например, никотиноилокси);
- (17) 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонилксигруппы (например, морфолинилкарбонилокси или пиперидинилкарбонилокси);

(18) необязательно галогенированные C_{1-6} алкилсульфонилксигруппы (например, метилсульфонилкси или трифторметилсульфонилкси);

(19) C_{6-14} арилсульфонилксигруппы, необязательно замещенные C_{1-6} алкильными группами (например, фенилсульфонилкси или толуолсульфонилкси);

(20) необязательно галогенированные C_{1-6} алкилтиогруппы;

(21) 5-14-членные ароматические гетероциклические группы;

(22) 3-14-членные неароматические гетероциклические группы;

(23) формильные группы;

(24) карбоксильные группы;

(25) необязательно галогенированные C_{1-6} алкилкарбонильные группы;

(26) C_{6-14} арилкарбонильные группы;

(27) 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонильные группы;

(28) 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонильные группы;

(29) C_{1-6} алкоксикарбонильные группы;

(30) C_{6-14} арилоксикарбонильные группы (например, фенилоксикарбонил, 1-нафтилоксикарбонил или 2-нафтилоксикарбонил);

(31) C_{7-16} аралкилоксикарбонильные группы (например, бензилоксикарбонил или фенетилоксикарбонил);

(32) карбамоильные группы;

(33) тиокарбамоильные группы;

(34) моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильные группы;

(35) C_{6-14} арилкарбамоильные группы (например, фенилкарбамоил);

(36) 5-14-членные ароматические гетероциклические карбамоильные группы (например, пиридилкарбамоил или тиенилкарбамоил);

(37) 3-14-членные неароматические гетероциклические карбамоильные группы (например, морфолинилкарбамоил или пиперидинилкарбамоил);

(38) необязательно галогенированные C_{1-6} алкилсульфонильные группы;

(39) C_{6-14} арилсульфонильные группы;

(40) 5-14-членные ароматические гетероциклические сульфонильные группы (например, пиридилсульфонил или тиенилсульфонил);

(41) необязательно галогенированные C_{1-6} алкилсульфинильные группы;

(42) C_{6-14} арилсульфинильные группы (например, фенилсульфинил, 1-нафтилсульфинил или 2-нафтилсульфинил);

(43) 5-14-членные ароматические гетероциклические сульфинильные группы (например, пиридилсульфинил или тиенилсульфинил);

- (44) аминогруппы;
- (45) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногруппы (например, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, бутиламино, диметиламино, диэтиламино, дипропиламино, дибутиламино или N-этил-N-метиламино);
- (46) моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппы (например, фениламино);
- (47) 5-14-членные ароматические гетероциклические аминогруппы (например, пиридиламино);
- (48) C_{7-16} аралкиламиногруппы (например, бензиламино);
- (49) формиламиногруппы;
- (50) C_{1-6} алкилкарбониламиногруппы (например, ацетиламино, пропаноиламино или бутаноиламино);
- (51) (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппы (например, N-ацетил-N-метиламино);
- (52) C_{6-14} арилкарбониламиногруппы (например, фенилкарбониламино или нафтилкарбониламино);
- (53) C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппы (например, метоксикарбониламино, этоксикарбониламино, пропоксикарбониламино, бутоксикарбониламино или трет-бутоксикарбониламино);
- (54) C_{7-16} аралкилоксикарбониламиногруппы (например, бензилоксикарбониламино);
- (55) C_{1-6} алкилсульфониламиногруппы (например, метилсульфониламино или этилсульфониламино);
- (56) C_{6-14} арилсульфониламиногруппы, необязательно замещенные C_{1-6} алкильными группами (например, фенилсульфониламино или толуолсульфониламино);
- (57) необязательно галогенированные C_{1-6} алкильные группы;
- (58) C_{2-6} алкенильные группы;
- (59) C_{2-6} алкинильные группы;
- (60) C_{3-10} циклоалкильные группы;
- (61) C_{3-10} циклоалкенильные группы; и
- (62) C_{6-14} арильные группы.

[00081] Количество вышеуказанных заместителей в “необязательно замещенной углеводородной группе” составляет, например, от 1 до 5, например, от 1 до 3. В случае, когда количество заместителей равно 2 или больше, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или отличными друг от друга.

[00082] Неограничивающие примеры “гетероциклических групп”, включая “гетероциклические группы” в “необязательно замещенных гетероциклических группах”,

в настоящем описании включают (i) ароматические гетероциклические группы, (ii) неароматические гетероциклические группы и (iii) 7-10-членные гетероциклические мостиковые кольцевые группы, каждая из которых содержит от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, атомов серы и атомов кислорода, в дополнение к атомам углерода в качестве кольцевых атомов.

[00083] Неограничивающие примеры “ароматических гетероциклических групп”, включая “5-14-членные ароматические гетероциклические группы”, в настоящем описании включают 5-14-членные (такие как, например, 5-10-членные) ароматические гетероциклические группы, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, атомов серы и атомов кислорода, в дополнение к атомам углерода в качестве кольцевых атомов.

[00084] Неограничивающие примеры указанных “ароматических гетероциклических групп” включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические группы, такие как тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изооксазолил, пиридил, пирадинил, пиримидинил, пиридадинил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, триазолил, тетразолил и триадинил; и 8-14-членные конденсированные полициклические (такие как, например, 2- или 3-циклические) ароматические гетероциклические группы такие как бензотиофенил, бензофуранил, бензоимидазолил, бензооксазолил, бензоизооксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензотриазолил, имидазопиридинил, тиенопиридинил, фторпиридинил, пирролопиридинил, пиразолопиридинил, оксазолопиридинил, тиазолопиридинил, имидазопирадинил, имидазопиримидинил, тиенопиримидинил, фторпиримидинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, оксазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, пиразолотриадинил, нафто[2,3-b]тиенил, феноксатиинил, индолил, изоиндолил, 1H-индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталадинил, нафтилидинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, карбазолил, β -карболинил, фенантридинил, акридинил, фенадинил, фенотиадинил и феноксадинил.

[00085] Неограничивающие примеры “неароматических гетероциклических групп”, включая “3-14-членные неароматические гетероциклические группы”, в настоящем описании включают 3-14-членные (такие как, например, 4-10-членные) неароматические гетероциклические группы, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, атомов серы и атомов кислорода в дополнение к атомам углерода в качестве кольцевых атомов.

[00086] Неограничивающие примеры указанных “неароматических гетероциклических групп” включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы, такие как азиридинил, оксиланил, тиранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, тетрагидротиенил, тетрагидрофуранил, пирролинил, пирролидинил, имидазолинил, имидазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, пиразолинил, пиразолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тетрагидроизотиазолил, тетрагидрооксазолил, тетрагидроизооксазолил, пиперидинил, пиперадинил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, дигидротиопиранил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиридазонил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, морфолинил, тиоморфолинил, азепанил, диазепанил, азепинил, оксепанил, азоканил и азоканил; и 9-14-членные конденсированные полициклические (такие как, например, 2- или 3-циклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуранил, дигидробензоимидазолил, дигидробензотиазолил, дигидробензоизотиазолил, дигидронафто[2,3-b]тиенил, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил, 4Н-хинолидинил, индолинил, изоиндолинил, тетрагидротиено[2,3-с]пиридинил, тетрагидробензоазепинил, тетрагидрохиноксалинил, тетрагидрофенантридинил, гексагидрофенотиадинил, гексагидрофеноксадинил, тетрагидрофталадинил, тетрагидронафтилидинил, тетрагидрохиназолинил, тетрагидроциннолинил, тетрагидрокарбазолил, тетрагидро-β-карболинил, тетрагидроакридинил, тетрагидрофенадинил, тетрагидротиоксантенил и октагидроизохинолил.

[00087] Неограничивающие примеры “7-10-членных гетероциклических мостиковых кольцевых групп” в настоящем описании включают хинуклидинил и 7-азабицикло[2.2.1]гептанил.

[00088] Неограничивающие примеры “азотсодержащих гетероциклических групп” в настоящем описании включают “гетероциклические группы”, содержащие, по меньшей мере, один атом азота в качестве кольцевого атома.

[00089] Неограничивающие примеры “необязательно замещенных гетероциклических групп” в настоящем описании включают гетероциклические группы, которые могут иметь заместители, выбранные из группы заместителей А. Число заместителей в “необязательно замещенных гетероциклических группах” составляет, например, от 1 до 3. В случае, когда количество заместителей равно 2 или больше, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[00090] Неограничивающие примеры “ацильных групп” в настоящем описании включают формильные группы, карбоксильные группы, тиокарбамоильные группы,

сульфиногруппы, сульфогруппы, сульфамойльные группы и фосфоногруппы, каждая из которых может иметь 1 или 2 заместителя, выбранных из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкенильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп и 3-14-членных неароматических гетероциклических групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из атомов галогена, необязательно галогенированных C₁₋₆ алкоксигрупп, гидроксигрупп, нитрогрупп, цианогрупп, аминогрупп и карбамоильных групп. Дополнительные неограничивающие примеры ацильных групп включают углеводородные сульфонильные группы, гетероциклические сульфонильные группы, углеводородные сульфинильные группы и гетероциклические сульфинильные группы.

[00091] Применяемый в настоящем документе термин “углеводород-сульфонильная группа” относится к сульфонильной группе, к которой присоединена углеводородная группа; гетероцикл-сульфонильная группа относится к сульфонильной группе, к которой присоединена гетероциклическая группа; углеводородная сульфинильная группа относится к сульфинильной группе, к которой присоединена углеводородная группа; и гетероцикл-сульфинильная группа относится к сульфинильной группе, к которой присоединена гетероциклическая группа.

[00092] Кроме того, неограничивающие примеры “ацильных групп” дополнительно включают формильные группы, карбоксильные группы, C₁₋₆ алкилкарбонильные группы, C₂₋₆ алкенилкарбонильные группы (например, кротоноил), C₃₋₁₀ циклоалкилкарбонильные группы (для например, циклобутанкарбонил, циклопентанкарбонил, циклогексанкарбонил или циклогептанкарбонил), C₃₋₁₀ циклоалкенилкарбонильные группы (например, 2-циклогексенкарбонил), C₆₋₁₄ арилкарбонильные группы, C₇₋₁₆ аралкилкарбонильные группы, 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонильные группы, 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонильные группы, C₁₋₆ алкоксикарбонильные группы, C₆₋₁₄ арилоксикарбонильные группы (например, фенилоксикарбонил или нафтилоксикарбонил), C₇₋₁₆ аралкилоксикарбонильные группы (например, бензилоксикарбонил или фенетилоксикарбонил), карбамоильные группы, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильные группы, моно- или ди-C₂₋₆ алкенилкарбамоильные группы (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилкарбамоильные группы (например, циклопропилкарбамоил), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилкарбамоильные группы (например, фенилкарбамоил), моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоил, 5-14-членные ароматические гетероциклические карбамоильные группы (например, пиридилкарбамоил), тиокарбамоильные группы,

моно- или ди- C_{1-6} алкилтиокарбамоильные группы (например, метилтиокарбамоил или N -этил- N -метилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{2-6} алкенилтиокарбамоильные группы (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкилтиокарбамоильные группы (например, циклопропилтиокарбамоил или циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилтиокарбамоильные группы (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилтиокарбамоильные группы (например, бензилтиокарбамоил или фенетилтиокарбамоил), 5-14-членные ароматические гетероциклические тиокарбамоильные группы (например, пиридилтиокарбамоил), сульфиногруппы, C_{1-6} алкилсульфинильные группы (например, метилсульфинил или этилсульфинил), сульфогруппы, C_{1-6} алкилсульфонильные группы, C_{6-14} арилсульфонил группы, фосфогруппы и моно- или ди- C_{1-6} алкилфосфогруппы (например, диметилфосфоно, диэтилфосфоно, диизопропилфосфоно или дибутилфосфоно).

[00093] . Неограничивающие примеры “необязательно замещенных аминогрупп” в настоящем описании включают аминогруппы, которые могут иметь 1 или 2 заместителя, выбранных из C_{1-6} алкильных групп, C_{2-6} алкенильных групп, C_{3-10} циклоалкильных групп, C_{6-14} арильных групп, C_{7-16} аралкильных групп, C_{1-6} алкилкарбонильных групп, C_{6-14} арилкарбонильных групп, C_{7-16} аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C_{1-6} алкоксикарбонильных групп, 5-14-членные ароматических гетероциклических групп, карбамоильных групп, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильных групп, моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильных групп, C_{1-6} алкилсульфонильных групп и C_{6-14} арилсульфонильных групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А.

[00094] Неограничивающие примеры необязательно замещенных аминогрупп включают аминогруппы, моно- или ди-(необязательно галогенированный C_{1-6} алкил)аминогруппы (например, метиламино, трифторметиламино, диметиламино, этиламино, диэтиламино, пропиламино или дибутиламино), моно- или дибутиламиногруппы. или ди- C_{2-6} алкениламиногруппы (например, диаллиламино), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкиламиногруппы (например, циклопропиламино, циклогексиламино), моно- или ди- C_{6-14} ариламиногруппы (например, фениламино) , моно- или ди- C_{7-16} аралкиламиногруппы (например, бензиламино или дибензиламино), моно- или ди-(необязательно галогенированные C_{1-6} алкил)карбониламиногруппы (например, ацетиламино или пропиониламино), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонильные группы (например, бензоиламино), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбониламиногруппы (например, бензилкарбониламино), моно- или ди-5-14-членные ароматические гетероциклические

карбониламиногруппы (например, никотиноиламино или изоникотиноиламино), моно- или ди-3-14-членные неароматические гетероциклические карбониламиногруппы (например, пиперидинилкарбониламино), моно- или ди- C_{1-6} алкоксикарбониламиногруппы (для например, трет-бутоксикарбониламино), 5-14-членные ароматические гетероциклические аминогруппы (например, пиридиламино), карбамоиламиногруппы, (моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоил)аминогруппы (например, метилкарбамоиламино), (моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоил)аминогруппы (например, бензилкарбамоиламино), C_{1-6} алкилсульфониламиногруппы (например, метилсульфониламино или этилсульфониламино), C_{6-14} арилсульфониламиногруппы (например, фенилсульфониламино), (C_{1-6} алкил)(C_{1-6} алкилкарбонил)аминогруппы (например, N-ацетил-N-метиламино) и (C_{1-6} алкил)(C_{6-14} арилкарбонил)аминогруппы (например, N-бензоил-N-метиламино) группы.

[00095] Неограничивающие примеры “необязательно замещенных карбамоильных групп” в настоящем описании включают карбамоильные группы, которые могут иметь 1 или 2 заместителя, выбранные из C_{1-6} алкильных групп, C_{2-6} алкенильных групп, C_{3-10} циклоалкильных групп, C_{6-14} арильных групп, C_{7-16} аралкильных групп, C_{1-6} алкилкарбонильных групп, C_{6-14} арилкарбонильных групп, C_{7-16} аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C_{1-6} алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильных групп, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильных групп и моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильных групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А.

[00096] Для иллюстрации, неограничивающие примеры необязательно замещенных карбамоильных групп включают карбамоильные группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбамоильные группы, моно- или ди- C_{2-6} алкенилкарбамоильные группы (например, диаллилкарбамоил), моно- или ди- C_{3-10} циклоалкил-карбамоильные группы (например, циклопропилкарбамоил или циклогексилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбамоильные группы (например, фенилкарбамоил), моно- или ди- C_{7-16} аралкилкарбамоильные группы, моно- или ди- C_{1-6} алкилкарбонилкарбамоильные группы (например, ацетилкарбамоил или пропионилкарбамоил), моно- или ди- C_{6-14} арилкарбонилкарбамоильные группы (например, бензоилкарбамоил) и 5- до 14-членных ароматических гетероциклических карбамоильных групп (например, пиридилкарбамоил).

[00097] Неограничивающие примеры “необязательно замещенных тиокарбамоильных групп” в настоящем описании включают тиокарбамоильные группы,

которые могут иметь 1 или 2 заместителя, выбранные из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, C₁₋₆ алкилкарбонильных групп, C₆₋₁₄ арилкарбонильных групп, C₇₋₁₆ аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C₁₋₆ алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильных групп, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильных групп и моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильных групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А.

[00098] Для иллюстрации, неограничивающие примеры необязательно замещенных тиокарбамоильных групп включают тиокарбамоильные группы, моно- или ди-C₁₋₆ алкилтиокарбамоильные группы (например, метилтиокарбамоил, этилтиокарбамоил, диметилтиокарбамоил, диэтилтиокарбамоил или N-этил-N-метилтиокарбамоил), моно- или ди-C₂₋₆ алкенилтиокарбамоильные группы (например, диаллилтиокарбамоил), моно- или ди-C₃₋₁₀ циклоалкилтиокарбамоильные группы (например, циклопропилтиокарбамоил или циклогексилтиокарбамоил), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилтиокарбамоильные группы (например, фенилтиокарбамоил), моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилтиокарбамоильные группы (например, бензилтиокарбамоил или фенетилтиокарбамоил), моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбонилтиокарбамоильные группы (например, ацетилтиокарбамоил или пропионилтиокарбамоил), моно- или ди-C₆₋₁₄ арилкарбонилтиокарбамоил (например, бензоилтиокарбамоил) и 5-14-членные ароматические гетероциклические тиокарбамоил (например, пиридилтиокарбамоил).

[00099] Неограничивающие примеры “необязательно замещенных сульфоамонийных групп” в настоящем описании включают сульфоамонийные группы, которые могут иметь 1 или 2 заместителя, выбранные из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, C₁₋₆ алкилкарбонильных групп, C₆₋₁₄ арилкарбонильных групп, C₇₋₁₆ аралкилкарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических карбонильных групп, 3-14-членных неароматических гетероциклических карбонильных групп, C₁₋₆ алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильных групп, моно- или ди-C₁₋₆ алкилкарбамоильных групп и моно- или ди-C₇₋₁₆ аралкилкарбамоильных групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А.

[000100] Для иллюстрации, неограничивающие примеры необязательно замещенных сульфоамонийных групп включают сульфоамонийные группы, моно- или ди-C₁₋

6 алкилсульфамоильные группы (например, метилсульфамоил, этилсульфамоил, диметилсульфамоил, диэтилсульфамоил или N-этил-N-метилсульфамоил), моно- или ди-С₂₋₆ алкенилсульфамоильные группы (например, диаллилсульфамоил), моно- или ди-С₃₋₁₀ циклоалкилсульфамоильные группы (например, циклопропилсульфамоил, циклогексилсульфамоил), моно- или ди-С₆₋₁₄ арилсульфамоильные группы (например, фенилсульфамоил), моно- или ди-С₇₋₁₆ аралкилсульфамоильные группы (например, бензилсульфамоил или фенетилсульфамоил), моно- или ди-С₁₋₆ алкилкарбонилсульфамоильные группы (например, , ацетилсульфамоил или пропионилсульфамоил), моно- или ди-С₆₋₁₄ арилкарбонилсульфамоильные группы (например, бензоилсульфамоил) и 5-14-членные ароматические гетероциклические сульфамоильные группы (например, пиридилсульфамоил).

[000101] . Неограничивающие примеры “необязательно замещенных гидроксигрупп” в настоящем описании включают гидроксигруппы, которые могут иметь заместители, выбранные из С₁₋₆ алкильных групп, С₂₋₆ алкенильных групп, С₃₋₁₀ циклоалкильных групп, С₆₋₁₄ арильных групп, С₇₋₁₆ аралкильных групп, С₁₋₆ алкилкарбонильных групп, С₆₋₁₄ арилкарбонильных групп, С₇₋₁₆ аралкилкарбонильных групп, 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонильных групп, 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонильных групп, С₁₋₆ алкоксикарбонильных групп, 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, карбамоильных групп, моно- или ди-С₁₋₆ алкилкарбамоильных групп, моно- или ди-С₇₋₁₆ аралкилкарбамоильных группы, С₁₋₆ алкилсульфонильных групп и С₆₋₁₄ арилсульфонильных групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А.

[000102] Для иллюстрации, неограничивающие примеры необязательно замещенных гидроксильных групп включают гидроксигруппы, С₁₋₆ алкоксигруппы, С₂₋₆ алкенилоксигруппы (например, аллилокси, 2-бутенилокси, 2-пентенилокси или 3-гексенилокси), С₃₋₁₀ циклоалкилоксигруппы (например, циклогексилокси), С₆₋₁₄ арилоксигруппы (например, фенокси или нафтилокси), С₇₋₁₆ аралкилоксигруппы (например, бензилокси или фенетилокси), С₁₋₆ алкилкарбонилоксигруппы (например, ацетилокси, пропионилокси, бутирилокси, изобутирилокси или пивалоилокси), С₆₋₁₄ арилкарбонилоксигруппы (например, бензоилокси), С₇₋₁₆ аралкилкарбонилоксигруппы (например, бензилкарбонилокси), 5-14-членные ароматические гетероциклические карбонилокси группы (например, никотиноилокси), 3-14-членные неароматические гетероциклические карбонилоксигруппы (например, пиперидинилкарбонилокси), С₁₋₆ алкоксикарбонилоксигруппы (например, трет-бутоксикарбонилокси), 5-14-членные

ароматические гетероциклические оксигруппы (например, пиридилокси), карбамоилоксигруппы группы, C₁₋₆ алкилкарбамоилоксигруппы (например, метилкарбамоилокси), C₇₋₁₆ аралкилкарбамоилоксигруппы (например, бензилкарбамоилокси), C₁₋₆ алкилсульфонилоксигруппы (например, метилсульфонилокси или этилсульфонилокси) и C₆₋₁₄ арилсульфонилоксигруппы (например, фенилсульфонилокси).

[000103] Неограничивающие примеры “необязательно замещенных сульфанильных групп” в настоящем описании включают сульфанильные группы и галогенированные сульфанильные группы, которые могут иметь заместители, выбранные из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп, C₇₋₁₆ аралкильных групп, C₁₋₆ алкилкарбонильных групп, C₆₋₁₄ арилкарбонильных групп и 5-14-членных ароматических гетероциклических групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А.”

[000104] Для иллюстрации, неограничивающие примеры необязательно замещенных сульфанильных групп включают сульфанильные (-SH) группы, C₁₋₆ алкилтиогруппы, C₂₋₆ алкенилтиогруппы (например, аллилтио, 2-бутенилтио, 2-пентенилтио или 3-гексенилтио), C₃₋₁₀ циклоалкилтиогруппы (например, циклогексилтио), C₆₋₁₄ арилтиогруппы (например, фенилтио или нафтилтио), C₇₋₁₆ аралкилтиогруппы (например, бензилтио или фенэтилтио), C₁₋₆ алкилкарбонилтиогруппы (например, ацетилтио, пропионилтио, бутилтио, изобутилтио или пивалоилтио), C₆₋₁₄ арилкарбонилтиогруппы (например, бензоилтио), 5-14-членные ароматические гетероциклические тиогруппы (например, пиридилтио) и галогенированные тиогруппы (например, пентафтортио).

[000105] Неограничивающие примеры “необязательно замещенных силильных групп” в настоящем описании включают силильные группы, которые могут иметь от 1 до 3 заместителей, выбранные из C₁₋₆ алкильных групп, C₂₋₆ алкенильных групп, C₃₋₁₀ циклоалкильных групп, C₆₋₁₄ арильных групп и C₇₋₁₆ аралкильных групп, каждая из которых может иметь от 1 до 3 заместителей, выбранных из группы заместителей А.

[000106] Для иллюстрации, неограничивающие примеры необязательно замещенных силильных групп включают три-C₁₋₆ алкилсилильные группы (например, триметилсилил или трет-бутил(диметил)силил).

[000107] Неограничивающие примеры “углеводородных колец” в настоящем описании включают C₆₋₁₄ ароматические углеводородные кольца, C₃₋₁₀ циклоалканы и C₃₋₁₀ циклоалкены.

[000108] Неограничивающие примеры “С₆₋₁₄ ароматических углеводородных групп” в настоящем описании включают бензол и нафталин.

[000109] Неограничивающие примеры “С₃₋₁₀ циклоалканов” в настоящем описании включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан и циклооктан.

[000110] Неограничивающие примеры “С₃₋₁₀ циклоалкенов” в настоящем описании включают циклопропен, циклобутен, циклопентен, циклогексен, циклогептен и циклооктен.

[000111] Неограничивающие примеры “гетероциклических колец” в настоящем описании включают ароматические гетероциклические кольца и неароматические гетероциклические кольца, которые содержат соответственно от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, атомов серы и атомов кислорода в дополнение к атомам углерода в качестве кольцевых атомов.

[000112] Неограничивающие примеры “ароматических гетероциклических колец” в настоящем описании включают 5-14-членные (например, 5-10-членные) ароматические гетероциклические кольца, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из атомов азота, атомы серы и атомы кислорода в дополнение к атомам углерода в качестве кольцевых атомов. Для иллюстрации, неограничивающие примеры указанных “ароматических гетероциклических колец” включают 5- или 6-членные моноциклические ароматические гетероциклические кольца, такие как тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изоксазол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол, тетразол, и триазин; и 8-14-членные конденсированные полициклические (например, 2- или 3-циклические) ароматические гетероциклические кольца, такие как бензотиофен, бензофуран, бензоимидазол, бензооксазол, бензоизооксазол, бензотиазол, бензоизотиазол, бензотриазол, имидазопиридин, тиенопиридин, фторпиридин, пирролопиридин, пиразолопиридин, оксазолопиридин, тиазолопиридин, имидазопирадин, имидазопиримидин, тиенопиримидин, фторпиримидин, пирролопиримидин, пиразолопиримидин, оксазолопиримидин, тиазолопиримидин, пиразолотриазин, нафто[2,3-b]тиофен, феноксатиин, индол, изоиндол, 1H-индазол, пурин, изохинолин, хинолин, фталазин, нафтилидин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, карбазол, β-карболин, фенантридин, акридин, феназин, фенотиазин и феноксазин.

[000113] Неограничивающие примеры “неароматических гетероциклических колец” в настоящем описании включают 3-14-членные (например, 4-10-членные) неароматические гетероциклические кольца, содержащие от 1 до 4 выбранных

гетероатомов. из атомов азота, атомов серы и атомов кислорода в дополнение к атомам углерода в качестве кольцевых атомов. Для иллюстрации, неограничивающие примеры указанных “неароматических гетероциклических колец” включают 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические кольца, такие как азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тьетан, тетрагидротиофен, тетрагидрофуран, пирролин, пирролидин, имидазолин, имидазолидин, оксазолин, оксазолидин, пиразолин, пиразолидин, тиазолин, тиазолидин, тетрагидроизотиазол, тетрагидрооксазол, тетрагидроизооксазол, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, дигидротиопиридин, дигидротиопиридин, дигидротиопиридин, тетрагидропиримидин, тетрагидропиридазин, дигидропиран, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, морфолин, тиоморфолин, азепан, диазепан, азепин, азокан, диазокан и оксепан; и 9-14-членные конденсированные полициклические (например, 2- или 3-циклические) неароматические гетероциклические группы, такие как дигидробензофуран, дигидробензоимидазол, дигидробензотиазол, дигидробензоизотиазол, дигидронафто[2,3-b]тиофен, тетрагидроизохинолин, тетрагидрохинолин, 4H-хинолизин, индолин, изоиндолин, тетрагидротиено[2,3-c]пиридин, тетрагидробензоазепин, тетрагидрохиноксалин, тетрагидрофенантридин, гексагидрофенотиазин, гексагидрофеноксазин, тетрагидрофталазин, тетрагидронафтиналидин, тетрагидронафтиназолин, тетрагидроциннолин, тетрагидрокарбазол, тетрагидро- β -карболин, тетрагидроакридин, тетрагидрофенадин, тетрагидротиоксантен и октагидроизохинол.

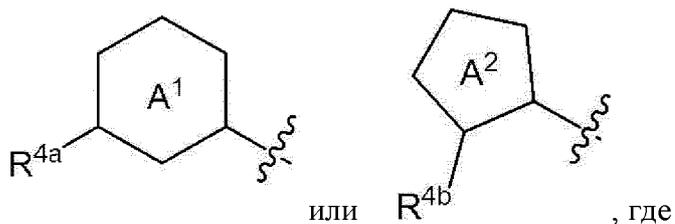
[000114] Неограничивающие примеры “азотсодержащих гетероциклических колец” в настоящем описании включают “гетероциклические кольца”, содержащие, по меньшей мере, один атом азота в качестве кольцевого атома.

[000115] Неограничивающие примеры “6-членных ароматических колец” в настоящем описании включают бензол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин и триазин.

[000116] Неограничивающие примеры “5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец” в настоящем описании включают тиофен, фуран, пиррол, имидазол, пиразол, тиазол, изотиазол, оксазол, изооксазол, 1,2,4-оксадиазол, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-тиадиазол, 1,3,4-тиадиазол, триазол и тетразол.

[000117] Определения каждого из символов в формуле (I) будут описаны более подробно ниже.

[000118] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой

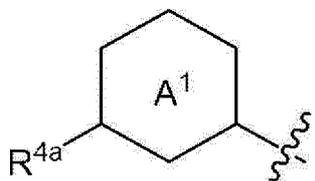


кольцо A^1 выбрано из необязательно дополнительно замещенных 6-членных ароматических колец;

кольцо A^2 выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец; и

R^{4a} и R^{4b} каждый независимо выбран из заместителей.

[000119] Согласно некоторым вариантам осуществления R^1 представляет собой



[000120] Согласно некоторым вариантам осуществления “6-членное ароматическое кольцо” “необязательно дополнительно замещенного 6-членного ароматического кольца”, представленного кольцом A^1 , представляет собой бензол, пиридин или пиримидин. Согласно некоторым вариантам осуществления “6-членное ароматическое кольцо” “необязательно дополнительно замещенного 6-членного ароматического кольца”, представленного кольцом A^1 , представляет собой бензол.

[000121] Неограничивающими примерами необязательных заместителей в “необязательно дополнительно замещенном 6-членном ароматическом кольце”, представленном кольцом A^1 , являются заместители, выбранные из группы заместителей А. Согласно некоторым вариантам осуществления количество указанных необязательных заместителей составляет 1, 2 или 3. В случае, когда количество необязательных заместителей равно 2 или больше, соответствующие необязательные заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[000122] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A^1 выбрано из 6-членных ароматических колец (например, бензола, пиридина или пиримидина), необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:

(а) атомов галогена (например, атомы фтора или атомы брома);

(b) цианогрупп;

(с) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил, изопропил, дифторметил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);

(d) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси); и

(e) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора).

[000123] Согласно некоторым вариантам осуществления

Кольцо A^1 выбрано из:

(1) бензольных колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) атомов галогена (например, атомы фтора или атомы брома);

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил, или 2,2,2-трифторэтил);

(c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси); и

(d) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора);

(2) пиридиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) атомов галогена (например, атомы фтора);

(b) цианогрупп;

(c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил, дифторметил или трифторметил); и

(d) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси); и

(3) пиримидиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1 или 2 необязательно галогенированными C_{1-6} алкильными группами (например, трифторметил).

[000124] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A^1 выбрано из:

(1) бензольных колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) атомов галогена (например, атомы фтора или атомы брома);

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);

(c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси); и

(d) C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора);

(2) пиридиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:

(a) атомов галогена (например, атомы фтора);

(b) цианогрупп;

(c) необязательно галогенированных C₁₋₆ алкильных групп (например, метил, дифторметил или трифторметил); и

(d) необязательно галогенированных C₁₋₆ алкоксигрупп (например, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси); и

(3) пиримидиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1 или 2 необязательно галогенированными C₁₋₆ алкильными группами (например, трифторметил).

[000125] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A¹ выбрано из пиридиновых колец, дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, выбранными из:

(a) атомов галогена (например, атомы фтора);

(b) C₁₋₆ алкильных групп (например, изопропил); и

(c) C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил).

[000126] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A¹ выбрано из бензольных колец, дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, выбранными из:

(a) атомов галогена (например, атомы фтора); и

(b) C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил).

[000127] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A¹ выбрано из необязательно дополнительно замещенных бензольных колец, необязательно дополнительно замещенных пиридиновых колец и необязательно дополнительно замещенных пиримидиновых колец. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A¹ выбрано из необязательно дополнительно замещенных бензольных колец. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A¹ выбрано из дополнительно замещенных бензольных колец.

[000128] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из:

(1) необязательно замещенных C₆₋₁₄ арильных групп (например, фенил);

(2) необязательно замещенных 3-14-членных неароматических гетероциклических групп (например, 3-8-членных моноциклических неароматических гетероциклических групп (например, морфолин или пиперидил));

(3) -NR⁹R¹⁰, где:

R^9 выбран из необязательно замещенных C_{1-6} алкильных групп (например, метил); и R_{10} выбран из атома водорода и необязательно замещенных C_{1-6} алкильных групп (например, метил)); и

(4) $-OR^{11}$, где R^{11} выбран из необязательно замещенных 3-14-членных неароматических гетероциклических групп (например, 3-8-членных моноциклических неароматических гетероциклических групп (например, тетрагидропиранил)).

[000129] Согласно некоторым вариантам осуществления заместители в “необязательно замещенных C_{6-14} арильных группах”, “необязательно замещенных C_{1-6} алкильных группах” и “необязательно замещенных 3-14-членных неароматических гетероциклических группах” представляют собой заместители, выбранные из группы заместителей А. Согласно некоторым вариантам осуществления количество указанных необязательных заместителей составляет 1, 2 или 3. В случае, когда количество необязательных заместителей составляет 2 или больше, соответствующие необязательные заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[000130] Согласно некоторым вариантам осуществления “3-14-членные неароматические гетероциклические группы” “необязательно замещенных 3-14-членных неароматических гетероциклических групп”, описанных выше, включают 6-9-членные неароматические спирогетероциклические группы.

[000131] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из:

- (1) необязательно замещенных C_{6-14} арильных групп (например, фенил);
- (2) необязательно замещенных 3-14-членных неароматических гетероциклических групп (например, 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы (например, морфолин или пиперидил));
- (3) необязательно замещенных моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногрупп (например, метиламино или диметиламино); и
- (4) необязательно замещенных 3-14-членных неароматических гетероциклических оксигрупп (например, 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические оксигруппы (например, тетрагидропиранилокси)).

[000132] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из:

- (1) C_{6-14} арильных групп (например, фенил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора);
- (2) 3-14-членных неароматических гетероциклических групп (например, 3-8-членных моноциклических неароматических гетероциклических групп (например, морфолин или пиперидил)), необязательно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:
 - (а) атомов галогена (например, атомы фтора); и

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил или дифторметил);

(3) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногрупп (например, метиламино или диметиламино), необязательно замещенных 1-3 C_{3-10} циклоалкильными группами (например, циклобутил), необязательно замещенными 1-3 атомами галогена (например, атомы фтора); и

(4) 3-14-членных неароматических гетероциклических оксигрупп (например, 3-8-членных моноциклических неароматических гетероциклических оксигрупп (например, тетрагидропиранилокси)).

[000133] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из:

(1) фенильных групп, необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора);

(2) морфолинильных групп, необязательно замещенных 1-3 необязательно галогенированными C_{1-6} алкильными группами (например, метил или дифторметил);

(3) пиперидильных групп, необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора);

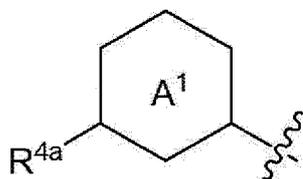
(4) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногрупп (например, метиламино или диметиламино), необязательно замещенных 1-3 C_{3-6} циклоалкильными группами (например, циклобутил), необязательно замещенными 1-3 атомами галогена (например, атомы фтора); и

(5) тетрагидропиранилоксигруппы.

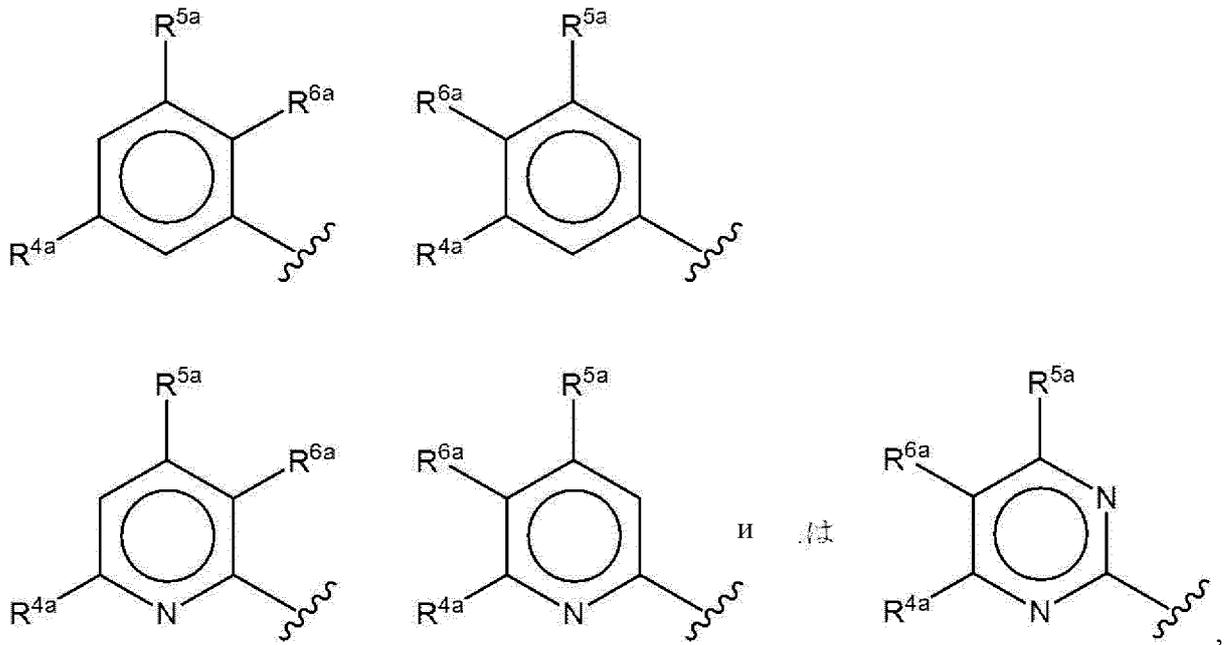
[000134] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из морфолинильных групп, необязательно замещенных 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, метил).

[000135] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из морфолинильных групп, замещенных одной C_{1-6} алкильной группой (например, метил).

[000136] Согласно некоторым вариантам осуществления группа представлена:



выбран из:



где R^{5a} и R^{6a} независимо выбраны из атома водорода и заместителей, а другие символы определены выше.

[000137] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a} выбран из:

- (a) атомов галогена (например, атом брома);
- (b) необязательно замещенных C_{1-6} алкильных групп (например, метил, этил или изопропил);
- (c) необязательно замещенных C_{1-6} алкоксигрупп (например, метокси или этокси); и
- (d) необязательно замещенных C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил).

[000138] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a} выбран из:

- (a) атомов галогена (например, атом брома);
- (b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, дифторметил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);
- (c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси-2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси); и
- (d) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора).

[000139] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a} выбран из:

- (a) атомов галогена (например, атом брома);
- (b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, дифторметил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);
- (c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси-2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси); и

(d) C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора).

[000140] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a} выбран из:

(a) C₁₋₆ алкильных групп (например, изопропил); и

(b) C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил).

[000141] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a} выбран из C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил).

[000142] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a} представляет собой циклопропильную группу.

[000143] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a} выбран из:

(a) атома водорода;

(b) цианогруппы;

(c) атомов галогена (например, атом фтора); и

(d) необязательно замещенных C₁₋₆ алкильных групп (например, метил).

[000144] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a} выбран из:

(a) атома водорода;

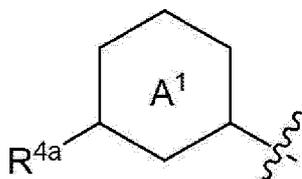
(b) цианогруппы;

(c) атомов галогена (например, атом фтора); и

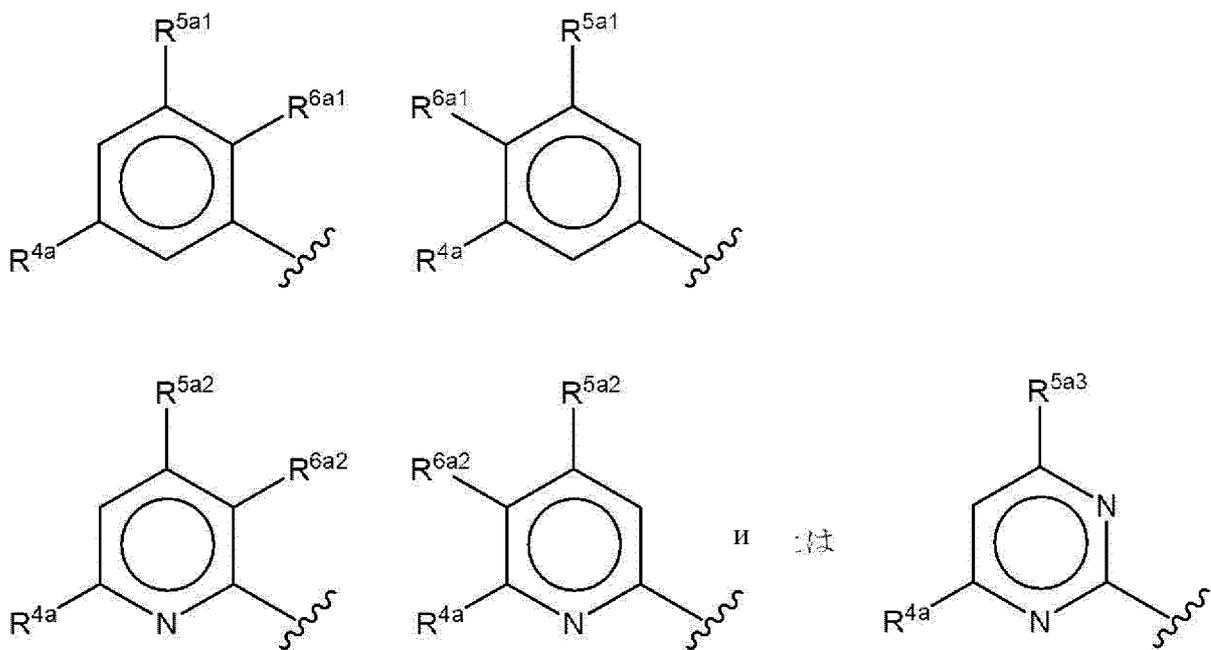
(d) необязательно замещенных C₁₋₆ алкильных групп (например, метил).

[000145] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a} выбран из атомов галогена (например, атома фтора). Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a} представляет собой атом фтора.

[000146] Согласно некоторым вариантам осуществления группа представлена:



выбран из:



где каждый из R^{5a1} , R^{5a2} , R^{5a3} , R^{6a1} и R^{6a2} независимо выбран из атома водорода и заместителей, а другие символы определены выше.

[000147] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a1} выбран из:

- (a) атомов галогена (например, атом брома);
- (b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);
- (c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси); и
- (d) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора).

[000148] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a1} выбран из:

- (a) атомов галогена (например, атом брома);
- (b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);
- (c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси); и
- (d) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора).

[000149] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a1} выбран из:

- (a) C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил); и
- (b) C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклопропил).

[000150] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a1} выбран из C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклопропил). Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a1} представляет собой циклопропильную группу.

[000151] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a2} выбран из:

(a) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, дифторметил или трифторметил); и

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси).

[000152] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a3} выбран из необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, трифторметил).

[000153] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a1} выбран из атома водорода и атомов галогена (например, атома фтора).

[000154] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a1} выбран из атомов галогена (например, атом фтора). Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a1} представляет собой атом фтора.

[000155] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6a2} выбран из:

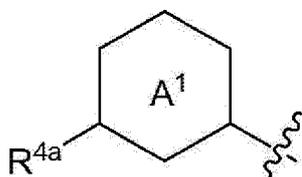
(a) атома водорода;

(b) цианогруппы;

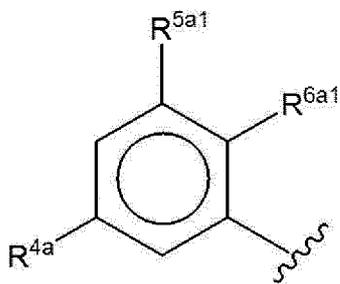
(c) атомов галогена (например, атом фтора); и

(d) C_{1-6} алкильных групп (например, метил).

[000156] Согласно некоторым вариантам осуществления группа представлена:



выбран из:



где каждый из символов в формуле определен выше.

[000157] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5a1} выбран из:

(a) C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил); и

(b) C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклопропил).

[000158] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5al} выбран из C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклопропил). Согласно некоторым вариантам осуществления R^{5al} представляет собой циклопропильную группу.

[000159] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6al} выбран из атомов галогена (например, атом фтора). Согласно некоторым вариантам осуществления R^{6al} представляет собой атом фтора.

[000160] Неограничивающими примерами заместителей в “необязательно дополнительно замещенном 5-членном моноциклическом ароматическом гетероциклическом кольце”, представленном кольцом A^2 , являются заместители, выбранные из группы заместителей A . Согласно некоторым вариантам осуществления число указанных необязательных заместителей составляет от 1 до 3. В случае, когда количество необязательных заместителей равно 2 или больше, соответствующие необязательные заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[000161] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B выбрано из пиридоновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:

- (1) атомов галогена (например, атомы фтора); и
- (2) необязательно замещенных C_{1-6} алкильных групп (например, метил).

[000162] Неограничивающими примерами заместителей в “необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группе”, описанной выше, являются заместители, выбранные из группы заместителей A . Согласно некоторым вариантам осуществления количество указанных необязательных заместителей составляет от 1 до 3. В случае, когда количество необязательных заместителей равно 2 или больше, соответствующие необязательные заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[000163] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B выбрано из пиридоновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из:

- (1) атомов галогена (например, атомы фтора); и
- (2) C_{1-6} алкильных групп (например, метил).

[000164] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо B выбрано из пиридоновых колец, необязательно дополнительно замещенных одним заместителем, выбранным из:

- (1) атомов галогена (например, атомы фтора); и
- (2) C_{1-6} алкильных групп (например, метил).

[000165] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо В представляет собой кольцо пиридона, не имеющее дополнительных заместителей.

[000166] Согласно некоторым вариантам осуществления каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из атома водорода и заместителей.

[000167] Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 и R^3 оба представляют собой атомы водорода.

[000168] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец.

[000169] Согласно некоторым вариантам осуществления “5-членная моноциклическая ароматическая гетероциклическая группа” “необязательно дополнительно замещенной 5-членной моноциклической ароматической гетероциклической группы”, представленной кольцом С, представляет собой пиразол (например, 1Н-пиразол-4-ил).

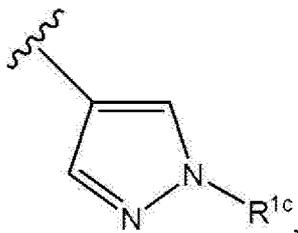
[000170] Неограничивающими примерами необязательных заместителей в “необязательно дополнительно замещенном 5-членном моноциклическом ароматическом гетероциклическом кольце”, представленном кольцом С, являются заместители, выбранные из группы заместителей А. Согласно некоторым вариантам осуществления число указанных необязательных заместителей составляет от 1 до 3. В случае, когда количество необязательных заместителей составляет 2 или больше, соответствующие необязательные заместители могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга.

[000171] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С выбрано из 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец (например, пиразол), необязательно дополнительно замещенных 1-3 C_{1-6} алкильными группами (например, этильной или изопропиловой). Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С выбрано из пиразольных колец (например, 1Н-пиразол-4-ил), необязательно дополнительно замещенных от 1 до 3 (например, 1) C_{1-6} алкильными группами (например, этильной или изопропиловой). Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С выбрано из пиразольных колец (например, 1Н-пиразол-4-ил), дополнительно замещенных одной C_{1-6} алкильной группой (например, этил).

[000172] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С выбрано из необязательно дополнительно замещенных пиразольных групп.

[000173] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С выбрано из дополнительных замещенных пиразольных колец.

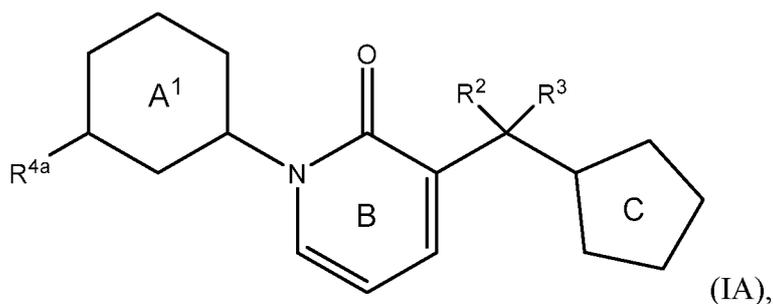
[000174] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С выбрано из циклических групп, представленных формулой:



где R^{1c} выбран из атома водорода и C_{1-6} алкильных групп (например, этила или изопропила, например, этила).

[000175] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{1c} выбран из C_{1-6} алкильных групп (например, этила или изопропила, например, этила).

[000176] Также в настоящем документе раскрыто соединение (также называемое в настоящем документе соединением А), выбранное из соединений формулы (IA):



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A^1 выбрано из необязательно дополнительно замещенных 6-членных ароматических колец (например, бензола, пиридина или пиримидина);

R^{4a} выбран из необязательно замещенных C_{6-14} арильных групп (например, фенил), необязательно замещенных 3-14-членных неароматических гетероциклических групп (например, 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинил или пиперидил)), необязательно замещенных моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногрупп (например, метиламино или диметиламино) и необязательно замещенных 3-14-членные неароматических гетероциклических оксигрупп (например, 3-8-членные моноциклическая неароматическая гетероциклическая оксигруппа (например, тетрагидропиранилокси));

кольцо В выбрано из пиридоновых групп, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора) и необязательно замещенных C_{1-6} алкильных групп (например, метил);

каждый из R^2 и R^3 независимо выбран из атома водорода и необязательно замещенных C_{1-6} алкильных групп (например, метил); и

кольцо С выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец (например, пиразола).

[000177] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A^1 выбрано из необязательно дополнительно замещенного бензола, необязательно дополнительно замещенного пиридина и необязательно дополнительно замещенного пиримидина. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A^1 выбрано из бензола, пиридина и пиримидина.

[000178] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} представляет собой необязательно замещенный фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} представляет собой фенил.

[000179] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из морфолина и пиперидила.

[000180] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из метиламино и диметиламино.

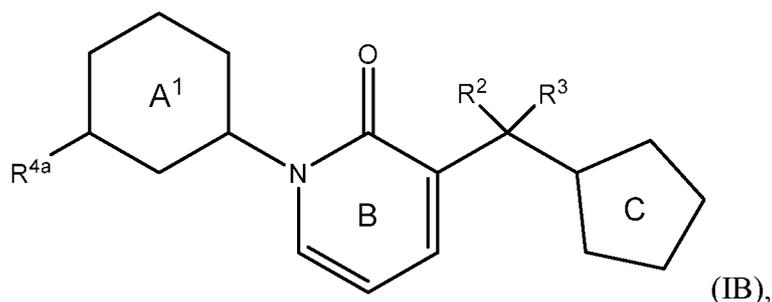
[000181] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из 3-8-членных моноциклических неароматических гетероциклических оксигрупп. Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} представляет собой тетрагидропиранилокси.

[000182] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо В выбрано из пиридоновых групп, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из фтора и метила.

[000183] Согласно некоторым вариантам осуществления R^2 и R^3 каждый независимо выбран из атома водорода и метила.

[000184] Согласно некоторым вариантам осуществления Кольцо С выбрано из необязательно дополнительно замещенных пиразольных групп. Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С представляет собой пиразол.

[000185] Также в настоящем документе раскрыто соединение (также называемое в настоящем документе соединением В), выбранное из соединений формулы (IB):



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A^1 выбрано из бензольных колец, дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора или атомов брома), цианогрупп, необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил, изопропил, дифторметил, трифторметил, или 2,2,2-трифторэтил), необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси) и C_{3-10} циклоалкильной группы (например, циклопропил), необязательно замещенной 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора);

R^{4a} выбран из C_{6-14} арильных групп (например, фенил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора), 3-14-членных неароматических гетероциклических групп (например, 3-8-членной моноциклической неароматической гетероциклической группы (например, морфолинила или пиперидила)), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора), необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил или дифторметил), моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногрупп (например, метиламино или диметиламино), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклобутил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомы фтора), и 3-14-членных неароматических гетероциклических оксигрупп (например, 3-8-членная моноциклическая неароматическая гетероциклическая оксигруппа (например, тетрагидропиранилокси)); и

все другие символы являются такими, как определено в варианте осуществления выше.

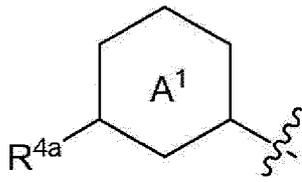
[000186] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо A^1 выбрано из бензольных колец, дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из фтора, брома, метила, изопропила, дифторметила, трифторметила, 2,2,2-трифторэтила, трифторметокси, 2,2-дифторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси и циклопропила, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора.

[000187] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из фенила, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора.

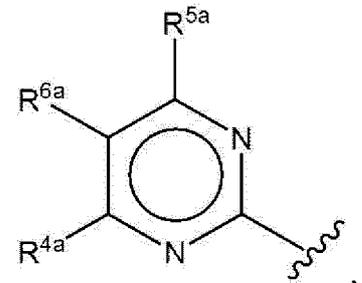
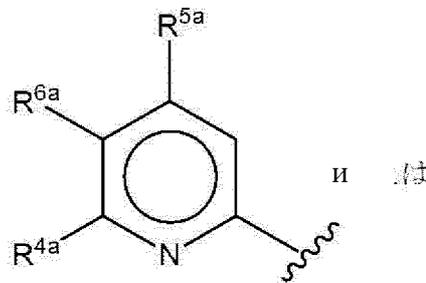
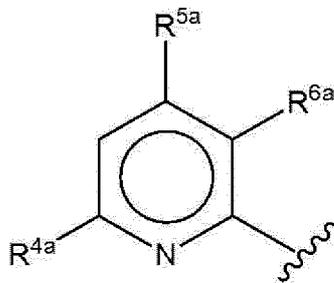
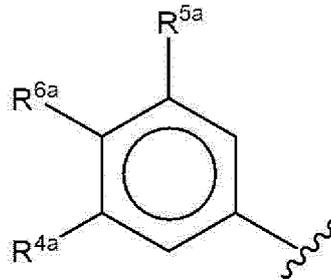
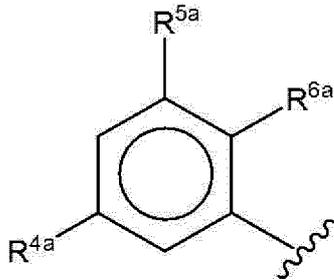
[000188] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из фенила, необязательно замещенного 1-3 атомами фтора.

[000189] Согласно некоторым вариантам осуществления R^{4a} выбран из морфолинила и пиперидила.

[000190] Согласно некоторым вариантам осуществления



выбран из:



где:

R^{4a} имеет значение, определенное в приведенном выше варианте осуществления;

R^{5a} выбран из атомов галогена (например, атом брома), необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, дифторметил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил); необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси-2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси) и C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомы фтора); и

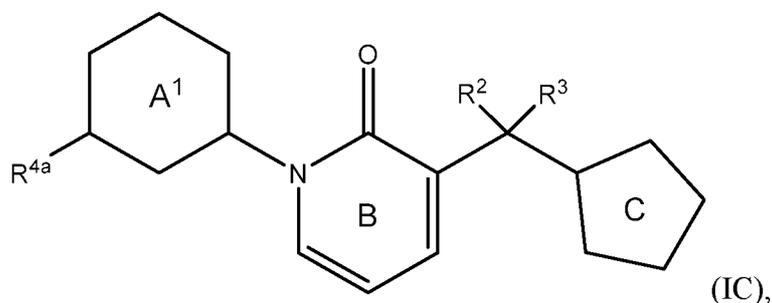
R^{6a} выбран из атома водорода, цианогруппы, атомов галогена (например, атома фтора); и C_{1-6} алкильных групп (например, метил);

кольцо В выбрано из пиридоновых групп, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора) и C_{1-6} алкильных групп (например, метил);

R^2 и R^3 представляют собой оба атомы водорода; и

кольцо С выбрано из 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец (например, пиразол), необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкильных групп (например, этил или изопропил).

[000191] Также в настоящем документе раскрыто соединение (также называемое в настоящем документе соединением С), выбранное из соединений формулы (IC):



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A^1 выбрано из бензольных колец, дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из:

(1) бензольных колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями выбранными из:

- (a) атомов галогена (например, атомы фтора или атомов брома); и
 - (b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);
 - (c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси);
- и

(d) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора);

(2) пиридиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из:

- (a) атомов галогена (например, атомы фтора);
- (b) цианогруппы;
- (c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил, дифторметил или трифторметил); и

(d) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси); и

(3) пиримидиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, трифторметил);

R^{4a} выбран из:

(1) C_{6-14} арильных групп (например, фенил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора);

(2) 3-14-членных неароматических гетероциклических групп (например, 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические группы (например, морфолинил или пиперидил)), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из:

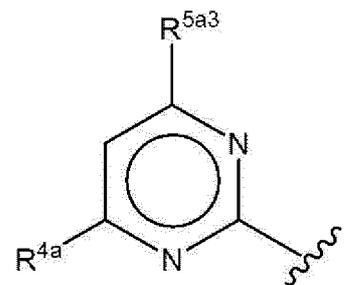
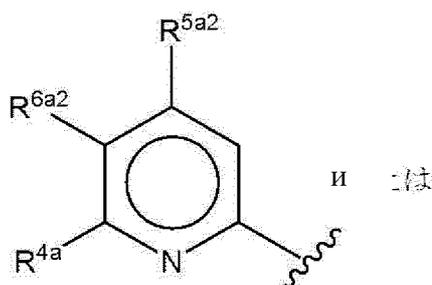
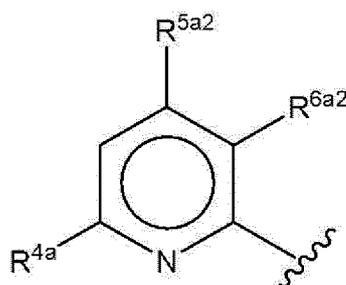
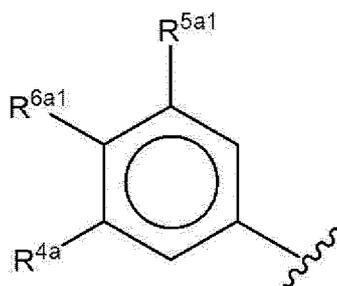
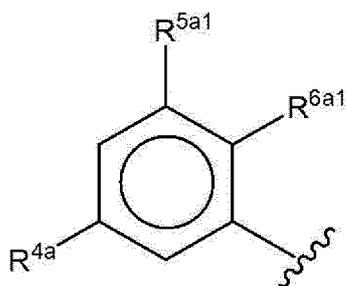
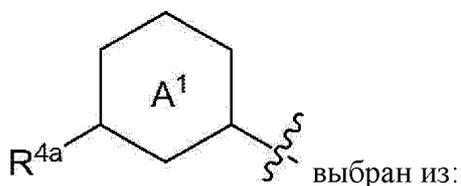
(a) атомов галогена (например, атомы фтора); и

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил или дифторметил);

(3) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногрупп (например, метиламино или диметиламино), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклобутил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомы галогена (например, атомы фтора); и

(4) 3-14-членных неароматических гетероциклических оксигрупп (например, 3-8-членные моноциклические неароматические гетероциклические оксигруппы (например, тетрагидропиранилокси)).

[000192] Согласно некоторым вариантам осуществления



где:

R^{4a} соответствуют приведенному выше определению;

R^{5a1} выбран из:

(a) атомов галогена (например, атом брома);

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);

(c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси); и

(d) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора);

R^{5a2} выбран из:

(a) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, дифторметил или трифторметил); и

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси);

R^{5a3} выбран из необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, трифторметил);

R^{6a1} выбран из атома водорода и атомов галогена (например, атома фтора); и

R^{6a2} выбран из:

(a) атома водорода;

(b) цианогруппы;

(c) атомов галогена (например, атом фтора); и

(d) C_{1-6} алкильных групп (например, метил);

кольцо В выбрано из пиридоновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из:

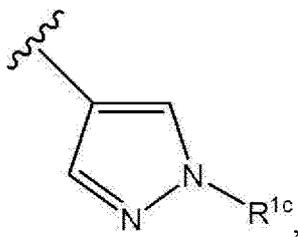
(1) атомов галогена (например, атомы фтора); и

(2) C_{1-6} алкильных групп (например, метил);

R^2 и R^3 представляют собой оба атомы водорода; и

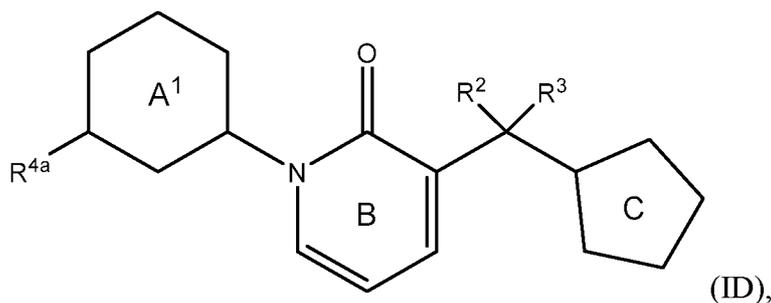
кольцо С выбрано из пиразольных колец (например, 1Н-пиразол-4-ил), необязательно дополнительно замещенных 1-3 (например, 1) заместителями, независимо выбранными из C_{1-6} алкильных групп (например, этила или изопропила).

[000193] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С представляет собой:



где R^{1c} выбран из атома водорода и C_{1-6} алкильных групп (например, этила или изопропила).

[000194] Также в настоящем документе раскрыто соединение (также называемое в настоящем документе соединением D), выбранное из соединений формулы (ID):



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A^1 представляет собой бензольное кольцо, дополнительно замещенное 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из:

(1) бензольных колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями независимо выбранных из:

- (a) атомов галогена (например, атомы фтора или атомы брома);
- (b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);

(c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси); и

(d) C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора);

(2) пиридиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из:

- (a) атомов галогена (например, атомы фтора);
- (b) цианогрупп;
- (c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил, дифторметил, или трифторметил); и

(d) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, 2,2-дифторэтокси или 2,2,2-трифторэтокси); и

(3) пиримидиновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, трифторметил);

R^{4a} выбран из:

(1) фенильных групп, необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора);

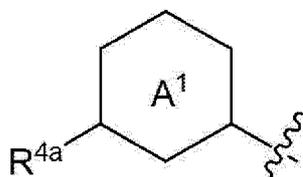
(2) морфолинильных групп, необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, метил или дифторметил);

(3) пиперидиных групп, необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора);

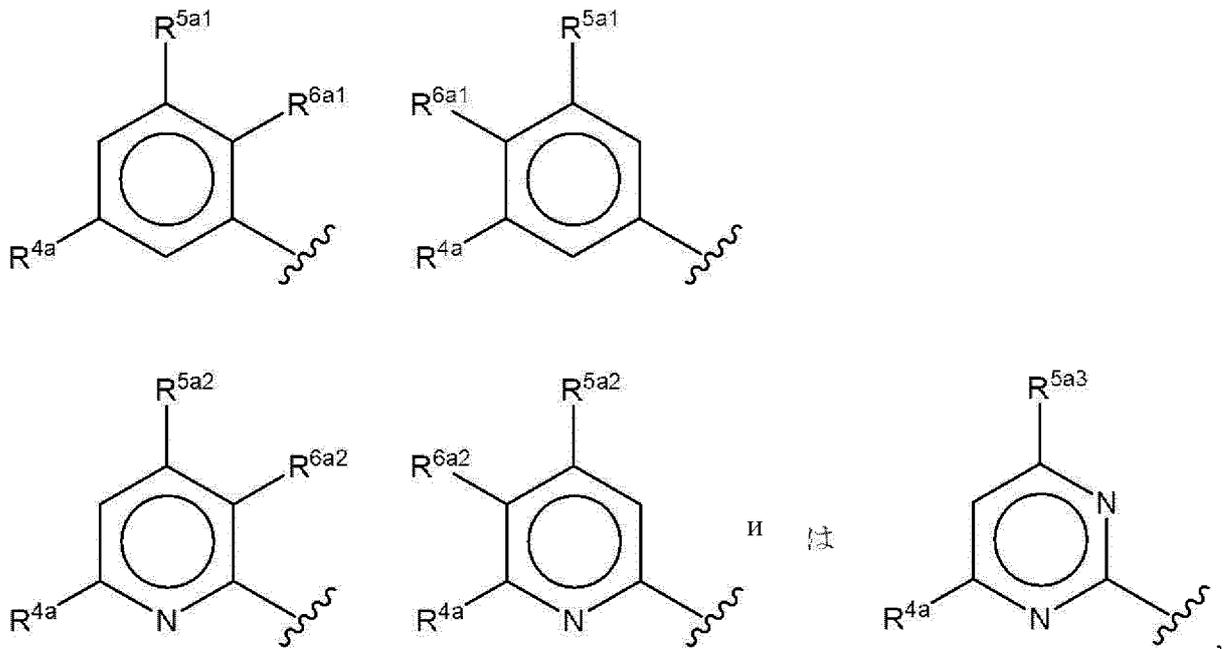
(4) моно- или ди- C_{1-6} алкиламиногрупп (например, метиламино или диметиламино), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклобутил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомы галогена (например, атомы фтора); и

(5) тетрагидропиранилоксигруппы.

[000195] Согласно некоторым вариантам осуществления,



выбран из:



где

R^{4a} соответствуют приведенному выше определению;

R^{5a1} выбран из:

(a) атомов галогена (например, атом брома);

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил, трифторметил или 2,2,2-трифторэтил);

(c) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, трифторметокси); и

(d) C_{3-10} циклоалкильных групп (например, циклопропил), необязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из атомов галогена (например, атомов фтора);

R^{5a2} выбран из:

(a) необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, дифторметил или трифторметил); и

(b) необязательно галогенированных C_{1-6} алкоксигрупп (например, 2,2-дифторэтоксид или 2,2,2-трифторэтоксид);

R^{5a3} выбран из необязательно галогенированных C_{1-6} алкильных групп (например, трифторметил);

R^{6a1} выбран из атома водорода и атомов галогена (например, атома фтора); и

R^{6a2} выбран из:

(a) атома водорода;

(b) цианогруппы;

(с) атомов галогена (например, атом фтора); и

(d) C₁₋₆ алкильных групп (например, метил);

кольцо В выбрано из пиридоновых групп, обязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из:

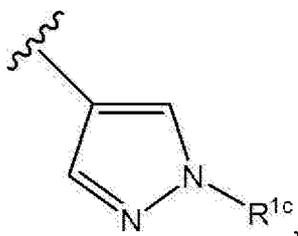
(1) атомов галогена (например, атомы фтора); и

(2) C₁₋₆ алкильных групп (например, метил);

R² и R³ представляют собой оба атома водорода; и

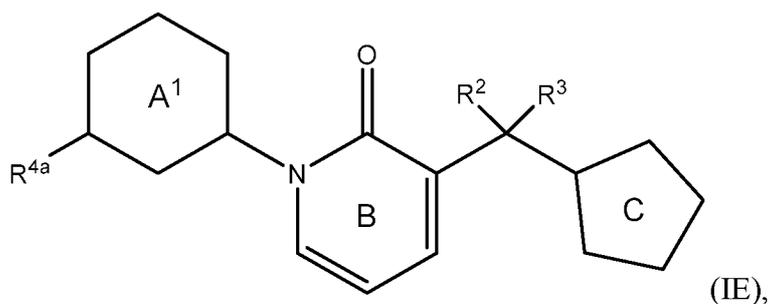
кольцо С выбрано из пиразольных колец (например, 1Н-пиразол-4-ил), обязательно дополнительно замещенных 1-3 (например, 1) заместителями, выбранными из C₁₋₆ алкильных групп (например, этила или изопропила).

[000196] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С представляет собой



где R^{1c} выбран из атома водорода и C₁₋₆ алкильных групп (например, этила или изопропила).

[000197] Также в настоящем документе раскрыто соединение (также называемое в настоящем документе соединением E), выбранное из соединений формулы (IE):



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A¹ выбрано из бензольных колец, дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из:

(a) атомов галогена (например, атомы фтора);

(b) C₁₋₆ алкильных групп (например, изопропил); и

(с) C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил);

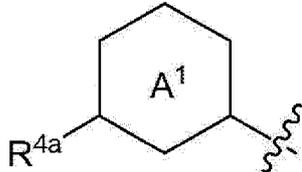
R^{4a} выбран из морфолинильных групп, обязательно замещенных 1-3 заместителями, независимо выбранными из C₁₋₆ алкильных групп (например, метил);

кольцо В представляет собой пиридиновое кольцо, не имеющее дополнительных заместителей;

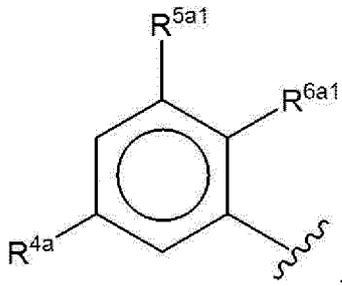
R^2 и R^3 представляют собой оба атома водорода; и

кольцо С выбрано из пиразольных колец (например, 1Н-пиразол-4-ил), дополнительно замещенных одной C_{1-6} алкильной группой (например, этилом).

[000198] Согласно некоторым вариантам осуществления



представляет собой группу, представленную формулой:



где:

R^{4a} соответствуют приведенному выше определению;

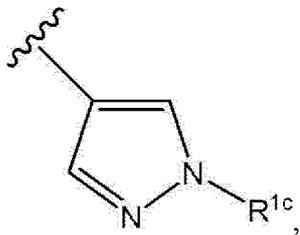
R^{5a1} выбран из:

(a) C_{1-6} алкильных групп (например, изопропил); и

(b) C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклопропил); и

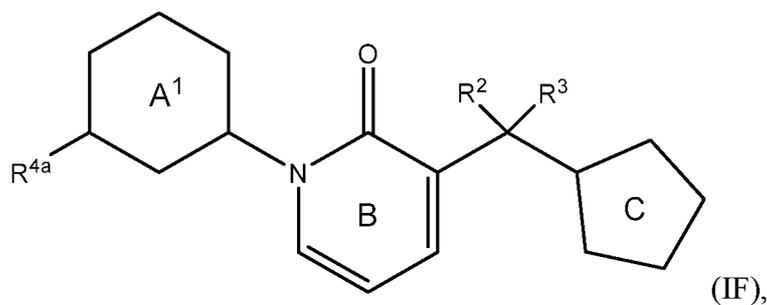
R^{6a1} представляет собой атом галогена (например, атом фтора).

[000199] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо С представляет собой:



где R^{1c} выбран из C_{1-6} алкильных групп (например, этила).

[000200] Также в настоящем документе раскрыто соединение (также называемое в настоящем документе соединением F), выбранное из соединений формулы (IF):



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

кольцо A^1 выбрано из бензольных колец, дополнительно замещенных 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из:

- (a) атомов галогена (например, атомы фтора); и
- (b) C_{3-6} циклоалкильных групп (например, циклопропил);

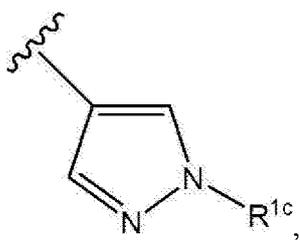
R^{4a} выбран из морфолинильных групп, замещенных одной C_{1-6} алкильной группой (например, метил);

кольцо B представляет собой пиридоновое кольцо, не имеющее дополнительных заместителей;

R^2 и R^3 представляют собой оба атомы водорода; и

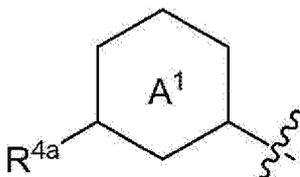
кольцо C выбрано из пиразольных колец (например, 1H-пиразол-4-ил), дополнительно замещенных одной C_{1-6} алкильной группой (например, этил).

[000201] Согласно некоторым вариантам осуществления кольцо C представляет собой:

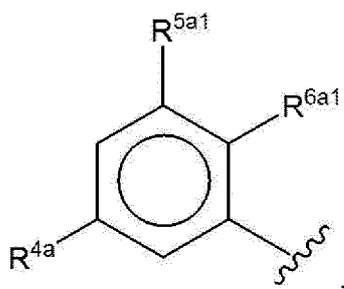


где R^{1c} выбран из C_{1-6} алкильных групп (например, этил).

[000202] Согласно некоторым вариантам осуществления,



представляет собой группу, представленную формулой:



где:

R^{4a} соответствуют приведенному выше определению;

R^{5a1} выбран из C₃₋₆ циклоалкильных групп (например, циклопропил); и

R^{6a1} выбран из атомов галогена (например, атом фтора).

[000203] Соединения формулы (I) включают, но ими не ограничиваются, соединения примеров 1-33.

[000204] В случае, когда соединение (I) представляет собой соль, такую как фармацевтически приемлемая соль, неограничивающие примеры такой соли включают соли металлов, аммонийные соли, соли органических оснований, соли неорганических кислот, соли органических кислот и соли основных или кислых аминокислот. Для иллюстрации, неограничивающие примеры солей металлов включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция, соли магния и соли бария; и соли алюминия. Неограничивающие примеры солей органических оснований включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, 2,6-лутидином, этаноламином, диэтаноламином, триэтаноламином, циклогексиламином, дициклогексиламином, N,N'-дибензилэтилендиамином и т.п. Неограничивающие примеры солей неорганических кислот включают соли соляной кислоты, бромистоводородной кислоты, азотной кислоты, фосфорной кислоты и т.п. Неограничивающие примеры солей органических кислот включают соли муравьиной кислоты, уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, фталевой кислоты, фумаровой кислоты, щавелевой кислоты, винной кислоты, малеиновой кислотой, лимонной кислоты, янтарной кислоты, яблочной кислоты, метансульфоновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и т.п. Неограничивающие примеры солей основных аминокислот включают соли аргинина, лизина, орнитина и т.п. Неограничивающие примеры солей кислых аминокислот включают соли аспарагиновой кислоты, глутаминовой кислоты и т.п. Например, в случае, когда соединение по настоящему изобретению содержит кислотные функциональные группы, могут применяться неорганические соли, такие как соли щелочных металлов (например, соли натрия, соли калия и т.п.) или соли щелочноземельных металлов (например, соли кальция, соли магния соли, соли бария и т.п.), аммонийные соли и т.п.

Кроме того, в случае, когда соединение содержит основные функциональные группы, могут применяться соли неорганических кислот, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, азотная кислота, серная кислота или фосфорная кислота или соли органических кислот, такие как уксусная кислота, фталевая кислота, фумаровая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, малеиновая кислота, лимонная кислота, янтарная кислота, метансульфоновая кислота или п-толуолсульфоновая кислота.

[000205] В случае, когда соединение (I) содержит изомер, такой как таутомер, энантиомер, стереоизомер, региоизомер или ротамер, любой из изомеров и их смеси также включены в соединение (I). Кроме того, когда в соединении (I) присутствует энантиомер, энантиомер, отщепленный от рацемического тела, также включен в соединение (I).

[000206] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение (I) может представлять собой кристалл; соответственно, монокристаллическая форма и смешанная кристаллическая форма включены в соединение (I).

[000207] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение (I) может представлять собой фармацевтически приемлемый сокристалл или сокристаллическую соль. Применяемый в настоящем документе термин сокристалл или сокристаллическая соль относится к кристаллическому веществу, содержащему два или более уникальных твердых вещества при комнатной температуре, каждое из которых имеет различные физические характеристики (например, структуру, температуру плавления, теплоту плавления, гигроскопичность, растворимость, стабильность и т.п.). Сокристалл или сокристаллическая соль могут быть получены в соответствии с известным способом сокристаллизации.

[000208] Согласно некоторым вариантам осуществления соединение (I) может представлять собой сольват (например, гидрат или т.п.) или вещество, не содержащее растворитель, причем оба указанных вещества включены в соединение (I).

[000209] Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, меченные или замещенные изотопами (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I или т.п.), также включены в соединение (I). Например, согласно некоторым вариантам осуществления соединения, меченное или замещенное изотопом, можно применять в качестве индикатора (индикатор ПЭТ) для позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Согласно некоторым вариантам осуществления соединения, меченное или замещенное изотопом, может применяться в таких областях, как медицинская диагностика.

[000210] Далее будет описан способ получения соединения по настоящему изобретению.

[000211] Исходные вещества или реагенты, применяемые на каждой стадии следующих способов получения, и полученные соединения могут, соответственно, образовывать соли. Примеры таких солей включают те же соли, что и соли соединения по настоящему изобретению, описанные выше.

[000212] В случае, когда соединение, полученное на каждой стадии, представляет собой свободную форму, его можно преобразовать в целевую соль способом, известным *per se*. И наоборот, в случае, когда соединение, полученное на каждой стадии, представляет собой соль, его можно преобразовать в свободную форму или другой тип целевой соли способом, известным *per se*.

[000213] Соединение, полученное на каждой стадии, можно применять в следующей реакции непосредственно в виде реакционного раствора или после его выделения в виде неочищенного продукта. Альтернативно, соединение, полученное на каждой стадии, может быть выделено и/или очищено из реакционной смеси с помощью средств разделения, таких как концентрирование, кристаллизация, перекристаллизация, дистилляция, экстракция растворителем, фракционная перегонка или хроматография в соответствии с общепринятыми способами.

[000214] В случае, когда исходные материалы или реагенты на каждой стадии являются коммерчески доступными, коммерчески доступные продукты можно применять непосредственно.

[000215] В реакции каждой стадии время реакции может изменяться в зависимости от применяемых реагентов или растворителей. Однако, если не указано иное, время реакции обычно составляет от 1 минуты до 48 часов, например от 10 минут до 8 часов.

[000216] В реакции каждой стадии температура реакции может изменяться в зависимости от применяемых реагентов или растворителей, однако, если не указано иное, температура реакции обычно составляет от -78°C до 300° , например, от -78°C до 150°C .

[000217] В реакции каждой стадии давление может изменяться в зависимости от применяемых реагентов или растворителей, однако, если не указано иное, давление обычно составляет от 1 атм до 20 атм, например, от 1 атм до 3 атм.

[000218] В реакции каждой стадии, например, можно применять микроволновый синтезатор, например Initiator, доступный от компании Biotage. Температура реакции может изменяться в зависимости от применяемых реагентов или растворителей, однако, если не указано иное, температура реакции обычно составляет от комнатной температуры до 300°C , например, от 50°C до 250°C . Время реакции может изменяться в зависимости от применяемых реагентов или растворителей, однако, если не указано иное, время реакции обычно составляет от 1 минуты до 48 часов, например, от 1 минуты до 8 часов.

[000219] В реакции каждой стадии, если не указано иное, реагенты применяются в количестве от 0,5 до 20 эквивалентов, например, от 0,8 до 5 эквивалентов относительно субстрата. В случае применения реагента в качестве катализатора, реагент применяется в количестве от 0,001 до 1 эквивалента, например, от 0,01 до 0,2 эквивалента относительно субстрата. В случае применения реагента в качестве реакционного растворителя, реагент применяется в количестве, обеспечивающем растворимость.

[000220] В реакции каждой стадии, если не указано иное, реакции осуществляются без растворителя или после растворения или суспендирования в соответствующем растворителе. Неограничивающими примерами растворителей являются растворители, описанные в примерах или описанные ниже.

Спирты: метанол, этанол, трет-бутиловый спирт, 2-метоксиэтанол и т.п.;

Эфиры: диэтиловый эфир, дифениловый эфир, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан и т.п.;

Ароматические углеводороды: хлорбензол, толуол, ксилол и т.п.;

Насыщенные углеводороды: циклогексан, гексан и т.п.;

Амиды: N,N- диметилформамид, N-метилпирролидон и т.п.;

Галогенированные углеводороды: дихлорметан, тетрахлорид углерода и т.п.;

Нитрилы: ацетонитрил и т.п.;

Сульфоксиды: диметилсульфоксид и т.п.;

Ароматические органические основания: пиридин и т.п.;

Ангидриды кислот: уксусный ангидрид и т.п.;

Органические кислоты: муравьиная кислота, уксусная кислота, трифторуксусная кислота и т.п.;

Неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота и т.п.;

Сложные эфиры: этилацетат и т.п.;

Кетоны: ацетон, метилэтилкетон и т.п.;

Вода.

[000221] Согласно некоторым вариантам осуществления два или более типов вышеуказанных растворителей можно смешивать в соответствующих соотношениях и применять в описанных способах.

[000222] Согласно некоторым вариантам осуществления в случае, когда в реакции каждой стадии применяется основание, можно применять перечисленные ниже основания или основания, описанные в примерах.

Неорганические основания: гидроксид натрия, гидроксид магния, карбонат натрия, карбонат кальция, бикарбонат натрия и т.п.;

Органические основания: триэтиламин, диэтиламин, пиридин, 4-диметиламинопиридин, N,N-диметиланилин, 1,4-диазабицикло[2,2,2]октан, 1,8-диазабицикло[5,4,0]-7-ундецен, имидазол, пиперидин и т.п.;

Оксиды металлов: этоксид натрия, трет-бутоксид калия и т.п.;

Гидриды щелочных металлов: гидрид натрия и т.п.;

Амиды металлов: амид натрия, диизопропиламид лития, гексаметилдисилазид лития и т.п.;

Литийорганические соединения: н-бутиллитий и т.п.

[000223] Согласно некоторым вариантам осуществления в случае, когда в реакции каждой стадии применяется кислота или кислотный катализатор, можно применять кислоты или кислотные катализаторы, перечисленные ниже, или кислоты или кислотные катализаторы, описанные в примерах.

Неорганические кислоты: соляная кислота, серная кислота, азотная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.;

Органические кислоты: уксусная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, п-толуолсульфоновая кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и т.п.;

Кислоты Льюиса: комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром; иодид цинка, безводный хлорид алюминия, безводный хлорид цинка, безводный хлорид железа и т.п.

[000224] Если не указано иное, реакции каждой стадии можно осуществлять в соответствии со способами, известными сами по себе, например, способами, описанными в *Experimental Chemistry*, 5th Edition, Vol. 13-19 (под редакцией Химического общества Японии); *New Experimental Chemistry*, Vol. 14-15 (под редакцией Химического общества Японии); *Fine Organic Chemistry*, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); *Revised Organic Named Reactions: Reaction Mechanism and Essence* (Hideo Togo, Kodansha); *ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII* (John Willey & Sons Inc.); *Modern Organic Synthesis in the Laboratory, A Collection of Standard Experimental Procedures* (Jie Jack Li, опубликовано OXFORD UNIVERSITY); *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Vol. 1 to Vol. 14 (Elsevier Japan KK); *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis* (перевод под руководством Kiyoshi Tomioka, опубликовано Kagaku-Dojin Publishing); *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc.), 1989 Edition, и т.п., или в соответствии со способом, описанным в примерах.

[000225] На каждой стадии осуществляют реакции защиты или снятия защиты функциональных групп в соответствии со способами, известными *per se*, например, способами, описанными в *Wiley-Interscience 2007 Edition "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed."* (by Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); *Thieme 2004 Edition*

“Protecting Groups 3rd Ed.” (by P. J. Kocienski) или т.п., или в соответствии со способом, описанным в примерах.

[000226] Неограничивающие примеры защитных групп гидроксильных групп, таких как спирты или фенольные гидроксильные группы, включают защитные группы типа эфира, такие как метоксиметилловые эфиры, бензиловые эфиры, трет-бутилдиметилсилиловые эфиры и тетрагидропираниловые эфиры; защитные группы типа сложных эфиров карбоновых кислот, такие как сложные эфиры уксусной кислоты; защитные группы типа сложных эфиров сульфоновой кислоты, такие как сложные эфиры метансульфоновой кислоты; и защитные группы типа сложного эфира угольной кислоты, такие как трет-бутилкарбонат.

[000227] Неограничивающие примеры защитных групп карбонильных групп альдегидов включают защитные группы типа ацеталя, такие как диметилацеталь; и защитные группы типа циклического ацеталя, такие как 1,3-диоксан.

[000228] Неограничивающие примеры защитных групп карбонильных групп кетонов включают защитные группы типа кеталя, такие как диметилкеталь; циклические защитные группы типа кеталя, такие как 1,3-диоксан; защитные группы типа оксима, такие как O-метилоксим; и защитные группы типа гидразона, такие как N,N-диметилгидразон.

[000229] Неограничивающие примеры защитных групп карбоксильных групп включают защитные группы типа сложного эфира, такие как метиловый эфир; и защитные группы типа амида, такие как N,N диметиламид.

[000230] Неограничивающие примеры защитных групп тиолов включают защитные группы типа эфира, такие как бензилтиоэфиры; и защитные группы типа сложного эфира, такие как сложные эфиры тиоуксусной кислоты, тиокарбонаты и тиокарбаматы.

[000231] Неограничивающие примеры защитных групп аминогрупп или ароматических гетероциклов, таких как имидазол, пиррол и индол, включают защитные группы типа карбамата, такие как бензилкарбамат; защитные группы типа амида, такие как ацетамид; защитные группы типа алкиламина, такие как N-трифенилметиламин; и защитные группы типа сульфонамида, такие как метансульфонамид.

[000232] Защитные группы могут быть удалены способом, известным *per se*, таким как, например, способом с применением кислоты, основания, УФ-излучения, гидразина, фенилгидразина, N-метилдитиокарбамата натрия; фторида тетрабутиламмония, ацетата палладия, триалкилсилилгидрида (например, триметилсилилиодида или триметилсилилбромид), способом восстановления и т.п.

[000233] В случае, когда реакцию восстановления осуществляют на стадии, неограничивающие примеры восстановителей, которые могут применяться, включают гидриды металлов, такие как алюмогидрид лития, триацетоксиборогидрид натрия, цианоборгидрид натрия, гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H), боргидрид натрия, и триацетоксиборгидрид тетраметиламмония; бораны, такие как комплексы борана с тетрагидрофураном; никель Ренея; кобальт Ренея; водород; муравьиная кислота; и триэтилсилан. При восстановлении двойной связи углерод-углерод или тройной связи существует способ применения катализатора, такого как палладий на угле или катализатор Линдлара. В случае, когда реакцию окисления осуществляют на каждой стадии, примеры применяемого окислителя включают перкислоты, такие как м-хлорпербензойная кислота (mCPBA), пероксид водорода и трет-бутилгидропероксид; перхлораты, такие как перхлорат тетрабутиламмония; хлориты, такие как хлорит натрия; периодаты, такие как периодат натрия, реагенты на основе гипервалентного иода, такие как иодозилбензол; реагенты, содержащие марганец, такие как диоксид марганца и перманганат калия; свинец, такой как тетраацетат свинца; реагенты, содержащие хром, такие как хлорхромат пиридиния (PCC), дихромат пиридиния (PDC) и реагент Джонса; соединения галогенов, такие как N-бромсукцинимид (NBS); кислород; озона; комплекс триоксида серы с пиридином; тетраоксид осмия; диоксид селена; и 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон (DDQ).

[000234] В случае осуществления реакции радикальной циклизации на стадии, неограничивающие примеры радикального инициатора, которые можно применять, включают азосоединения, такие как азобисизобутиронитрил (AIBN); водорастворимые радикальные инициаторы, такие как 4-4'-азобис-4-цианопентановая кислота (ACPA); триэтилбор в присутствии воздуха или кислорода; и бензоилпероксид. Кроме того, неограничивающие примеры реагента радикальной реакции, который можно применять, включают трибутилстаннан, трис-триметилсилилсилан, 1,1,2,2-тетрафенилдисилан, дифенилсилан и дийодид самария.

[000235] В случае осуществления реакции Виттига на стадии, неограничивающие примеры реагента Виттига, который можно применять, включают алкилиденфосфораны. Алкилиденфосфораны могут быть получены способом, известным *per se*, например, взаимодействием соли фосфония и сильного основания.

[000236] В случае осуществления реакции Хорнера-Эммонса на стадии, неограничивающие примеры реагента, который можно применять, включают сложные эфиры фосфоноксусной кислоты, такие как метилдиметилфосфоацетат и

этилдиэтилфосфоацетат; а также основания, такие как гидриды щелочных металлов и литийорганические соединения.

[000237] В случае осуществления реакции Фриделя-Крафтса на стадии, неограничивающие примеры реагента, который можно применять, включают комбинации кислот Льюиса и хлорангидридов или комбинации кислот Льюиса и алкилирующих веществ (например, алкилгалогениды, спирты, олефины и тому подобное). Альтернативно, вместо кислоты Льюиса также можно применять органическую кислоту или неорганическую кислоту, а вместо хлорангидрида кислоты также можно применять ангидрид кислоты, такой как ангидрид уксусной кислоты.

[000238] В случае осуществления реакции ароматического нуклеофильного замещения на стадии, можно применять нуклеофильный агент (например, амины, 2-пиридон, имидазол и т.п.) и основание (например, органические или неорганические основания и т.п.) в качестве реагентов.

[000239] В случае осуществления опосредованной карбанионами реакции нуклеофильного присоединения, опосредованной карбанионами реакции нуклеофильного 1,4-присоединения (реакция присоединения по Михаэлю) или опосредованная карбанионами реакция нуклеофильного замещения на стадии, неограничивающие примеры оснований, применяемых для получения карбаниона, включают литийорганические соединения, алкоксиды металлов, неорганические основания и органические основания.

[000240] В случае осуществления реакции Гриньяра на стадии, неограничивающие примеры реагента Гриньяра включают арилмагнийгалогениды, такие как фенилмагнийбромид; и галогениды алкилмагния, такие как бромид метилмагния. Реагент Гриньяра может быть получен известным *per se* способом, таким как, например, взаимодействие алкилгалогенида или арилгалогенида с металлическим магнием с применением эфира или тетрагидрофурана в качестве растворителя.

[000241] В случае осуществления реакции Кневенагеля на стадии, активное метиленовое соединение (например, малоновая кислота, диэтилмалонат, малонитрил и т.п.) размещается между двумя электроноакцепторными группами, а основание (например, органические основания, оксиды металлов или неорганические основания) могут применяться в качестве реагентов.

[000242] В случае осуществления реакции Вильсмейера-Хаака на стадии, в качестве реагентов можно применять фосфорилхлорид и производное амида (например, N,N'-диметилформаид или подобное).

[000243] В случае осуществления реакции азидирования спиртов, алкилгалогенидов и сложных эфиров сульфокислот на стадии, неограничивающие примеры агента азидирования включают дифенилфосфорилазид (DPPA), трисилилазид и азид натрия. Например, при азидировании спирта может применяться способ с применением дифенилфосфорилазида и 1,8-диазабицикло[5,4,0]ундека-7-ена (DBU) или способ с использованием триметилсилилазида и кислоты Льюиса.

[000244] В случае осуществления реакции восстановительного аминирования на стадии, неограничивающие примеры применяемого восстанавливающего агента включают триацетоксиборгидрид натрия, цианоборгидрид натрия, боргидрид натрия, водород и муравьиную кислоту. В случае, когда субстрат представляет собой аминовое соединение, неограничивающие примеры применяемого карбонильного соединения включают параформальдегид, а также альдегиды, такие как ацетальдегид, и кетоны, такие как циклогексанон. В случае, когда субстрат представляет собой карбонильное соединение, неограничивающие примеры применяемых аминов включают первичные амины, такие как аммиак и метиламин; и вторичные амины, такие как диметиламин.

[000245] В случае осуществления реакции Мицунобу на стадии, в качестве реагентов применяют сложные эфиры азодикарбоновой кислоты (например, диэтилазодикарбоксилат (DEAD), диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) и т.п.) и трифосфин. Кроме того, в качестве реагента также можно применять (цианометилен)трибутилфосфоран (СМВР), (цианометилен)триметилфосфоран (СММР) или тому подобное.

[000246] В случае осуществления реакции этерификации, реакции амидирования или реакции образования мочевины на стадии, неограничивающие примеры применяемого реагента включают ацилгалогениды, такие как хлорангидриды и бромиды кислот; и активированные карбоновые кислоты, такие как ангидриды кислот, активные сложные эфиры и сложные эфиры серной кислоты. Неограничивающие примеры активаторов карбоновых кислот включают конденсирующие агенты на основе карбодиимидов, такие как гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSCD); конденсирующие агенты на основе триазина, такие как хлорид-н-гидрат 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-ил)-4-метилморфолиния (DMT-ММ); конденсирующие агенты на основе эфира угольной кислоты, такие как 1,1-карбонилдиимидазол (CDI); соль бензотриазол-1-илокси-трисдиметиламинофосфония (реагент BOP); 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (реактив Мукаймы); тионилхлорид; низшие алкилгалогенформиаты, такие как этилхлорформиат; гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (HATU); серная кислота; или их сочетания. При применении

конденсирующего агента на основе карбодиимида в реакционную смесь могут дополнительно добавляться такие добавки, как 1-гидроксибензотриазол (HOBT), N-гидроксисукцинимид (HOSu) и диметиламинопиридин (DMAP).

[000247] В случае осуществления реакции сочетания на стадии, неограничивающие примеры применяемого металлического катализатора включают соединения палладия, такие как ацетат палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II), дихлорбис(триэтилфосфин)палладий(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) и хлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II); соединения никеля, такие как тетраakis(трифенилфосфин)никель(0); соединения родия, такие как трис(трифенилфосфин)хлорид родия(III); соединения кобальта; соединения меди, такие как оксид меди и йодид меди(I); и соединения платины. В реакционную смесь может быть дополнительно добавляться основание, и неограничивающие примеры таких оснований включают неорганические основания.

[000248] В случае осуществления реакции тиокарбонилирования на стадии, в качестве тиокарбонилирующего агента обычно применяется пентасульфид дифосфора; в дополнение к пентасульфиду дифосфора также могут применяться реагенты, имеющие структуру 1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфида, такие как 2,4-бис(метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (реактив Ловессона).

[000249] В случае осуществления реакции Воля-Циглера на стадии, неограничивающие примеры применяемого галогенирующего реагента включают N-иодосукцинимид, N-бромсукцинимид (NBS), N-хлорсукцинимид (NCS), бром и сульфурилхлорид. Кроме того, реакцию можно ускорить путем воздействия тепла, света или путем добавления к реакционной смеси радикального инициатора, такого как бензоилпероксид или азобисизобутиронитрил.

[000250] В случае осуществления реакции галогенирования гидроксильной группы на стадии, неограничивающие примеры применяемого галогенирующего агента включают галогенангидриды галогенводородных кислот и неорганических кислот; в частности, в случае хлорирования можно применять соляную кислоту, тионилхлорид, оксихлорид фосфора и т.п., а в случае бромирования можно применять 48%-ную бромистоводородную кислоту или т.п. Кроме того, можно применять способ получения алкилгалогенида из спирта под действием трифенилфосфина и тетрахлорида или четырехбромистого углерода. Альтернативно может применяться способ синтеза алкилгалогенида посредством двухстадийной реакции, в которой спирт превращается в

эфир сульфоновой кислоты, а затем взаимодействует с бромидом лития, хлоридом лития или иодидом лития.

[000251] В случае осуществления реакции Арбузова на стадии, неограничивающие примеры применяемого реагента включают алкилгалогениды, такие как этилбромацетат; и фосфиты, такие как триэтилфосфит или три(изопропил)фосфит.

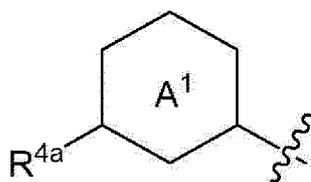
[000252] В случае осуществления реакции этерификации сульфокислоты на стадии, неограничивающие примеры применяемого сульфонилирующего агента включают метансульфонилхлорид, *p*-толуолсульфонилхлорид, ангидрид метансульфоновой кислоты и ангидрид *p*-толуолсульфоновой кислоты.

[000253] В случае осуществления реакции гидролиза на стадии, в качестве реагента можно применять кислоту или основание. Кроме того, при осуществлении реакции кислотного гидролиза трет-бутилового эфира можно добавлять муравьиную кислоту, триэтилсилан и т.п. для восстановления трет-бутиловых катионов, образующихся в качестве побочного продукта.

[000254] В случае осуществления реакции дегидратации на стадии, неограничивающие примеры применяемого дегидратирующего агента включают серную кислоту, пентасульфид дифосфора, оксихлорид фосфора, N,N' -дициклогексилкарбодиимид, оксид алюминия и полифосфорную кислоту.

[000255] Соединение (I) может быть получено в соответствии с приведенными ниже реакционными формулами или способами, соответствующими этим формулам. Исходные вещества могут быть коммерчески доступными продуктами или могут быть получены с способами, известными *per se*. Если не указано иное, сокращения в каждой общей формуле в реакционной формуле соответствуют вышеприведенным определениям.

[000256] Например, соединение формулы (Ia), в котором R^1 представляет собой

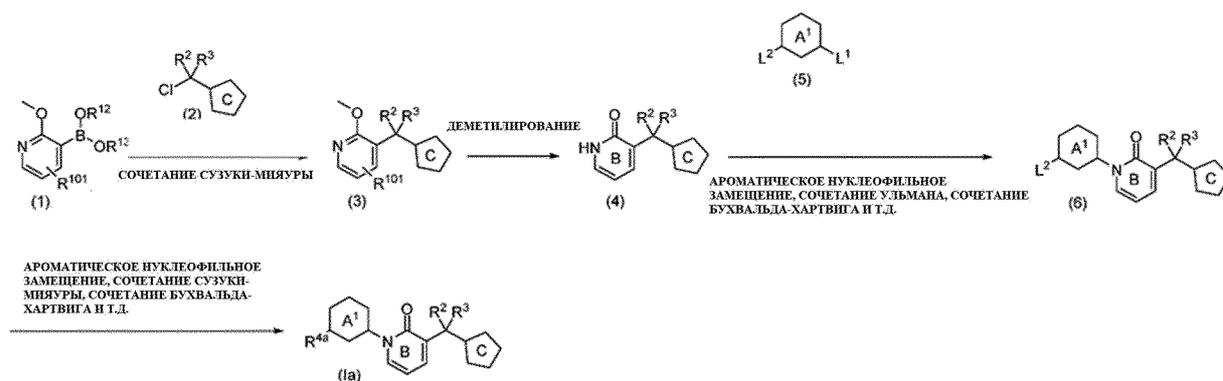


может быть получено из соединения (1) с применением следующего способа. В формуле каждый из L^1 и L^2 независимо представляет собой удаляемую группу; каждый из R^{101} , R^{12} и R^{13} независимо представляет собой атом водорода или заместитель; и все другие символы соответствуют вышеприведенным определениям.

[000257] Неограничивающие примеры “удаляемой группы”, обозначенной L^1 или L^2 , включают атомы галогена, нитрогруппы, необязательно галогенированные C_{1-6} алкилсульфонилоксигруппы (например, метансульфонилокси, этансульфонилокси или

трифторметансульфонилокси) и C₆₋₁₄ арилсульфонилокси группы (например, бензолсульфонилокси или толуолсульфонилокси), необязательно замещенные C₁₋₆ алкильными группами.

[000258] Неограничивающие примеры “заместителей”, обозначенных R¹⁰¹, включают атомы галогена и необязательно замещенные алкильные группы. Примеры “заместителей”, обозначенных R¹² или R¹³, включают C₁₋₆ алкильные группы, и R¹² и R¹³ могут образовывать необязательно дополнительно замещенное кольцо вместе с соседними атомами бора (например, BOR¹²OR¹³ представляет собой диметоксиборанил или 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил).



[000259] Соединение (3) может быть получено посредством реакции сочетания Сузуки-Мияуры между соединением (1) и соединением (2).

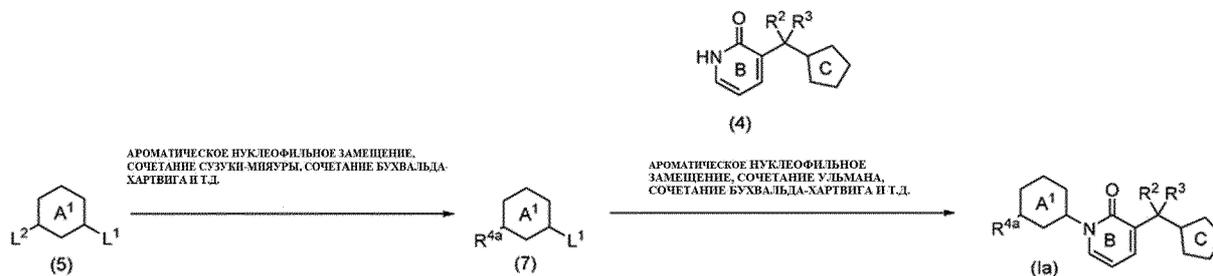
[000260] Соединение (4) может быть получено посредством реакции деметилирования соединения (3). Неограничивающие примеры реагентов для деметилирования включают гидрохлорид пиридина и сочетание триметилсилилхлорида и иодида натрия. Их неограничивающие примеры включают примеры, указанные в описанном выше разделе “Удаление защитных групп”.

[000261] Соединение (6) может быть получено посредством различных реакций сочетания соединения (4) и соединения (5), таких как реакция ароматического нуклеофильного замещения, реакция сочетания Ульмана или реакция сочетания Бухвальда-Хартвига.

[000262] Соединение (1a) может быть получено посредством различных реакций сочетания соединения (6), таких как реакция ароматического нуклеофильного замещения, реакция соединения Сузуки-Мияуры или реакция соединения Бухвальда-Хартвига.

[000263] Соединение (1a) может быть дополнительно преобразовано в соответствии с способом, известным per se.

[000264] Соединение (Ia) также может быть получено из соединения (5) с применением следующего способа. Все символы соответствуют вышеприведенным определениям.

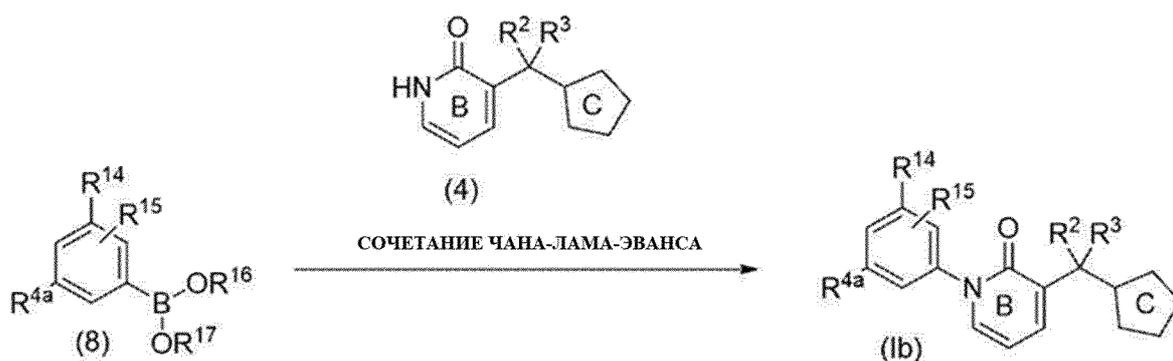


[000265] Соединение (7) может быть получено из соединения (5) с применением различных реакций сочетания, таких как, например, реакция ароматического нуклеофильного замещения, реакция сочетания Сузуки-Мияуры или реакция сочетания Бухвальда-Хартвига.

[000266] Соединение (Ia) может быть получено посредством различных реакций сочетания между соединением (7) и соединением (4), таких как, например, реакция ароматического нуклеофильного замещения, реакция сочетания Ульмана или реакция сочетания Бухвальда-Хартвига.

[000267] Соединение (Ib), в котором кольцо A¹ в соединении (Ia) представляет собой бензольное кольцо, имеющее заместители R¹⁴ и R¹⁵, может быть получено посредством реакции сочетания Чана-Лама-Эванса между соединением (8) и соединением (4). В формуле каждый из R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶ и R¹⁷ независимо представляет собой атом водорода или заместитель, а другие символы соответствуют вышеприведенным определениям.

[000268] Неограничивающие примеры заместителей, обозначенных R¹⁴ или R¹⁵, включают заместители, перечисленные в качестве примеров “заместителей” кольца A¹. Примеры “заместителей”, обозначенных R¹⁶ или R¹⁷, включают C₁₋₆ алкильные группы, причем R¹⁶ и R¹⁷ могут образовывать необязательно дополнительно замещенное кольцо вместе с соседними атомами бора (например, BOR¹⁶OR¹⁷ представляет собой диметоксиборанил или 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил).



[000269] Согласно некоторым вариантам осуществления compound (8), соединение (8a) и соединение (8b) можно получить из соединения (9) с применением следующего способа. Все символы соответствует вышеприведенным определениям.



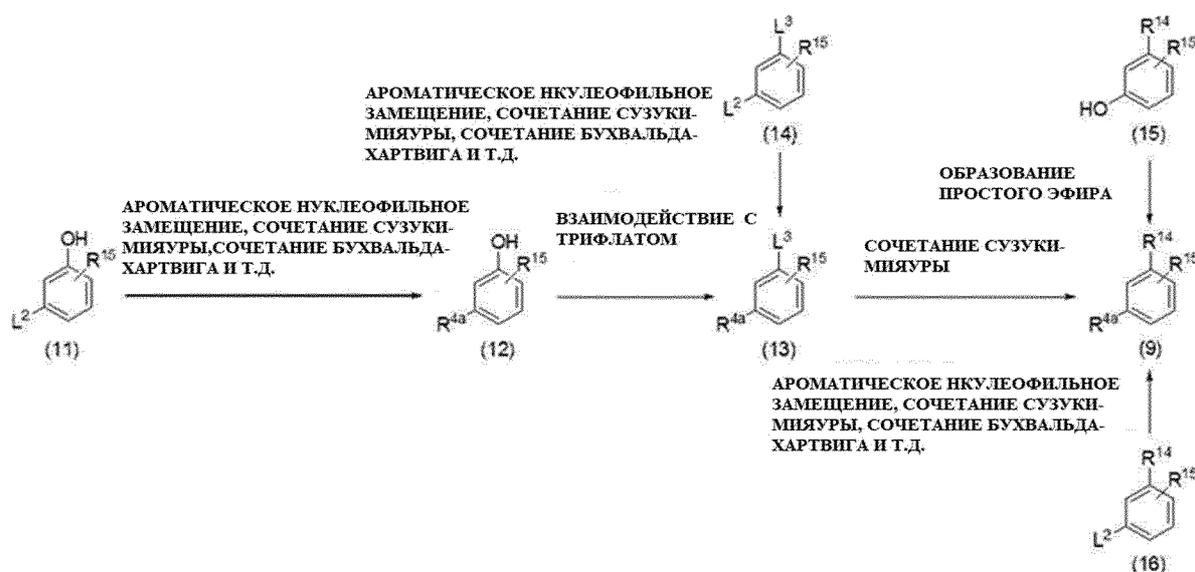
[000270] Соединение (8a) может быть получено посредством реакции С-Н боририрования Хартвига-Мияуры соединения (9). Неограничивающим примером применяемого металлического катализатора является ди- μ -метоксобис(1,5-циклооктадиен)диридий(I).

[000271] Соединение (10) может быть получено посредством реакции нуклеофильного фторирования соединения (8a). Неограничивающим примером реагента, применяемого для реакции нуклеофильного фторирования, является гидрофторид калия.

[000272] Соединение (8b) может быть получено посредством реакции гидролиза соединения (10). Неограничивающие примеры реагента, применяемого для реакции гидролиза, включают триметилсилилхлорид и гидроксид лития.

[000273] Соединение (9) может быть получено из соединения (11), соединения (14), соединения (15) или соединения (16) с применением следующего способа. В формуле L^3 является удаляемой группой, а другие символы соответствуют вышеприведенным определениям.

[000274] Неограничивающие примеры “удаляемой группы”, обозначенной L^3 , включают те, которые перечислены в качестве примеров “удаляемых групп” L^1 или L^2 выше.



[000275] Соединение (12) может быть получено из соединения (11) с применением различных реакций сочетания, таких как, например, реакция ароматического нуклеофильного замещения, реакция сочетания Сузуки-Мияуры или реакция сочетания Бухвальда-Хартвига.

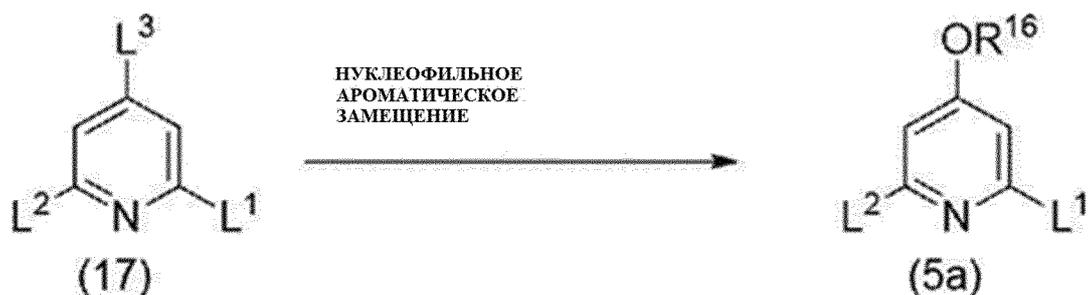
[000276] Соединение (13) может быть получено путем взаимодействия трифлата с соединением (12), где L^3 представляет собой трифторметансульфонилкислородную группу.

[000277] Соединение (13) также может быть получено из соединения (14) с применением различных реакций сочетания, таких как, например, реакция ароматического нуклеофильного замещения, реакция сочетания Сузуки-Мияуры или реакция сочетания Бухвальда-Хартвига.

[000278] Соединение (9) может быть получено посредством реакции сочетания Сузуки-Мияуры с применением соединения (13). Соединение (9) также может быть получено посредством реакции этерификации соединения (15). Соединение (9) также может быть получено посредством различных реакций сочетания с применением соединения (16), таких как реакция ароматического нуклеофильного замещения, реакция сочетания Сузуки-Мияуры или реакция сочетания Бухвальда-Хартвига.

[000279] Соединение (9) может быть дополнительно преобразовано в соответствии со способом, известным per se.

[000280] Соединение (5a), в котором кольцо A^1 в соединении (5) представляет собой пиридиновое кольцо, имеющее заместитель OR^{16} , может быть получено посредством реакции ароматического нуклеофильного замещения с применением соединения (17) и спирта: $R^{16}OH$. В формуле R^{16} является заместителем, а все другие символы соответствуют вышеприведенным определениям. Неограничивающим примером “заместителя”, обозначенного R^{16} , является бензильная группа.



[000281] Соединения (1), (4), (5), (11) и (14)-(17) могут быть получены в виде коммерчески доступных продуктов или получены в соответствии со способами, известными *per se*, или способами, соответствующими этим способам, или способами, описанными в примерах.

[000282] В соединении (I), полученном таким образом, функциональная группа в молекуле может быть превращена в целевую функциональную группу путем объединения химических реакций, известных *per se*. В настоящем документе примеры химических реакций включают реакции окисления, реакции восстановления, реакции алкилирования, реакции ацилирования, реакции образования мочевины, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции этерификации, реакции сочетания арила и реакции снятия защиты.

[000283] В способе описанном выше получения в случае, когда исходное соединение включает в качестве заместителя аминогруппу, карбоксильную группу, гидроксигруппу, карбонильную группу или меркаптогруппу, может быть введена защитная группа, которая обычно применяется в химии пептидов или т.п. для указанных групп, и, при необходимости, целевое соединение может быть получено путем удаления защитной группы после осуществления реакции.

[000284] На стадии изомеризации конфигурационные изомеры (E- и Z-изомеры) соединения (I) могут быть выделены и очищены средствами разделения, такими как экстракция, перекристаллизация, дистилляция или хроматография, и таким образом может быть получено очищенное соединение. Кроме того, соответствующие чистые изомеры также могут быть получены путем изомеризации двойных связей при нагревании, в присутствии кислотного катализатора, комплекса переходного металла, металлического катализатора, катализатора радикального типа, при фотооблучении, в присутствии катализатора на основе сильного основания и т.п. в соответствии со способами, описанными на страницах 251-253 *New Experimental Chemistry Vol. 14* (под редакцией Химического общества Японии) и страницах 273-274 4-го издания *Experimental Chemistry Vol. 19* (под редакцией Химического общества Японии) или способами, соответствующими указанным способам.

[000285] Хотя стереоизомер может быть получен в зависимости от того, какой тип заместителя применяется в соединении (I), соединения, в которых присутствует только этот изомер, и их смеси также включены в объем настоящего изобретения.

[000286] В случае, когда целевой продукт необходимо получить в свободном состоянии посредством реакции, описанной выше, он может быть превращен в соль в соответствии с общепринятым способом, а если он должен быть получен в виде соли, он может быть превращен в свободную форму или другую соль в соответствии с обычным способом. Для иллюстрации, соединение (I), полученное таким способом, может быть выделено и очищено из реакционного раствора известными способами, такими как, например, растворение, концентрирование, экстракция растворителем, фракционная дистилляция, кристаллизация, перекристаллизация или хроматография.

[000287] В случае, когда соединение (I) существует в виде конфигурационного изомера, диастереомера, конформера и т.п., оно при необходимости может быть соответственно выделено вышеуказанными средствами разделения и очистки. Кроме того, когда соединение (I) представляет собой рацемат, его можно разделить на d-форму и l-форму или S-форму и R-форму с помощью обычных средств оптического разделения.

[000288] Соединение (I), полученное таким образом, а также другие промежуточные продукты реакции и исходные соединения, могут быть выделены и очищены из реакционной смеси способами, известными *per se*, например, с применением таких средств, как экстракция, концентрирование, нейтрализация, фильтрация, дистилляция, перекристаллизация, колоночная хроматография, тонкопленочная хроматография, препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография (препаративная ВЭЖХ) или препаративная жидкостная хроматография среднего давления (препаративная ЖХ среднего давления).

[000289] Соединение (I), которое представляет собой соль, может быть получено известными способами, например, путем добавления неорганической кислоты или органической кислоты, если соединение (I) является основным соединением, или путем добавления органического основания или неорганического основания, если соединение (I) представляет собой кислотное соединение.

[000290] В случае, когда в соединении (I) присутствуют энантиомеры, эти индивидуальные энантиомеры и их смеси также включены в объем настоящего изобретения. Эти изомеры также могут быть разделены оптически или, при необходимости, получены по отдельности известными способами.

[000291] В настоящем описании действие антагониста рецептора GPR139 включает действие обратного агониста рецептора GPR139. Согласно некоторым вариантам

осуществления соединения, обладающее действием антагониста рецептора GPR139, представляет собой соединение, обладающее действием обратного агониста рецептора GPR139.

[000292] Как подробно описано в приведенных ниже примерах исследований, действие обратного агониста рецептора GPR139 может быть подтверждено, например, снижением продукции или ингибированием продукции инозитолмонофосфата (также сокращенно обозначаемый в настоящем описании как IP₁), метаболита инозитолтрифосфат, который является вторичным мессенджером передачи сигнала ниже по каскаду в GPR139 (также сокращенно обозначаемый в настоящем описании как IP₃).

[000293] Соединение (I) можно применять в качестве лекарственного средства для профилактики, лечения или диагностики различных заболеваний, описанных ниже, у млекопитающих (например, у мышей, крыс, хомяков, кроликов, кошек, собак, коров, овец, обезьян, человека и т.п.). Например, ожидается, что соединение (I) будет применяться в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения заболеваний, таких как:

(1) Психические расстройства (например, депрессия, большая депрессия, депрессивные эпизоды, малое депрессивное расстройство, биполярная депрессия, дистимическое расстройство, стойкое депрессивное расстройство, эмоциональные расстройства (например, сезонное аффективное расстройство и т.п.), рекуррентная депрессия, послеродовая депрессия, стресс расстройство, большое депрессивное расстройство, сопровождающее психическое заболевание (включая бредовое расстройство и шизофрению), маниакальный психоз или эпизоды смешанного настроения, гипоманиакальные эпизоды настроения, депрессивные эпизоды с атипичными чертами, депрессивные эпизоды с депрессивными чертами, депрессивные эпизоды с кататоническими чертами, постинсультные депрессивные эпизоды, депрессия с ангедонией, большая депрессия с ангедонией, малое депрессивное расстройство с ангедонией, биполярная депрессия с ангедонией, дистимическое расстройство с ангедонией, стойкое депрессивное расстройство с ангедонией, эмоциональное расстройство с ангедонией, рекуррентная депрессия с ангедонией, послеродовая депрессия с ангедонией, стрессовое расстройство с ангедонией, биполярное расстройство с ангедонией, шизофрения с ангедонией, тревожное расстройство с ангедонией, расстройство настроения с ангедонией, болезнь Альцгеймера с ангедонией, деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона с ангедонией, болезнь Хантингтона с ангедонией, рефрактерная большая депрессия с ангедонией, рефрактерное биполярное расстройство с ангедонией, депрессивная симптоматика, маниакальный психоз, маниакальные эпизоды, гипоманиакальные эпизоды, маниформные эпизоды, гипоманиформные эпизоды, делирий,

периферические симптомы деменции (психиатрические симптомы или поведенческие расстройства), тревога, генерализованное тревожное расстройство, тревожный синдром, расстройство настроения, циклотимическое расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожный синдром, паническое расстройство, фобия, социальная фобия, социальная тревога расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматический стрессовый синдром, посттравматическое стрессовое расстройство, шизоаффективный психоз, шизоаффективный психоз параноидного или депрессивного типа, параноидальное расстройство личности, синдром Туретта, расстройство аутистического спектра, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Ретта, социальная дезадаптация, биполярное расстройство (включая биполярное расстройство I типа и биполярное расстройство II типа), невроз, наркомания, шизофрения (например, позитивный симптом, негативный симптом, когнитивные нарушения, параноидальная шизофрения, дезорганизованная шизофрения, кататоническая шизофрения, неспециализированная шизофрения и резидуальная шизофрения), расстройство шизофренического спектра, дискинезия, умственная отсталость, параноидальная тенденция, шизофрениформное расстройство, кататония, невроз, утомляемость, синдром хронической усталости, упадок сил, невроз тревожности, невроз навязчивых состояний, паническое расстройство, эпилепсия, симптомы тревожного расстройства, неприятное психическое состояние, эмоциональная аномалия, эмоциональный циркулирующий темперамент, нервозность, обмороки, наркомания, половая слабость, синдром дефицита внимания и гиперактивности (ADHD), психотическая большая депрессия, хроническая большая депрессия, рефрактерная депрессия, рефрактерная большая депрессия, когнитивные нарушения, сопровождающие большую депрессию, рефрактерное биполярное расстройство, перепады настроения, увеличение массы тела, потеря массы тела, психомоторное возбуждение, психомоторная заторможенность, чувство бесполезности, чувство вины, нарушение способности мыслить или концентрироваться, суицидальные мысли, попытка самоубийства, меланхолия, психотическое расстройство (например, кратковременное психотическое расстройство и индуцированное психотическое расстройство), психическое заболевание, вызванное ожирением, паранойя, синдром Нунан, синдром Ангельмана, синдром Прадера-Вилли, синдром Беквита-Видеманна, синдром Сильвера-Рассела, туберозный склероз, синдром Вильямса, синдром Каллмана, синдром Рубинштейна-Тайби, расстройства пищевого поведения и группы расстройств приема пищи, расстройства, пикацизм, мерицизм, избегающее/ограничительное расстройство приема пищи, анорексия, ментальная анорексия (нервно-психическая анорексия и анорексия), психогенные потери аппетита,

атипичная психогенная потеря аппетита, булимия, нейрогенная булимия (нервная булимия), нервное повышение аппетита, атипичная нейрогенная булимия, компульсивное переедание, психогенная гиперфагия, психогенная рвота беременных и психогенная рвота);

(2) Нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Альцгеймера, сенильная деменция альцгеймеровского типа, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, деменция, сопровождающая болезнь Гентингтона, мультиинфарктная деменция, лобно-височная деменция, деменция Паркинсоновского типа, лобно-височная деменция Паркинсоновского типа, деменция, связанная с употреблением алкоголя или другая деменция, связанная с приемом лекарственных средств, деменция, сопровождающая внутримозговую опухоль или травму головного мозга, нейродегенерация, сопровождающая травму головного мозга, нейродегенерация, сопровождающая инсульт, нейродегенерация, сопровождающая ишемический инсульт, нейродегенерация, сопровождающая гипогликемию, нейродегенерация, сопровождающая эпилептический приступ, нейродегенерация, сопровождающая отравление нейротоксинами, множественная системная атрофия, повреждение спинного мозга, СПИД-ассоциированная деменция, прогрессирующий надъядерный паралич, синдром Пика, синдром Ниманна-Пика, кортикобазальная дегенерация, синдром Дауна, сосудистая деменция (VaD) (например, мультиинфарктная деменция, сосудистая деменция, обусловленная одиночным инфарктом в стратегических зонах, сосудистая деменция, обусловленная поражением мелких сосудов, сосудистая деменция, обусловленная гипоперфузией, сосудистая деменция, обусловленная кровоизлиянием в головной мозг, хроническая субдуральная гематома и т.п.), постэнцефалитический паркинсонизм, деменция с тельцами Леви, ВИЧ-деменция, боковой амиотрофический склероз (ALS), болезнь двигательных нейронов (MND), болезнь Крейтцфельда-Якоба, прионная болезнь, детский церебральный паралич, рассеянный склероз и нейромиопатия);

(3) Амнестические расстройства, легкие когнитивные нарушения, неспособность к обучению (например, дислексия, дискалькулия и дисграфия) или возрастные когнитивные нарушения/нарушения памяти (например, возрастные нарушения памяти и старческое слабоумие);

(4) Нарушения сна (например, эндогенные нарушения сна (например, психофизиологическая бессонница и т.п.), экзогенные нарушения сна, нарушения циркадного ритма (например, синдром смены часовых поясов (“джетлаг”), расстройство сна при сменной работе, нерегулярный ритм сна-бодрствования), синдром задержки фазы сна, синдром расширенной фазы сна, синдром не-24-часового ритма сна и бодрствования

и т.п.), парасомния (например, расстройство пробуждения из медленного сна (например, сомнамбулизм, страх во сне и т.п.), расстройство в виде кошмарных сновидений, расстройство фазы быстрого сна и синдром беспокойных ног), расстройства сна, сопровождающие внутренние болезни или психические расстройства (например, хроническая обструктивная болезнь легких, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, цереброваскулярная деменция, шизофрения, депрессия и тревожное расстройство), стрессовая бессонница, бессонница, инсомническая невропатия, синдром апноэ во сне (например, синдром обструктивного апноэ во сне, апноэ сна центрального происхождения и т.п.), связанная со сном гиповентиляция (например, синдром первичной альвеолярной гиповентиляции, синдром врожденной центральной гиповентиляции и т.п.), нарколепсия, катаплексия и гиперсомния);

(5) Наркомания (расстройства, связанные с психоактивными веществами, и зависимость от психоактивных веществ) (например, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ (например, алкогольная зависимость, зависимость от марихуаны (включая синтетические каннабиноиды), зависимость от галлюциногенов (например, кетамина, фенциклидина и т.п.), зависимость от ингалянтов, опиоидная зависимость, зависимость от обезболивающих, гипнотическая зависимость, анксиолитическая зависимость, зависимость от психостимуляторов (например, веществ амфетаминового ряда, кокаина, катинона, синтетических катионов, NMDA, лекарственная зависимость, связанная с NMDA (например, 3,4-метилendioксиамфетамин (MDA) и т.п.), и т.п.), кофеиновая зависимость наркомания, табачная зависимость, никотиновая зависимость, расстройство, связанное с употреблением алкоголя, расстройство, связанное с употреблением каннабиса (включая синтетические каннабиноиды), расстройство, связанное с употреблением галлюциногенов, расстройство, связанное с употреблением ингаляций, расстройство, связанное с употреблением опиоидов, расстройство, связанное с употреблением болеутоляющих средств, расстройство, связанное с употреблением снотворного, расстройство, связанное с употреблением анксиолитиков, расстройство, связанное с употреблением психостимуляторов, расстройство, связанное с употреблением кофеина, расстройство, связанное с употреблением табака, расстройство, связанное с употреблением никотина, расстройства, вызванные психоактивными веществами (например, алкоголизм, синдром отмены алкоголя, кофеинизм, синдром отмены кофеина, зависимость от марихуаны (включая синтетические каннабиноиды), синдром отмены марихуаны (включая синтетические каннабиноиды), зависимость от галлюциногенов, длительное расстройство восприятия, вызванное галлюциногенами, токсикомания, зависимость от опиоидов, синдром отмены опиоидов, зависимость от болеутоляющих

средств, зависимость от снотворных средств, анксиолитическая зависимость, синдром отмены болеутоляющих средств, синдром отмены снотворных средств, синдром отмены анксиолитического средства, зависимость от психостимуляторов, синдром отмены психостимуляторов, синдром отмены кофеина, синдром отмены табака, синдром отмены никотина, вызванные психоактивными веществами (включая алкоголь, кофеин, марихуану, (включая синтетические каннабиноиды), галлюциногены, ингалянты, опиоиды, обезболивающие средства, снотворные средства, успокоительные средства, психостимуляторы, кофеин, табак, никотин и т.п.) психические заболевания (например, психотическое расстройство, биполярное расстройство и родственные расстройства, депрессивное расстройство, тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и родственные расстройства, расстройства сна, сексуальная дисфункция, делирий, нейрокогнитивные расстройства и т.п.), острая интоксикация, пагубное употребление (например, злоупотребление антидепрессантами, злоупотребление наркотическими и лекарственными препаратами и т.п.), синдром зависимости (например, лекарственная зависимость, зависимость от ненаркотических болеутоляющих средств и т.п.), состояние синдрома отмены (например, синдром отмены наркотических и лекарственных средств и т.п.), состояние синдрома отмены с делирием, психотические расстройства (например, аддитивный психоз, стероидный психоз и подобные), синдром амнезии, резидуальные и отсроченные психотические расстройства (например, депрессия при злоупотреблении лекарственными и наркотическими средствами и т. п.), психические побочные эффекты, аддитивные психические расстройства, психические расстройства, вызванные употреблением лекарственных и наркотических средств, склонность к приему лекарственных и наркотических средств, фармакофобия, фармакомания и синдром отмены лекарственных и наркотических средств);

(6) Угнетение дыхания, вызванное анестетиками, травматической болезнью, нейродегенеративным заболеванием и т.п.;

(7) Боль (например, психогенная боль (соматоформное расстройство, болевое расстройство, соматизированное расстройство, ипохондрия, конверсионное расстройство, хроническая боль с депрессией, психогенная глоссодиния, психогенная головная боль, психогенная боль в спине, психогенная боль в желудке, неврологическая боль в ухе, физическое болевое расстройство, психическая боль и психогенная диспареуния), воспалительная боль, острая боль, постоянная боль, связанная со злокачественной опухолью, прорывная боль, связанная со злокачественной опухолью, боль, связанная со злокачественной опухолью, постоянная боль, соматическая боль, прорывная боль, хроническая боль (например, некупируемая боль, болевой синдром после торакотомии,

периферическая невропатическая боль, периферическая невропатическая боль, невропатическая боль, боль при расстройствах центральной нервной системы, центральная невропатическая боль, центральная постинсультная боль и т.п.), болезненная чувствительность, панталгия, ноющая боль, кожная боль, иррадиирующая боль, головная боль (например, воспалительная головная боль, лицевая боль, боль в затылочной области, дентальная лицевая боль, хроническая ежедневная головная боль, невралгическая головная боль, головная боль в области лба, головная боль в области виска, боль в области шеи, тяжесть в голове, боль в верхней части головы, пароксизмальная головная боль, боль в области щеки, головная боль напряжения, синдром жжения во рту, первичная головная боль, головная боль вследствие психического заболевания, мигрень, хроническая кластерная головная боль, кластерная головная боль, тригеминальная/вегетативная цефалгия, рецидивирующая кластерная головная боль, пароксизмальная гемикрания рецидивирующая пароксизмальная гемикрания, хроническая пароксизмальная гемикрания, кратковременная односторонняя невралгическая головная боль с конъюнктивальной инъекцией и слезотечением, сосудистая головная боль, головная боль мышечного сокращения, головная боль напряжения, рекуррентная головная боль напряжения, хроническая головная боль напряжения, травматическая цефалгия, постхроническая травматическая головная боль, головная боль, вызванная чрезмерным применением лекарственных средств, синдром Сладера, синдром Толоса-Ханта, глазная мигрень, комбинированная головная боль, продолжительная гемикрания, первичная головная боль при кашле, первичная головная боль во время физической нагрузки, первичная головная боль, связанная с сексуальной активностью, головная боль вследствие холодого стимула, первичная молниеносная головная боль, пункционная головная боль, монетообразная головная боль, гипническая головная боль, новая ежедневная постоянная головная боль, головная боль вследствие эпилептического припадка, гипертоническая головная боль, головная боль вследствие заболевания придаточной полости носа, головная боль напряжения и т.п.), заболевания тройничного нерва (например, невралгия тройничного нерва, атипичная лицевая боль, гиперчувствительность тройничного нерва, невропатия тройничного нерва и т.п.), заболевания языкоглоточного нерва (например, невралгия языкоглоточного нерва и т.п.), заболевания блуждающего нерва (например, невралгия верхней гортани, невралгия блуждающего нерва и т.п.), заболевание подъязычного нерва, множественная краниальная нейропатия, постгерпетическая невралгия, постгерпетическая невралгия тройничного нерва, множественная невропатия после опоясывающего лишая, невралгическая амиотрофия, фантомная боль, невралгия культи, деафферентационная боль, пояснично-седалищная невралгия, мононевропатия верхних

конечностей (например, невралгия срединного нерва, невралгия локтевой кости и т.п.), мононейропатия нижних конечностей (например, парестетическая мералгия и т.п.), реберная невропатия (например, межреберная невралгия и т.п.), невропатическая боль, диабетическая невропатическая боль, диабетическая невралгия (например, невралгия при диабете 1 типа, невралгия при диабете 2 и т.п.), невралгия в области сердца, стойкое соматическое симптоматическое расстройство, эпидемическая плевральная боль, вегетативная рефлекторная боль, миелалгия, головная боль при люмбальной пункции, офтальмалгия, оталгия, таламическая боль, фарингодиния, риналгия, зубная боль, боль в челюсти, глоссодиния, ректалгия, артралгия, боль в спине, спондиалгия, миалгия и невралгия); и

(8) Черепно-мозговая травма и связанные с ней расстройства или осложнения, постконтузионный синдром, посткоммоционный синдром, инсульт, возрастная дегенерация желтого пятна (ARMD), тремор глазного неба, судороги, инфаркт головного мозга, кровоизлияние в мозг, потеря слуха, синдром дремоты после облучения, нервная анорексия, расстройство пищевого поведения, психогенная потеря аппетита, гиперфагия, другие расстройства пищевого поведения, зависимость от азартных игр, зависимость от видеоигр, ожирение, диабет, мышечный спазм, болезнь Меньера, вегетативная атаксия, алопеция, глаукома, артериальная гипертензия, болезни сердца, тахикардия, сердечная недостаточность, гиперпноэ, бронхиальная астма, апноэ, синдром внезапной детской смерти, воспалительные заболевания, аллергические заболевания, половое бессилие, климактерические расстройства, бесплодие, злокачественная опухоль, синдром иммунодефицита, вызванный ВИЧ-инфекцией, аутоиммунный энцефалит (например, аутоиммунный лимбический энцефалит), стресс-индуцированный синдром иммунодефицита, мозговая оболочка, акромегалия, недержание, метаболический синдром, остеопороз, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, стрессовые желудочно-кишечные расстройства, рвота, пептическая язва, диарея, запор и послеоперационная кишечная непроходимость.

[000294] Соединение (I) можно также применять в форме пролекарства. Пролекарство соединения (I) относится к соединению, которое преобразуется в соединение (I) посредством реакции, индуцированной ферментами, желудочными кислотами и т.п. в физиологических условиях в организме; то есть соединение, которое преобразуется в соединение (I) посредством ферментативного окисления, восстановления, гидролиза или т.п., или соединение, которое преобразуется в соединение (I) посредством индукции гидролиза или т.п. с желудочной кислотой или т.п.

[000295] Примеры пролекарств соединения (I) включают соединения, в которых аминогруппа соединения (I) ацилирована, алкилирована или фосфорилирована (например, соединения, в которых аминогруппа соединения (I) является эйкозаноилированной, аланилированной, пентиламинокарбонилированной, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метоксикарбонилированной, тетрагидрофуранилированной, пирролидилметиловой, пивалоилоксиметиловой или трет-бутиловой и т.п.); соединения, в которых гидроксильная группа соединения (I) является ацилированной, алкилированной, фосфорилированной или борированной (например, соединения, в которых гидроксильная группа соединения (I) является ацетиловой, пальмитоилированной, пропаноилированной, пивалоилированной, сукциниловой, фумарилованной, аланилирована или диметиламинометилкарбонилированный и т.п.); и соединения, в которых карбоксильная группа соединения (I) является этерифицированной или амидированной (например, соединения, в которых карбоксильная группа соединения (I) является этилэтерифицированной, фенилэтерифицированной, карбоксиметилэтерифицированной, диметиламинометилэтерифицированной, пивалоилоксиметилэтерифицированной, этоксикарбонилэтерифицированной, фталидилэтерифицированной, (5-метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил)метилэтерифицированной, циклогексикарбонилэтерифицированной или метиламидированной и т.п.). Эти соединения могут быть получены из соединения (I) в соответствии со способом, известным *per se*. Пролекарство соединения (I) может представлять собой соединение, которое преобразуется в соединение (I) в физиологических условиях, например в условиях, которые описаны в “Development of Pharmaceutical Products” vol. 7, Molecule Design, p. 163-198, Hirokawa Shoten (1990).

[000296] Соединение формулы (I) может демонстрировать предпочтительные фармакокинетические свойства (например, период полураспада лекарственного средства в крови, способность к внутримозговому переносу и метаболическую стабильность), а также низкую токсичность (например, преимущество в качестве лекарственного средства с точки зрения острой токсичности, хронической токсичности, генетической токсичности, репродуктивной токсичности, кардиотоксичности, взаимодействий лекарственных средств, канцерогенности и т.п.), что обеспечивает безопасное пероральное введение или непероральное введение млекопитающим (например, людям, обезьянам, коровам, лошадям, свиньям, мышам, крысам, хомякам, кроликам, кошкам, собакам, овцам, козам и т.п.) либо непосредственно в виде фармацевтического препарата, либо в виде фармацевтической композиции, смешанной, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем или т.п.

[000297] Применяемый в настоящем документе термин “непероральное введение” включает внутривенное, внутримышечное, подкожное, внутриорганное, интраназальное, внутрикожное, инстилляционное, интрацеребральное, интаректальное, интравагинальное, внутрибрюшинное, внутрипухолевое и введение в проксимальный отдел опухоли, а также прямое введение в очаг поражения.

[000298] Согласно некоторым вариантам осуществления доза соединения (I) различается в зависимости от способа введения, симптомов и тому подобного. Согласно некоторым вариантам осуществления при пероральном введении пациенту с депрессией (например, взрослому с массой тела в диапазоне от 40 кг до 80 кг, например, 60 кг) доза составляет, например, от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела в сутки, например, от 0,01 до 100 мг/кг массы тела в сутки и, например, от 0,1 до 10 мг/кг массы тела в сутки. Это количество может быть распределено, например, на 1-3 дозы в сутки.

[000299] Фармацевтическое средство, содержащее соединение (I), можно применять в виде отдельного соединения (I) или в виде фармацевтической композиции, полученной путем смешивания соединения (I) и, по меньшей мере, одного фармацевтически приемлемого носителя в соответствии со способом, известным per se как способ получения фармацевтических препаратов (например, способ, описанный в Японской фармакопее. Лекарственное средство, содержащее соединение (I), можно вводить пероральным или непероральным способом (внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутриорганно, интраназально, внутрикожно, путем инстилляций, интрацеребрально, интаректально, интравагинально, путем внутрибрюшинного введения или введения в очаг поражения и т.п.), например, в виде таблетки (включая таблетки с сахарным покрытием, таблетки с пленочным покрытием, сублингвально вводимые таблетки, перорально распадающиеся таблетки, трансбуккально вводимые таблетки и т.п.), пилюли, порошкообразного лекарственного средства, гранул, капсулы (включая мягкие капсулы и микрокапсулы), пастилки, сиропа, жидкого препарата, эмульсии, суспензии, лекарственной формы с контролируемым высвобождением (например, препарат с быстрым высвобождением, препарат с замедленным высвобождением или микрокапсула с замедленным высвобождением), аэрозольного лекарственного средства, пленочного лекарственного средства (например, пленка, распадающаяся в полости рта, или пленка, применяемая к слизистой полости рта), инъекции (например, подкожная инъекция, внутривенная инъекция, внутримышечная инъекция или внутрибрюшинная инъекция), препарата, вводимого путем внутривенного вливания, препарата для чрескожной абсорбции, мази, лосьона, пластыря, суппозитория (например, ректальный суппозиторий или вагинальный суппозиторий), пеллеты, лекарственного средства, вводимого

трансназальным способом, лекарственного средства, вводимого транспульмональным способом (путем ингаляции), офтальмологического раствора и т.п.

[000300] В качестве описанного выше “фармацевтически приемлемого носителя” можно использовать различные органические или неорганические носители, обычно применяемые в качестве исходных веществ для препаратов. Например, в твердых препаратах могут применяться вспомогательные вещества, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители и т.п., а в жидких препаратах могут применяться растворители, добавки для растворения, суспендирующие вещества, изотонирующие вещества, буферы, анальгетики и т.п. Кроме того, при необходимости можно применять добавки для препаратов, такие как консерванты, антиоксиданты, красители и подсластители.

[000301] Неограничивающие примеры наполнителей включают лактозу, сахарозу, D-маннит, крахмал, кукурузный крахмал, кристаллическую целлюлозу и светлый кремниевый ангидрид.

[000302] Неограничивающие примеры смазывающих веществ включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный диоксид кремния.

[000303] Неограничивающие примеры связующих веществ включают кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, декстрин, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон, крахмал, сахарозу, желатин, метилцеллюлозу и натрий-карбоксиметилцеллюлозу.

[000304] Неограничивающие примеры разрыхлителей включают крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилкрахмал и L-гидроксипропилцеллюлозу.

[000305] Неограничивающие примеры растворителей включают воду для инъекций, спирт, пропиленгликоль, макрогол, кунжутное масло, кукурузное масло и оливковое масло.

[000306] Неограничивающие примеры добавок для растворения включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, бензилбензоат, этанол, триэтиламин, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия и цитрат натрия.

[000307] Неограничивающие примеры суспендирующих веществ включают поверхностно-активные вещества, такие как стеарилтриэтиламин, лаурилсульфат натрия, лауриламинопропионат, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония и моностеарат глицерина; и гидрофильные полимеры, такие как поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза и гидроксипропилцеллюлоза.

[000308] Неограничивающие примеры изотонирующих веществ включают глюкозу, D-сорбит, хлорид натрия, глицерин и D-маннит.

[000309] Неограничивающие примеры буферов включают буферные растворы, такие как фосфатный, ацетатный, карбонатный и цитратный.

[000310] Неограничивающие примеры анальгетиков включают бензиловый спирт и т.п. Неограничивающие примеры консервантов включают сложные эфиры параоксибензоата, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенетиловый спирт, дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

[000311] Неограничивающие примеры антиоксидантов включают сульфит, аскорбиновую кислоту и α -токоферол.

[000312] Несмотря на различия в лекарственных формах, способах введения, носителях и т.п., согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может быть получена в соответствии с обычным способом путем добавления соединения (I) в соотношении, например, от 0,01% до 100% (масса/масса), например, от 0,1% до 95% (масса/масса) относительно общего количества фармацевтической композиции.

[000313] Соединение (I) можно также применять в комбинации с другими активными ингредиентами, называемыми в настоящем документе комбинированными лекарственными средствами.

[000314] Неограничивающие примеры комбинированных лекарственных средств включают: ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, галантамин и занапезил), ингибиторы продукции, секреции, накопления, агрегации и/или отложения β -амилоидного белка, ингибиторы β -секретазы (например, 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N,N-диметиламино)метилтетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-(N,N-дипропиламино)метилтетралин, 2-(N,N-диметиламино)метил-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(4-бифенилил)метокси-2-[2-(N,N-диэтиламино)этил]тетралин, 2-[2-(N,N-диметиламино)этил]-6-(4'-метилбифенил-4-ил)метокситетралин, 2-[2-(N,N-диметиламино)этил]-6-(4'-метоксибифенил-4-ил)метокситетралин, 6-(2',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, 6-[4-(1,3-бензодиоксол-5-ил)фенил]метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин и 6-(3',4'-диметоксибифенил-4-ил)метокси-2-[2-(N,N-диметиламино)этил]тетралин, их оптически активные вещества, их соли, их гидраты и OM99-2 (WO 01/00663)), ингибиторы γ -селектазы, ингибиторы агрегации β -амилоидных белков (например, РТИ-00703, трамипросат, РРІ-368 (японский перевод заявки РСТ № Н11-514333), РРІ-558 (японский

перевод заявки РСТ № 2001-500852), SKF-74652 (2-(4-метоксифенил)-3-[4-[3-(диэтиламино)пропокси]бензоил]-5-хлорбензофуран, Biochem. J. (1999), 340(1), 283-289)), β-амилоидные вакцины, ферменты, расщепляющие β-амилоид, и т.п., усилители функции мозга (например, анирацетам и ницерголин), другие лекарственные средства от болезни Паркинсона [(например, агонисты дофаминовых рецепторов (например, L-доперы, бромокриптин, перголид, талипексол, прамипексол, каберголин и амантадин), ингибиторы моноаминоксидазы (МАО) (например, депренил, селегилин (селегилин), ремацемид и рилузол), антихолинергические средства (например, тригексифенидил и бипериден) и ингибиторы СОМТ (например, энтакапон)], терапевтические средства для лечения бокового амиотрофического склероза (например, рилузол и нейротрофический фактор), средства для лечения аномалий поведения, блуждание и т.п., сопровождающие развитие деменции (например, седативные средства и анксиолитики), ингибиторы апоптоза (например, CPI-1189, Emgicasan, CEP-1347), промоторы дифференцировки/регенерации нейронов (например, летеприним, ксалипроден (SR-57746-A), SB-216763, Y-128, VX-853, просаптид, 5,6-метокси-2-[2,2,4,6, 7-пентаметил-3-(4-метилфенил)-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]изоиндолин, 5,6-диметокси-2-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]изоиндолин, 6-[3-(4-изопропилфенил)-2,2,4,6,7-пентаметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]-6,7-дигидро-5H-[1,3]диоксоло[4,5-f]изоиндол и их оптически активные вещества, соли и гидраты), нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (мелоксикам, теноксикам, индометацин, ибупрофен, целекоксиб, рофекоксиб, аспирин, индометацин и т.п.), стероиды (дексаметазон, гексэстрол, ацетат кортизона и т.п.), модифицирующие заболевание противоревматические средства, (DMARD), антицитокиновые средства (например, ингибиторы TNF и ингибиторы MAP-киназы), лекарственные средства от поллакиурии и недержания мочи (например, гидрохлорид флавоксата, гидрохлорид оксibuтина и гидрохлорид пропиверина), ингибиторы фосфодиэстеразы (например, силденафил (цитрат)), дофаминергические препараты (например, апоморфин), антиаритмические препараты (например, мексилетин), половые гормоны или их производные (например, прогестерон, эстрадиол и бензоат эстрадиола), лекарственные средства от остеопороза (например, альфакальцидол, кальцитриол, элкатонин, кальцитонин лосося, эстриол, ипривлавон, динатрий памидронат, алендронат натрия гидрат и динатрий инкадронат), паратиреоидный гормон (PTH), антагонисты кальциевых рецепторов, лекарственные средства от бессонницы (например, препараты на основе бензодиазепинов, препараты на основе небензодиазепинов, агонисты мелатонина и антагонисты рецепторов орексина), лекарственные средства от шизофрении (например, типичные нейролептики, такие как

галоперидол; атипичные нейролептики, такие как клозапин, оланзапин, рисперидон и арипипразол; лекарственные средства, воздействующие на метаботропные рецепторы глутамата или рецепторы глутамата типа, представляющего собой конъюгат ионных каналов; и ингибиторы фосфодиэстеразы), препараты на основе бензодиазепинов (хлордиазепоксид, диазепам, клоразепат калия, лоразепам, клоназепам, алпразолам и т.п.), ингибиторы кальциевых каналов L-типа (прегабалин и т.п.), трициклические или тетрациклические антидепрессанты (гидрохлорид имипрамина, гидрохлорид amitриптилина, гидрохлорид дезипрамина, гидрохлорид кломипрамина и т.п.), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (малеат флувоксамина, гидрохлорид флуоксетина, гидробромид циталопрама, гидрохлорид сертралина, гидрохлорид параксетина, оксалат эсциталопрама и т.п.), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксина гидрохлорид, дулоксетина гидрохлорид, десвенлафацина гидрохлорид и т.п.), ингибиторы обратного захвата норадреналина (ребоксетина мезилат и т.п.), миртазапин, тразодона гидрохлорид, нефазодона гидрохлорид, бупропиона гидрохлорид, сетиптилина малеат, антагонисты 5-HT_{2A} (например, пимавансерина тартрат), обратные агонисты 5-HT_{2A}, антагонисты 5-HT₃ (циаемеазин и т.п.), неселективные β-блокаторы сердца (пропранолол гидрохлорид, оксипренолол гидрохлорид и т.п.), антагонисты H₁-рецепторов гистамина (гидроксизина гидрохлорид и т.п.), лекарственные средства от шизофрении (хлорпромазин, галоперидол, сульпирид, клозапин, трифлуоперазин гидрохлорид, флуфеназина гидрохлорид, оланзапин, кветиапина фумарат, рисперидон, арипипразол и т.п.), антагонисты CRF (кортикотропин-релизинг-фактор), другие анксиолитические средства (мепробамат и т.п.), антагонисты тахикинина (апрепитант, саредутант и т.п.), средства, воздействующие на метаботропные рецепторы глутамата, средства, воздействующие на рецепторы ГАМК (GABA), средства, воздействующие на ацетилхолиновые рецепторы, антагонисты холецистокенина (ССК), β₃-адреналин антагонисты (амибегрон и т.п.), ингибиторы GAT-1 (тиагабина гидрохлорид и т.п.), ингибиторы кальциевых каналов N-типа, ингибиторы карбонатдегидразы типа 2, агонисты глицинового сайта N-метил-d-аспартата (NMDA), антагонисты NMDA (кетамин, S-кетамин, R-кетамин, метаболиты кетамина (например, (2S,6S;2R,6R)-гидроксинокетамин, (2R,6R)-гидроксинокетамин и т.п.), мемантин и т.п.), агонисты периферических бензодиазепиновых рецепторов, антагонисты вазопрессина, антагонисты V_{1b}-рецепторов вазопрессина, антагонисты V_{1a}-рецепторов вазопрессина, ингибиторы фосфодиэстеразы, опиоидные ингибиторы, опиоидные агонисты, уридин, агонисты рецепторов никотиновой кислоты, тиреоидные гормоны (Т₃ и Т₄), ингибиторы ТТГ (TSH), ТРГ (TRH), моноаминоксидазы (MAO) (фенилзинсульфат,

транилципроминсульфат, моклобемид и т.п.), средства для лечения биполярного расстройства (карбонат лития, вальпроат натрия, ламотриджин, рилузол, фелбамат и т.п.), антагонисты каннабиноидных рецепторов CB1 (римонабант и т.п.), ингибиторы гидролазы амидов жирных кислот (ФААН), ингибиторы натриевых каналов, средства против синдрома дефицита внимания и гиперактивности (ADHD) (метилфенидата гидрохлорид, метамфетамина гидрохлорид, и тому подобное), лекарственные средства от алкогольной зависимости, средства для лечения аутизма, средства для лечения синдрома хронической усталости, средства для лечения пароксизма, средства для лечения фибромиалгии, средства для лечения головной боли, лекарственные средства для отказа от курения, средства для лечения миастении гравис, средства для лечения церебрального инфаркта, средства для лечения мании, средства для лечения гиперсомнии, средства для лечения боли, средства для лечения дистимии, средства для лечения вегетативной атаксии, средства для лечения мужской и женской сексуальной дисфункции, средства для лечения мигрени, средства для лечения патологического пристрастия к азартным играм, средства для лечения синдрома беспокойных ног, средства для лечения аддиктивного расстройства, средства для лечения связанных с алкоголем заболеваний, средства для лечения синдрома раздраженного кишечника, средства для лечения дислипидемии, такие как гипохолестеринемические препараты (статиновый ряд (правастатин натрия, аторвастатин, симвастатин, розувастатин и т.п.), фибраты (клофибрат и т.п.) и ингибиторы синтеза сквалена), средства для лечения аномалий поведения или препараты для подавления блуждания, вызванного деменцией (седативные средства, анксиолитические средства и т.п.), лекарственные средства против ожирения, противодиабетические лекарственные средства, средства для лечения осложнений диабета, антигипертензивные средства, антигипотензивные средства, диуретики, химиотерапевтические средства, модификаторы иммунитета, антитромботические средства, противоопухолевые средства и тому подобное.

[000315] Два или более типов описанных выше комбинированных лекарственных средств также можно применять в комбинациях в соответствующих соотношениях.

[000316] Кроме того, при применении соединения по настоящему изобретению для лечения или профилактики одного или нескольких описанных выше заболеваний, это соединение также можно применять в комбинации с биологическими лекарственными средствами (например, лекарственными средствами на основе антител, нуклеиновыми кислотами (например, антисмысловыми олигонуклеотидами, миРНК, ловушки и т.п.) или производными нуклеиновых кислот, лекарственными средствами на основе аптамеров, пептидными лекарственными средствами и вакцинными препаратами). Кроме того, соединение можно применять в сочетании с генной терапией и т.п. или в сочетании с

терапиями, применяемыми в случаях психических заболеваний, при которых не применяются лекарственные средства.

[000317] Неограничивающие примеры препаратов на основе антител и вакцинных препаратов включают вакцинные препараты против ангиотензина II, вакцинные препараты против белка переноса холестерина эфиров (СЕТР), антитела к СЕТР, антитела к TNF α и антитела против других цитокинов, вакцинные препараты против β -амилоида, вакцины против диабета 1 типа (например, DIAPEP- 277, доступный от Peptor), антитела к ВИЧ или вакцинные препараты против ВИЧ, антитела или вакцинные препараты против цитокинов, ферментов ренин/ангиотензин или их продуктов, антитела или вакцинные препараты против ферментов или белков, участвующих в метаболизме липидов в крови, антитела или вакцины, относящиеся к ферментам или белкам, участвующим в системе фибриногенолиза при свертывании крови, и антитела или вакцинные препараты для белков, участвующих в углеводном обмене или резистентности к инсулину. Кроме того, соединение (I) также можно применять в сочетании с биологическими препаратами, связанными с факторами роста, такими как GH или IGF.

[000318] Неограничивающие примеры генной терапии включают терапию с применением генов, связанных с цитокинами, ферментами ренин/ангиотензин и их продуктами, G-белками и рецепторами, связанными с G-белками, и их ферментами фосфорной кислоты, терапию с применением ДНК-ловушек, таких как NF κ B-ловушки. терапию с применением антисмысловых олигонуклеотидов, терапию с применением генов, связанных с ферментами или белками, участвующими в метаболизме липидов в крови (например, гены, связанные с метаболизмом, экскрецией и абсорбцией холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПВП или фосфолипидов в крови), терапию с применением генов, связанных с к ферментам или белкам, участвующими в ангиогенной терапии заболеваний периферических сосудов и т.п. (например, факторы роста, такие как HGF и VEGF), терапию с применением генов, связанных с белками, участвующими в метаболизме углеводов или резистентности к инсулину, и генную терапию с применением антисмысловых олигонуклеотидов для цитокинов, таких как TNF, вирусные векторы (например, аденовирус, лентивирус, аденоассоциированный вирус, ретровирус, вирус коровьей оспы, вирус герпеса, человеческий папилломавирус, вирус Сендай и т.п.) или невирусные векторы (например, плазмиды, липидные частицы и т.п.).

[000319] Неограничивающие примеры лечения, применяемого в случаях психических заболеваний, при которых не применяются лекарственные средства, включают психотерапию, включая модифицированную электросудорожную терапию,

глубокую стимуляцию головного мозга, ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию и когнитивно-поведенческую терапию.

[000320] Кроме того, соединение по настоящему изобретению можно применять в сочетании с различными способами регенерации органов, такими как регенерация сердца, регенерация почек, регенерация поджелудочной железы и регенерация кровеносных сосудов, терапия с клеточной трансплантацией с применением клеток костного мозга (моноциты костного мозга и стволовые клетки костного мозга) или искусственными органами с применением тканевой инженерии (например, искусственные кровеносные сосуды и пласты клеток миокарда), в каждом из которых применяют внутренние или внешние клетки (включая генетическую модификацию).

[000321] Согласно некоторым вариантам осуществления комбинирование соединения (I) с выходом комбинированного лекарственного средства может обеспечить один или несколько из следующих результатов:

(1) доза может быть снижена по сравнению со случаями, когда соединение (I) или комбинированное лекарственное средство вводят отдельно;

(2) лекарственное средство для применения в комбинации с соединением (I) может быть выбрано в соответствии с симптомами (легкие симптомы, тяжелые симптомы и т.п.) пациента;

(3) длительный период лечения может быть установлен путем выбора комбинированного лекарственного средства с механизмом действия, отличным от механизма действия соединения (I);

(4) терапевтические эффекты можно поддерживать путем выбора комбинированного лекарственного средства с механизмом действия, отличным от механизма действия соединения (I); и

(5) синергический эффект может быть достигнут при применении соединения (I) в сочетании с комбинированным лекарственным средством.

[000322] Применение соединения (I) и комбинированного лекарственного средства в комбинации в дальнейшем будет обозначаться как “комбинированное средство по настоящему изобретению”.

[000323] При применении комбинированного средства по настоящему изобретению периоды введения соединения (I) и комбинированного лекарственного средства не ограничены, причем соединение (I) или его фармацевтическая композиция и комбинированное лекарственное средство или его фармацевтическая композиция могут вводиться субъекту одновременно или в разное время. Доза комбинированного лекарственного средства должна соответствовать только дозе, которая применяется в

клинических условиях, и может быть выбрана соответствующим образом в зависимости от субъекта, способа введения, заболевания, комбинации и т.п.

[000324] Форма введения комбинированного средства по настоящему изобретению не ограничена при условии, что соединение (I) и комбинированное лекарственное средство комбинируются во время введения. Неограничивающие примеры таких форм введения включают: (1) введение отдельного препарата, полученного путем одновременного объединения в композиции соединения (I) и комбинированного лекарственного средства; (2) одновременное введение двух типов препаратов, полученных путем раздельного объединения в композиции соединения (I) и комбинированного лекарственного средства для одного и того же способа введения; (3) введение двух типов препаратов, полученных путем раздельного объединения в композиции соединения (I) и комбинированного лекарственного средства для одного и того же способа введения в разное время; (4) одновременное введение двух типов препаратов, полученных путем раздельного объединения в композиции соединения (I) и комбинированного лекарственного средства для разных способов введения; и (5) введение двух типов препаратов, полученных путем раздельного объединения в композиции соединения (I) и комбинированного лекарственного средства для различных способов введения в разное время (например, введение соединения (I) в порядке, за которым следует комбинированное лекарственное средство, или введение в обратном порядке).

[000325] Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированное средство по настоящему изобретению обладает низкой токсичностью, причем соединение (I) и/или комбинированное лекарственное средство, описанное выше, можно смешивать, по меньшей мере, с одним фармацевтически приемлемым носителем в соответствии с известным способом и безопасно вводить перорально или неперорально (например, путем местного, ректального или внутривенного введения) в виде фармацевтической композиции, например, таблетки (например, таблетки с сахарным покрытием и таблетки с пленочным покрытием), порошкообразного лекарственного средства, гранул, капсулы (например, мягкие капсулы), жидкого препарата, инъекции, суппозитория, препарата пролонгированного действия и т.п. Инъекцию можно вводить внутривенно, внутримышечно, подкожно или внутриорганно или вводить непосредственно в очаг поражения.

[000326] Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей, которые можно применять в производстве комбинированного средства по настоящему изобретению, включают описанные выше примеры.

[000327] Соотношение смешивания соединения (I) и комбинированного лекарственного средства в комбинированном средстве по настоящему изобретению может быть выбрано соответствующим образом в зависимости от субъекта, способа введения, заболевания и т.п.

[000328] Например, хотя содержание соединения (I) в комбинированном средстве по настоящему изобретению различается в зависимости от формы препарата, согласно некоторым вариантам осуществления содержание составляет примерно от 0,01 до 100 масс.%, например, примерно от 0,1 до 50 масс.%, например, примерно от 0,5 до 20 масс.% по отношению ко всему препарату.

[000329] Хотя содержание комбинированного лекарственного средства в комбинированном средстве по настоящему изобретению изменяется в зависимости от формы препарата, содержание в соответствии с некоторыми вариантами осуществления составляет примерно от 0,01 до 100 масс.%, например, примерно от 0,1 до 50 масс.%, например, примерно от 0,5 до 20 масс.% относительно всего препарата.

ПРИМЕРЫ

[000330] Настоящее изобретение будет описано далее более подробно с помощью примеров, примеров исследований и примеров композиций. Однако указанные примеры, примеры исследований и примеры композиций не ограничивают настоящее изобретение и могут быть модифицированы без отклонения от объема настоящего изобретения.

[000331] “Комнатная температура” в приведенных ниже примерах обычно соответствует температуре, составляющей от около 10°C до около 35°C. Если не указано иное, соотношение, указанное для смешанного растворителя, относится к объемному соотношению. Кроме того, если не указано иное, % относится к массовым %.

[000332] Если не указано иное, описанное в примерах элюирование в колоночной хроматографии осуществляли под контролем тонкослойной хроматографии (ТСХ). В ТСХ контролях в качестве ТСХ пластины применяли пластину 60 F₂₅₄, доступную от компании Merck, а в качестве подвижной фазы применяли растворитель, применяемый в качестве элюирующего растворителя в колоночной хроматографии. Кроме того, для обнаружения применяли УФ-детектор. В хроматографии на колонке с силикагелем применяли силикагель, привитый аминопропилсиланом, обозначенный как NH, и применяли силикагель, привитый 3-(2,3-дигидроксипропокси)пропилсиланом, обозначенный как Диол. В препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) применяли силикагель, привитый октадецилом, обозначенный как C18. Если не указано

иное, соотношение, указанное для элюирующего растворителя, относится к объемному соотношению.

[000333] Для анализа ^1H ЯМР применяли программное обеспечение ADC/SpecManager или т.п. Слабовыраженные протонные пики гидроксильных групп, аминогрупп и т.п. могут быть не обозначены.

[000334] МС определяли методом жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ/МС). В качестве метода ионизации применяли метод электрораспылительной ионизации (ESI) или метод химической ионизации при атмосферном давлении (APCI). Данные показывают фактические измерения (найденные). Обычно наблюдаются пики молекулярных ионов, однако данные также могут наблюдаться в виде фрагментарных ионов. В случае соли наблюдается пик молекулярного иона или пик фрагментарного иона в свободной форме.

[000335] Единицей концентрации образца (с) в оптическом вращении ($[\alpha]_D$) является г/100 мл.

[000336] Значения элементного анализа (аналит.) указаны в виде вычисленных значений (вычисл.) и фактических измерений (найдены).

[000337] Пики согласно порошковой рентгеновской дифракции в примерах относятся к пикам, измеренным при комнатной температуре посредством дифрактометра ULtima IV (Rigaku Corporation, Япония) с применением $\text{CuK}\alpha$ -излучения в качестве источника излучения. Условия измерения были следующими.

Электрическое напряжение/электрический ток: 40 кВ/50 мА

Скорость сканирования: 6 град/мин

Диапазон сканирования 2 тета: 2-35 градусов

[000338] Степень кристаллизации согласно данным порошковой рентгеновской дифракции в примерах вычисляли методом Германса.

[000339] Следующие сокращения применяются в приведенных ниже примерах.

т.пл.: температура плавления

MS: масс-спектр

М: молярная концентрация

N: нормальность

CDCl_3 : тяжелый хлороформ

DMSO-d_6 : тяжелый диметилсульфоксид

DMCO: диметилсульфоксид

^1H ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

ЖХ/МС: жидкостная хроматография-масс-спектрометрия

ESI: ионизация электрораспылением

APCI: химическая ионизация при атмосферном давлении

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$: трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)

TFA: трифторуксусная кислота

DIPEA: N-этил-N-изопропилпропан-2-амин

PdCl_2 : хлорид палладия (II)

$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$: дихлор(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CHCl}_3$: аддукт дихлор(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия и дихлорметана

n-BuLi: н-бутиллитий

DMFA: N,N-диметилформаид

TGF: тетрагидрофуран

DME: 1,2-диметоксиэтан

EtOH: этанол

AcOH: уксусная кислота

HMPA: гексаметилфосфортриамид

NBS: 1-бромпирролидин-2,5-дион

XPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил

Kсантфос: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

RuPhos: дициклогексил(2',6'-диизопропокси-[1,1'-бифенил]-2-ил)фосфин

SPhos: 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметокси-1,1'-бифенил

dbbpy: 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин

PE: диизопропиловый эфир

BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

Пример 1

3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он

А) Этил 1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

[000340] Смесь карбоната калия (197 г), этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (100 г), этилиодида (122 г) и ДМФА (200 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду при комнатной температуре, затем смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и промывки водой и насыщенным солевым раствором его сушили над безводным сульфатом магния и

концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (121 г).

[000341] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,26 (3H, т, J = 7,2 Гц), 1,37 (3H, т, J = 7,2 Гц), 4,12-4,27 (4H, д.кв., J = 11,5, 7,2 Гц), 7,84 (1H, с), 8,33 (1H, с).

В) (1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метанол

[000342] Смесь этил 1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (48,0 г) и ТГФ (100 мл) по каплям добавляли в смесь алюмогидрида лития (16,3 г) и ТГФ (400 мл) при температуре 0-10°C, и смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После разбавления смеси ТГФ (150 мл) и охлаждения до 0°C добавляли декагидрат сульфата натрия (110 г) при 0-10°C и перемешивали в течение часа при комнатной температуре. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и фильтрат отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (29,9 г).

[000343] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,33 (3H, т, J = 7,3 Гц), 4,07 (2H, кв., J = 7,2 Гц), 4,32 (2H, д, J = 5,3 Гц), 4,77 (1H, т, J = 5,5 Гц), 7,32 (1H, с), 7,59 (1H, с).

С) 4-(Хлорметил)-1-этил-1H-пиразол гидрохлорид

[000344] Тионилхлорид (4,39 г) добавляли к смеси (1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (2,33 г) и ацетонитрила (20 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи при той же температура. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,23 г).

[000345] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,34 (3H, т, J = 7,2 Гц), 4,10 (2H, кв., J = 7,4 Гц), 4,69 (2H, с), 7,50 (1H, с), 7,85 (1H, с), 12,32 (1H, м).

Д) 3-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метоксипиридин

[000346] Смесь 4-(хлорметил)-1-этил-1H-пиразол гидрохлорида (2,87 г), карбоната цезия (20,7 г), PdCl₂(dppf) (2,32 г), (2-метоксипиридин-3-ил) бороновой кислоты (3,15 г), DME (25 мл) и воды (2,5 мл) перемешивали в течение одного часа при 110°C в атмосфере аргона. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и промывки водой и насыщенным солевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,88 г).

[000347] MS: [M+H]⁺ 218,0.

Е) 3-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-пиридин-2(1H)-он

[000348] К раствору 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-метоксипиридина (302 мг) в ДМФА (3 мл) добавляли гидрохлорид пиридина (1,61 г). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 90°C. После того как смесь концентрировали при пониженном

давлении, остаток очищали с помощью ВЭЖХ (С18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (система бикарбоната аммония 10 мМ)). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (194 мг).

[000349] MS: $[M+H]^+$ 204,0.

F) 2-Хлор-6-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)пиридин

[000350] Сначала к раствору 2,6-дихлор-4-(трифторметил)пиридина (10 г) в ДМФА (150 мл) добавляли 4-(фторфенил)бороновую кислоту (6,8 г), карбонат калия (19,2 г), воду (50 мл), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (3,25 г) и три-о-трифосфин (1,41 г) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. К смеси добавляли воду при комнатной температуре, затем смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (гексан) с получением указанного в заголовке соединения (10,6 г).

[000351] MS: $[M+H]^+$ 276,3.

G) 3-[(1-Этил-1H-пирозол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он

[000352] Смесь 2-хлор-6-(4-фторфенил)-4-(трифторметил)пиридина (27,1 мг), 3-[(1-этил-1H-пирозол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она (20 мг), карбоната цезия (96 мг), ксанфоса (11,4 мг), $Pd_2(dba)_3$ (9,01 мг) и толуола (0,5 мл) перемешивали в течение трех часов при 100°C в атмосфере аргона. После концентрирования смеси остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,1 мг).

[000353] 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,33 (3H, т, J = 7,3 Гц), 3,57-3,66 (2H, м), 4,02-4,12 (2H, м), 6,40 (1H, т, J = 7,0 Гц), 7,30-7,43 (4H, м), 7,57 (1H, с), 8,02 (1H, дд, J = 7,0, 2,1 Гц), 8,18 (1H, с), 8,27-8,34 (2H, м), 8,42 (1H, с).

Пример 3

3-[(1-Этил-1H-пирозол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(2,2,2-трифторэтокси)-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил

A) 4-(Бензилокси)-2,6-дихлорпиридин-3-карбонитрил

[000354] Бензиловый спирт (79 мг) добавляли к раствору гидроксида натрия (содержание 60%, 31,7 мг) в ДМФА (1 мл) при температуре 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут при температуре 0°C. К смеси добавляли раствор 2,4,6-трихлорпиридин-3-карбонитрила (137 мг) в ДМФА (1 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение четырех

часов при 0°C. К смеси добавляли воду при 0°C, затем смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (62,4 мг).

[000355] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 5,29 (2H, c), 6,95 (1H, c), 7,37-7,46 (5H, m).

В) 4-(Бензилокси)-2-хлор-6-(4-фторфенил)пиридин-3-карбонитрил

[000356] После перемешивания смеси 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридин-3-карбонитрила (1,56 г), (4-фторфенил)бороновой кислоты (0,938 г), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,204 г), карбоната цезия (3,28 г), ТГФ (20 мл) и воды (20 мл) в течение трех часов при 80°C в атмосфере азота, реакционный раствор концентрировали. К полученному остатку добавляли воду при комнатной температуре, затем смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г).

[000357] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,0.

С) 4'-(Бензилокси)-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(фторфенил)-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил

[000358] Смесь 4-(бензилокси)-2-хлор-6-(4-фторфенил)пиридин-3-карбонитрила (60,8 мг), 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она (36,5 мг), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (16,4 мг), ксанфоса (20,8 мг), карбоната цезия (175 мг) и толуола (1,5 мл) перемешивали в течение часа при 100°C в герметично закрытой трубке в атмосфере аргона. Смесь дополнительно подвергали воздействию микроволнового излучения в течение одного часа при температуре 100°C. К смеси добавляли воду при комнатной температуре, затем смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (34,3 мг).

[000359] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 506,2.

Д) 3-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-гидрокси-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил

[000360] Смесь 4'-(бензилокси)-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(фторфенил)-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила (34,3 мг), 10% палладия на угле (2,89 мг),

ТГФ (1 мл) и метанола (0,5 мл) перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре в атмосфере водорода при нормальном давлении. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (26,4 г).

[000361] MS: $[M+H]^+$ 416,1.

Е) 3-[(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(2,2,2-трифторэтокси)-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил

[000362] Сначала к смеси 3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-(трифторметил)-4'-гидрокси-2-оксо-2Н-[1,2'-пиридин]-3'-карбонитрила (26,4 мг), карбоната калия (17,6 мг) и ДМФА (1 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (27,4 мг) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 80°C. К смеси добавляли воду при комнатной температуре, затем смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ (С18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (система 10 мМ бикарбоната аммония)). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9,3 мг).

[000363] ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,33 (3Н, т, J = 7,3 Гц), 3,60 (2Н, с), 4,05 (2Н, кв., J = 7,3 Гц), 5,37 (2Н, кв., J = 8,7 Гц), 6,39 (1Н, т, J = 6,8 Гц), 7,29-7,32 (1Н, м), 7,36-7,47 (3Н, м), 7,55-7,58 (1Н, м), 7,75 (1Н, дд, J = 6,9, 2,0 Гц), 8,09-8,13 (1Н, м), 8,24-8,32 (2Н, м).

Пример 7

3-[(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-он

А) 3-[(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3',6'-дифтор-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-он

[000364] Сначала 3-((1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил)пиридин-2(1Н)-он (657 мг) добавляли к раствору 2,3,6-трифтор-4-(трифторметил)пиридин (500 мг) в N,N-диметилацетамиде (5 мл). К смеси порциями добавляли гидрид натрия (содержание 60%, 90 мг), поддерживая температуру -20°C или ниже; полученную смесь нагревали до 0°C и перемешивали в течение часа при температуре 0°C. После добавления к смеси насыщенного водного раствора хлорида аммония ее разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным

солевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (373 мг).

[000365] MS: $[M+H]^+$ 385,1.

В) 3-[(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-он

[000366] Смесь 3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3',6'-дифтор-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она (100 мг), (2R)-2-метилморфолина гидрохлорида (39,4 мг), карбоната цезия (93 мг) и ДМСО (1 мл) перемешивали в течение часа при температуре 100°C. Смесь добавляли к воде и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным солевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) его дополнительно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (119 мг).

[000367] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,24-1,28 (3H, м), 1,47 (3H, т, $J = 7,3$ Гц), 2,64 (1H, дд, $J = 12,4, 10,5$ Гц), 3,00 (1H, тд, $J = 12,3, 3,6$ Гц), 3,56-3,79 (4H, м), 3,88-4,07 (3H, м), 4,09-4,17 (2H, м), 6,22 (1H, т, $J = 7,0$ Гц), 6,82 (1H, д, $J = 3,0$ Гц), 7,17-7,24 (1H, м), 7,27-7,41 (3H, м).

Пример 9

3-[(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}тиридин-2(1H)-он

А) 5-Бром-2-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензол

[000368] Смесь 2-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (4,90 г), NBS (5,01 г), TFA (20 мл) и концентрированной серной кислоты (30 мл) перемешивали в течение ночи при температуре 60°C. После добавления смеси к ледяной воде смесь добавляли к воде и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,50 г).

[000369] ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (1H, дд, $J = 5,3, 2,3$ Гц), 8,70 (1H, дд, $J = 6,4, 2,3$ Гц).

В) (2R)-4-[4-Фтор-3-нитро-5-(трифторметил)фенил]-2-метилморфолин

[000370] Смесь 5-бром-2-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (1,00 г), (2R)-2-гидрохлорида метилморфолина (0,717 г), Pd2(dba)3 (0,318 г), трет-бутоксид натрия (1,67 г), XPhos (0,331 г) и толуола (13 мл) перемешивали в течение двух часов при температуре 110°C в условиях воздействия микроволнового излучения. После того как смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и насыщенным соевым раствором, ее сушили безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг).

[000371] MS: [M+H]⁺ 309,1.

C) 2-Фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)анилин

[000372] Смесь (2R)-4-[4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)фенил]-2-метилморфолина (1,85 г), 10% палладия на угле (0,319 г) и EtOH (60 мл) перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре в атмосфере водорода при нормальном давлении. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г).

[000373] MS: [M+H]⁺ 279,2.

D) (2R)-4-[4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)фенил]-2-метилморфолин

[000374] Концентрированную серную кислоту (15 мл) и воду (15 мл) добавляли к смеси 2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)анилина (3,1 г) и воды (50 мл). В смесь по каплям добавляли водный (10 мл) раствор нитрита натрия (1,32 г) при 0°C. После перемешивания смеси в течение одного часа при 0°C в смесь по каплям при 0°C добавляли водный (10 мл) раствор иодида калия (6,36 г).

[000375] Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки насыщенным водным раствором сульфита натрия его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,37 г).

[000376] MS: [M+H]⁺ 390,0.

E) 3-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}пиридин-2(1H)-он

[000377] Смесь 3[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она (102 мг), (2R)-4-[4-фтор-3-иод-4-(трифторметил)фенил]-2-метилморфолина (292 мг), иодида меди(I) (28,6 мг), хинолин-8-ола (21,8 мг), карбоната цезия (326 мг) и ДМСО (4 мл)

нагревали в течение трех часов при 120 °С под микроволновым излучением. К смеси добавляли этилацетат и воду и после отделения органического слоя его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,5 мг).

[000378]

[000379] ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,25 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,47 (3H, т, J = 7,3 Гц), 2,53 (1H, дд, J = 11,5, 10,4 Гц), 2,88 (1H, тд, J = 11,7, 3,8 Гц), 3,31-3,44 (2H, м), 3,67-3,82 (4H, м), 3,97-4,06 (1H, м), 4,13 (2H, кв., J = 7,2 Гц), 6,20 (1H, т, J = 7,0 Гц), 7,01 (1H, дд, J = 5,7, 3,0 Гц), 7,09-7,17 (2H, м), 7,21 (1H, дт, J = 6,8, 0,9 Гц), 7,34 (1H, с), 7,39 (1H, с).

Пример 20

1-{3-Циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]тиридин-2(1H)-он

А) Этил 1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

[000380] Смесь карбоната калия (197 г), этил 1H-пиразол-4-карбоксилата (100 г), этил йодида (122 г) и ДМФ (200 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь добавляли к воде при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (121 г).

[000381] ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,26 (3H, т, J = 7,2 Гц), 1,37 (3H, т, J = 7,2 Гц), 4,12-4,27 (4H, м), 7,84 (1H, с), 8,33 (1H, с).

В) (1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метанол

[000382] Смесь этил 1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (48,0 г) и ТГФ (100 мл) капали в смесь алюмогидрида лития (16,3 г) и ТГФ (400 мл) при температуре 0-10°C, и смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После разбавления смеси с помощью ТГФ (150 мл) и охлаждения до 0°C добавляли декагидрат сульфата натрия (110 г) при температуре 0-10 °С и перемешивали в течение часа при комнатной температуре. Нерастворимое вещество отфильтровывали, и фильтрат отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (29,9 г).

[000383] ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,33 (3H, т, J = 7,3 Гц), 4,07 (2H, кв., J = 7,2 Гц), 4,32 (2H, д, J = 5,3 Гц), 4,77 (1H, т, J = 5,5 Гц), 7,32 (1H, с), 7,59 (1H, с).

С) Гидрохлорид 4-(хлорметил)-1-этил-1H-пиразола

[000384] Тионилхлорид (4,39 г) добавляли к смеси (1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метанола (2,33 г) и ацетонитрила (20 мл) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в течение ночи при той же температуре. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,23 г).

[000385] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,34 (3H, т, J = 7,2 Гц), 4,10 (2H, кв., J = 7,4 Гц), 4,69 (2H, с), 7,50 (1H, с), 7,85 (1H, с), 12,32 (1H, м).

D) 3-[(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2-метоксипиридин

[000386] Смесь гидрохлорида 4-(хлорметил)-1-этил-1Н-пиразола (2,87 г), карбоната цезия (20,7 г), PdCl₂(dppf) (2,32 г), (2-метоксипиридин-3-ил)борной кислоты (3,15 г), ДМЭ (25 мл) и воды (2,5 мл) перемешивали в течение часа при температуре 110°C в атмосфере аргона. Смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным солевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,88 г).

[000387] MS: [M+H]⁺ 218,0.

E) 3-[(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-пиридин-2(1Н)-он

[000388] Гидрохлорид пиридина (1,61 г) добавляли к раствору 3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-2-метоксипиридина в ДМФА (3 мл). Смесь перемешивали в течение 16 часов при 90°C. После того как смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали с помощью ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (система бикарбоната аммония 10 mM)). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (194 мг).

[000389] MS: [M+H]⁺ 204,0.

F) 2-Бром-1-фтор-4-иодбензол

[000390] Водный (20 мл) раствор нитрита натрия (2,00 г) медленно добавляли к смеси 3-бром-4-фторанилина (5 г) и концентрированной соляной кислоты (16,5 мл) при температуре 0°C. После перемешивания смеси в течение 30 минут при 0°C добавляли водный (20 мл) раствор иодида калия (13,1 г) при температуре 0°C и перемешивали в течение трех часов при комнатной температуре. К смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя его промывали насыщенным солевым раствором, сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,90 г).

[000391] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,21 (1H, т, $J = 8,8$ Гц), 7,77 (1H, ддд, $J = 8,7, 4,7, 2,1$ Гц), 8,02-8,13 (1H, м).

G) (2R)-4-(3-Бром-4-фторфенил)-2-метилморфолин

[000392] Смесь 2-бром-1-фтор-4-иодбензола (1 г), гидрохлорида (2R)-2-метилморфолина (0,457 г), ацетата палладия(II) (0,0750 г), BINAP (0,207 г), карбонат ацеция (3,25 г) и толуола (30 мл) перемешивали в течение одного часа при температуре 120°C. Смесь фильтровали посредством Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,56 г).

[000393] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 274,1.

H) (2R)-4-(3-Циклопропил-4-фторфенил)-2-метилморфолин

[000394] $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (84 мг) добавляли к смеси (2R)-4-(3-бром-4-фторфенил)-2-метилморфолина (250 мг), циклопропилбороновой кислоты (157 мг), SPhos (74,9 мг), карбоната натрия (193 мг) и DME (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение часа при температуре 120°C в герметично закрытой трубке в атмосфере аргона. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (177 мг).

[000395] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 236,2.

I) (2R)-4-[3-Циклопропил-4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-метилморфолин

[000396] Смесь (2R)-4-(3-циклопропил-4-фторфенил)-2-метилморфолина (343 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-диоксаборолана (407 мг), ди- μ -метоксобис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) (19,3 мг), dbbpy (15,7 мг) и 2-метокси-2-метилпропана (3 мл) нагревали в течение одного часа при температуре 80 °C при воздействии микроволнового излучения. Смесь фильтровали посредством Celite®, и фильтрат отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (527 мг).

[000397] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,3.

J) 1-{3-Циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-он

[000398] Смесь (2R)-4-[3-циклопропил-4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-метилморфолина (711 мг), 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она (200 мг), ацетата меди(II) (357 мг), пиридина (311 мг) и ацетонитрила (10 мл) перемешивали в течение 12 часов при температуре 40°C и затем в течение 10 часов при температуре 60°C. Затем к смеси добавляли (2R)-4-[3-циклопропил-4-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил]-2-метилморфолин (527 мг)

и смесь перемешивали в течение 13 часов при температуре 60°C. Смесь фильтровали посредством Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток кристаллизовали из смеси этилацетат/гексан с получением указанного в заголовке соединения (131 мг).

[000399] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,75-0,88 (2H, м), 0,92-1,03 (2H, м), 1,12 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,33 (3H, т, J = 7,3 Гц), 1,98-2,07 (1H, м), 2,26 (1H, т, J = 11,3 Гц), 2,53-2,64 (1H, м), 3,47 (1H, ушир. д, J = 11,3 Гц), 3,52-3,63 (5H, м), 3,87 (1H, дд, J = 11,3, 2,3 Гц), 4,06 (2H, кв., J = 7,4 Гц), 6,24 (1H, т, J = 6,8 Гц), 6,54 (1H, дд, J = 5,8, 2,8 Гц), 6,74 (1H, дд, J = 6,0, 3,0 Гц), 7,22-7,29 (2H, м), 7,47 (1H, дд, J = 6,8, 1,9 Гц), 7,54 (1H, с).

Пример 23

1-{3-Бром-2-фтор-5-[(оксан-4-ил)окси]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-он

А) 4-(3-Бром-4-фторфеноксид)тетрагидро-2H-пиран

[000400] После того, как этилазодикарбоксилат (5,74 мл) капали в смесь тетрагидро-2H-пиран-4-ола (1,07 г), 4-фтор-3-(трифторметил)фенола (2 г), трифенилфосфина (3,30 г) и ТГФ (20 мл) при комнатной температуре смесь перемешивали в течение ночи. После того как смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г).

[000401] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,55 (2H, дтд, J = 13,3, 9,0, 4,1 Гц), 1,89-1,97 (2H, м), 3,46 (2H, ддд, J = 11,9, 9,4, 2,8 Гц), 3,83 (2H, дт, J = 11,7, 4,5 Гц), 4,57 (1H, тт, J = 8,6, 4,2 Гц), 6,99-7,06 (1H, м), 7,23-7,38 (2H, м).

В) *1-{3-бром-2-фтор-5-[(оксан-4-ил)окси]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-он*

[000402] К дегазированному раствору 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (9,64 мг) в ТГФ (2 мл) добавляли ди-μ-метоксобис(1,5-циклооктадиен)диридий(I) (185 мг) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Затем к смеси добавляли dbbr (7,8 мг) при комнатной температуре в атмосфере аргона. К смеси при комнатной температуре в атмосфере аргона добавляли смесь 4-(3-бром-4-фторфеноксид)тетрагидро-2H-пирана (200 мг) и ТГФ (1 мл) и смесь перемешивали в течение трех часов при температуре 40°C в атмосфере аргона. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь полученного остатка (292 мг), 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она (59,2 мг), ацетата меди(II) (79 мг), пиридина (0,047 мл) и

ацетонитрила (3 мл) перемешивали в течение 12 часов при температуре 80°C. После того как смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,60 мг).

[000403] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,33 (3H, т, J = 7,3 Гц), 1,50-1,62 (2H, м), 1,89-1,98 (2H, м), 3,38-3,56 (4H, м), 3,84 (2H, дт, J = 11,6, 4,2 Гц), 4,02-4,10 (2H, м), 4,64 (1H, дт, J = 8,8, 4,6 Гц), 6,28 (1H, т, J = 6,8 Гц), 7,15-7,32 (3H, м), 7,46 (1H, дд, J = 5,3, 3,0 Гц), 7,52-7,56 (2H, м).

Пример 27

3-[(1-Этил-1H-пирозол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(пропан-2-ил)фенил}тиридин-2(1H)-он

А) 2-Фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенол

[000404] Смесь 5-бром-2-фторфенола (5,00 г), гидрохлорида (2R)-2-метилморфолина (5,40 г), ацетата палладия(II) (0,588 г), BINAP (1,63 г), трет-бутоксид натрия (10,1 г) и толуола (250 мл) перемешивали в течение четырех часов при температуре 120°C в атмосфере азота. Смесь фильтровали посредством Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г).

[000405] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 212,1

В) 2-Фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил трифторметансульфонат

[000406] Раствор ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (1,12 мл) в толуоле (4 мл) добавляли по каплям в смесь 2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенола (1,08 г) и пиридина. (8 мл) при 0°C в течение 5 минут. После нагревания смеси до комнатной температуры и перемешивания в течение ночи при той же температуре ее концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,30 г).

[000407] MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,0.

С) (2R)-4-[4-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)фенил]-2-метилморфолин

[000408] Смесь 2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенилтрифторметансульфоната (1,00 г), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксабролана (0,979 г), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,238 г), карбоната натрия (0,617 г), DME (10 мл) и воды (3 мл) перемешивали в течение 12 часов при температуре 120°C в атмосфере

азота. К смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,145 г).

[000409] MS: $[M+H]^+$ 236,1.

D) (2R)-4-[4-фтор-3-(пропан-2-ил)фенил]-2-метилморфолин

[000410] Смесь (2R)-4-[4-фтор-3-(проп-1-ен-2-ил)фенил]-2-метилморфолина (145 мг), 10% палладия на угле (30 мг) и EtOH (8 мл) перемешивали в течение четырех часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (144 мг).

[000411] MS: $[M+H]^+$ 238,2.

E) 3-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(пропан-2-ил)фенил}пиридин-2(1H)-он

[000412] Смесь (2R)-4-[4-фтор-3-(пропан-2-ил)фенил]-2-метилморфолина (144 мг), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (169 мг), ди- μ -метоксобис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) (8,04 мг), dbbpy (6,51 мг) и 2-метокси-2-метилпропана (2 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения в течение одного часа при температуре 80°C. Смесь фильтровали посредством Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку (раствор А) добавляли ацетонитрил (2 мл). Смесь раствора А (1 мл), 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-она (62,0 мг), ацетата меди(II) (111 мг) и пиридина (97,0 мг) перемешивали в течение 12 часов при 60°C. Затем к смеси добавляли раствор А (1 мл) и перемешивали еще 12 часов при температуре 60°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) его дополнительно очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (19,0 мг).

[000413] ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,22-1,25 (3H, м), 1,28 (6H, д, $J = 7,0$ Гц), 1,47 (3H, т, $J = 7,3$ Гц), 2,48 (1H, т, $J = 10,9$ Гц), 2,78-2,86 (1H, м), 3,21-3,39, (3H, м), 3,69-3,81 (4H, м), 3,95-4,03 (1H, м), 4,13 (2H, кв., $J = 7,3$ Гц), 6,16 (1H, т, $J = 6,8$ Гц), 6,66 (1H, дд, $J = 5,6, 2,9$ Гц), 6,85 (1H, дд, $J = 5,3, 2,9$ Гц), 7,17 (2H, ушир. т, $J = 8,1$ Гц), 7,35 (1H, с), 7,40 (1H, с).

Пример 31

1-{3-Циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-он

А) 3-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фтор-2-метоксипиридин

[000414] Раствор метоксида натрия/метанола (содержание 28%, 3,2 г) добавляли к смеси 2,6-дифтор-3-иодпиридина (4,0 г) и метанола (40 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан) с получением смеси 6-фтор-3-иод-2-метоксипиридина и 2-фтор-3-иод-6-метоксипиридина (4,0 г). Смесь полученной смеси (4,0 г): 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (6,0 г), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (0,65 г), ацетата калия (4,65 г) и DME (80 мл) перемешивали в течение 36 часов при температуре 100°C. Смесь фильтровали посредством Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 6-фтор-2-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина и 2-фтор-6-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина. Смесь полученной смеси, гидрохлорида 4-(хлорметил)-1-этил-1H-пиразолхлорида (4,3 г), PdCl₂(dppf)•CH₂Cl₂ (1,3 г), карбоната цезия (25,7 г), ДМЭ (70 мл) и воды (15 мл) перемешивали в течение четырех часов при температуре 90°C в атмосфере азота. К смеси добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением смеси указанного в заголовке соединения и 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-фтор-6-метоксипиридина (2,3 г).

[000415] MS: [M+H]⁺ 236,1.

В) 3-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-он

[000416] Смесь смеси 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фтор-2-метоксипиридина и 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-2-фтор-6-метоксипиридина, полученный на стадии А (1,0 г), триметилсилилхлорида (2,31 г), иодида натрия (0,64 г) и ацетонитрила (15 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения в течение четырех часов при температуре 180°C. К смеси добавляли воду, затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением смеси указанного в заголовке соединения и 5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-она (0,25 г).

[000417] MS: $[M+H]^+$ 222,1.

C) (2R)-4-(3-Хлорфенил)-2-метилморфолин

[000418] Смесь 1-хлор-3-иодбензола (5 г), гидрохлорида (2R)-2-метилморфолина (3,2 г), ацетата палладия(II) (0,47 г), BINAP (1,3 г), трет-бутоксид натрия (8,1 г) и толуола (250 мл) перемешивали в течение четырех часов при температуре 120°C в атмосфере азота. Смесь фильтровали посредством целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г).

[000419] MS: $[M+H]^+$ 212,1.

D) (2R)-4-(3-Циклопропилфенил)-2-метилморфолин

[000420] Смесь (2R)-4-(3-хлорфенил)-2-метилморфолина (1,80 г), циклопропилбороновой кислоты (2,19 г), ацетата палладия(II) (0,19 г), раствора трициклогексилфосфина/толуола (содержание 20%, 2,98 г), трикалия фосфата (8,1 г), толуола (75 мл) и воды (15 мл) перемешивали в течение 12 часов при температуре 120°C в атмосфере азота. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) его дополнительно очищали с помощью ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (система бикарбоната аммония, 10 mM)). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,83 г).

[000421] MS: $[M+H]^+$ 218,2.

E) 1-{3-Циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-он

[000422] Смесь (2R)-4-(3-циклопропилфенил)-2-метилморфолина (0,83 г), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-диоксаборолана (1,07 г), ди- μ -метоксобис(1,5-циклооктадиен)диридия(I) (50,6 мг), dbbpy (41,0 мг) и 2-метокси-2-метилпропана (12 мл) нагревали в течение одного часа при температуре 80°C при воздействии микроволнового излучения. Далее к смеси добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (0,5 г), ди- μ -метоксобис(1,5-циклооктадиен)диридий(I) (50,6 мг) и dbbpy (41,0 мг) и перемешивали в течение 12 часов при температуре 40°C в атмосфере азота. Смесь фильтровали посредством Celite®, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К смеси полученного остатка добавляли ацетат меди (II) (0,52 г), смеси 3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-она и 5-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-она (0,21 г), пиридина (0,31 мл) и ацетонитрила (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение 48 часов при

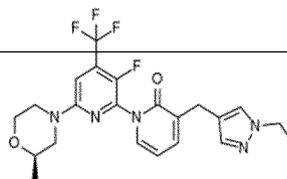
температуре 40°C ее перемешивали в течение 72 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка с помощью хроматографии на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) его очищали посредством ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (система, содержащая 0,1% ТФУ)). Полученную фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг).

[000423] ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,70-0,73 (2H, м), 0,92-0,98 (2H, м), 1,23 (3H, д, $J = 6,24$ Гц), 1,47 (3H, т, $J = 7,2$ Гц), 1,84-1,93 (1H, м), 2,52 (1H, т, $J = 10,9$ Гц), 2,86 (1H, тд, $J = 11,9, 3,4$ Гц), 3,42 (2H, ушир. т, $J = 12,8$ Гц), 3,66 (2H, с), 3,68-3,80 (2H, м), 3,93-4,03 (1H, м), 4,08-4,18 (2H, м), 5,82 (1H, дд, $J = 7,7, 4,3$ Гц), 6,42-6,45 (1H, м), 6,53 (1H, т, $J = 2,1$ Гц), 6,70-6,73 (1H, м), 7,18 (1H, дд, $J = 8,5, 7,7$ Гц), 7,35 (1H, с), 7,39 (1H, с).

[000424] Соединения примеров показаны в таблице 1. В таблице 1 MS представляет фактические измерения. Соединения таблицы 1 получали в соответствии со способами, описанными в приведенных выше примерах, или аналогичными способами.

Таблица 1

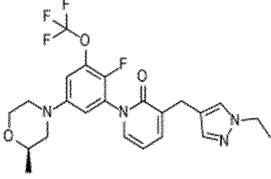
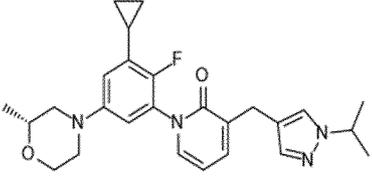
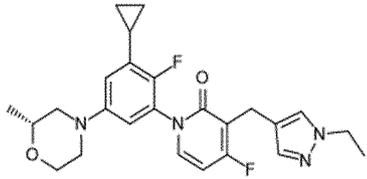
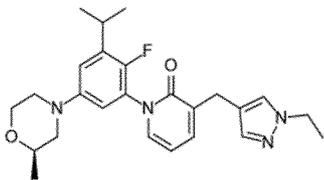
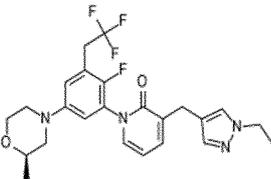
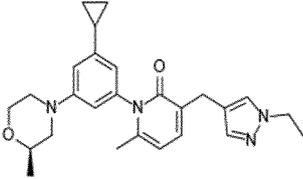
Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	Структура	Соль	MS
1	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он			443,2
2	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил			468,2
3	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(2,2,2-трифторэтокси)-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил			498,1
4	4'-(2,2-дифторэтокси)-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил			480,1
5	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил			482,1
6	4'-(дифторметил)-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил			450,2
7	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-(дифторметил)-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрил			466,2

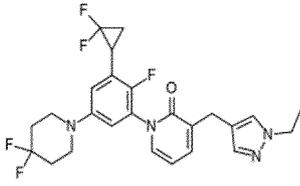
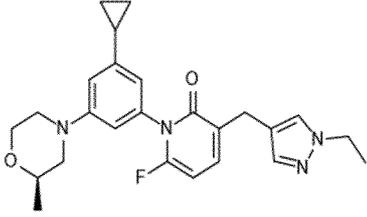
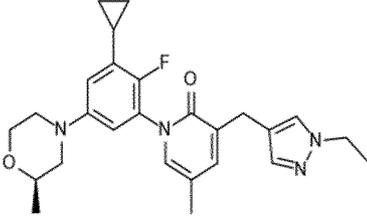
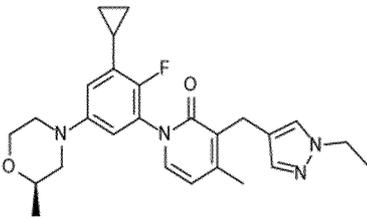


Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	Структура	Соль	MS
	ил)метил]-3'-фтор-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он			
8	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5'-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он			462,2
9	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}пиридин-2(1H)-он			465,2
10	6'-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он			502,2
11	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он			479,9
12	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-5-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он			480,2

Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	Структура	Соль	MS
13	6'-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он (оптические изомеры)			501,9
14	6'-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он (оптические изомеры)			501,9
15	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-6'-[(оксан-4-ил)окси]-4'-(трифторметил)-2H-[1,2'-бипиридин]-2-он			467,1
16	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-[4-{[(1-фторциклобутил)метил]амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиридин-2(1H)-он			451,1
17	1-[4-{[(3,3-дифторциклобутил)метил]амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-он			469,0

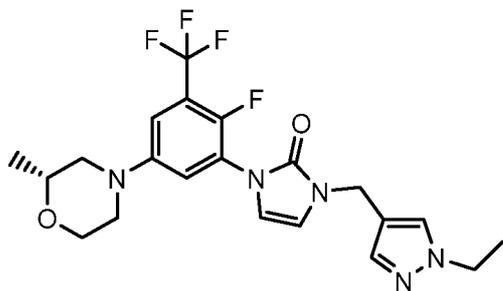
Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	Структура	Соль	MS
18	1-[4-{{(3,3-дифторциклобутил)метил}}(метил)амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3-{{(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил}}пиридин-2(1H)-он			483,1
19	3-{{(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил}}-1-[4-{{(1-фторциклобутил)метил}}(метил)амино}-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиридин-2(1H)-он			465,1
20	1-{{3-циклопропил-2-фтор-5-((2R)-2-метилморфолин-4-ил)фенил}}-3-{{(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил}}пиридин-2(1H)-он			437,3
21	1-{{3-циклопропил-5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-фторфенил}}-3-{{(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил}}пиридин-2(1H)-он			451,2
22	1-{{3-циклопропил-2-фтор-5-((оксан-4-ил)окси)фенил}}-3-{{(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил}}пиридин-2(1H)-он			438,3
23	1-{{3-бром-2-фтор-5-((оксан-4-ил)окси)фенил}}-3-{{(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил}}пиридин-2(1H)-он			476,2

Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	Структура	Соль	MS
24	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметокси)фенил} пиридин-2(1H)-он			481,3
25	1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-{[1-(пропан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил]метил} пиридин-2(1H)-он			451,3
26	1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-фторпиридин-2(1H)-он			455,2
27	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(пропан-2-ил)фенил} пиридин-2(1H)-он			439,3
28	3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(2,2,2-трифторэтил)фенил} пиридин-2(1H)-он			479,3
29	1-{3-циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-метилпиридин-2(1H)-он			433,3

Пример №	Название по номенклатуре IUPAC	Структура	Соль	MS
30	1-[3-(2,2-дифторциклопропил)-5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-фторфенил]-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1H)-он			492,5
31	1-{3-циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1H)-он			436,5
32	1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-5-метилпиридин-2(1H)-он			451,3
33	1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-4-метилпиридин-2(1H)-он			451,3

Ссылочный пример 1

1-[(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он



А) (2R)-4-[4-Фтор-3-нитро-5-(трифторметил)фенил]-2-метилморфолин

[000425] Смесь 5-бром-2-фтор-1-нитро-3-(трифторметил)бензола (5,00 г), гидрохлорида (2R)-2-метилморфолина (2,39 г), BINAP (1,08 г), ацетата палладия(II) (0,390 г), карбоната цезия (17,0 г) и толуола (40 мл) перемешивали в течение 16 часов при температуре 100°C в атмосфере азота. Нерастворимое вещество отфильтровывали с помощью Celite®, и фильтрат отгоняли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,85 г).

[000426] MS: [M+H]⁺ 309,2.

В) 2-Фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)анилин

[000427] Смесь (2R)-4-[4-фтор-3-нитро-5-(трифторметил)фенил]-2-метилморфолина (1,85 г), 10% палладия на угле (0,319 г) и EtOH (60 мл) перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре в атмосфере водорода при нормальном давлении. Катализатор отфильтровывали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г).

[000428] MS: [M+H]⁺ 279,2.

С) N-(2,2-Диметоксиэтил)-N'-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}мочевина

[000429] К смеси 2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)анилина (1,07 г) и ТГФ (30 мл) добавляли бис(трихлорметил)карбонат (0,571 г) при 0°C, и смесь перемешивали в течение четырех часов при комнатной температуре. Затем к смеси добавляли 2,2-диметоксиэтанамин (0,404 г) и ТЭА (0,389 г) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду, затем смесь экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г).

[000430] MS: $[M+H]^+$ 410,1.

D) 1-{2-Фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он

[000431] К смеси N-(2,2-диметоксиэтил)-N'-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил} мочевины (1,25 г), CH₃CN (20 мл) и воды (мл) добавляли ТФУ (15,4 г). После перемешивания смеси в течение трех часов при температуре 60°C реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (722 мг).

[000432] MS: $[M+H]^+$ 346,2.

E) Этил 1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилат

[000433] Смесь карбоната калия (197 г), этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (100 г), этилиодида (122 г) и ДМФА (250 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь добавляли к воде при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным раствором соли его сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (121 г).

[000434] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,26 (3H, т, J = 7,2 Гц), 1,37 (3H, т, J = 7,2 Гц), 4,19 (4H, м), 7,84 (1H, с), 8,33 (1H, с).

F) (1-Этил-1H-пиразол-4-ил)метанол

[000435] К смеси алюмогидрида лития (16,3 г) и ТГФ (400 мл) добавляли смесь этил 1-этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (48,0 г) и ТГФ (100 мл) при температуре 0-10°C, и смесь перемешивали в течение четырех часов при комнатной температуре. После разбавления смеси ТГФ (150 мл) и охлаждения до 0 °C добавляли декагидрат сульфата натрия (110 г) при температуре 0-10 °C и перемешивали в течение часа при комнатной температуре. Примеси отфильтровывали, и фильтрат отгоняли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (29,9 г).

[000436] ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,33 (3H, т, J = 7,3 Гц), 4,07 (2H, кв., J = 7,2 Гц), 4,32 (2H, д, J = 5,3 Гц), 4,77 (1H, т, J = 5,5 Гц), 7,32 (1H, с), 7,59 (1H, с).

G) 4-(Хлорметил)-1-этил-1H-пиразол гидрохлорид

[000437] К смеси (1-этил-1H-пиразол-4-ил)метанола (2,33 г) и CH₃CN (20 мл) добавляли тионилхлорид (4,39 г) при комнатной температуре, и смесь перемешивали в

течение ночи при той же температуре. Смесь концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (3,23 г).

[000438] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,34 (3H, т, J = 7,2 Гц), 4,10 (2H, кв., J = 7,4 Гц), 4,69 (2H, с), 7,50 (1H, с), 7,85 (1H, с), 12,32 (1H, ушир.с).

H) 1-[(1-этил-1H-пиразол-4-ил)метил]-3-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он

[000439] Сначала к смеси гидроксида натрия (содержание 60%, 29,0 мг) и ДМФА (3 мл) добавляли 1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (100 мг) при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение 30 минут при комнатной температуре добавляли смесь гидрохлорида 4-(хлорметил)-1-этил-1H-пиразола (79 мг) и ДМФА (2 мл) и иодида натрия (43,4 мг) и перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. После отделения органического слоя и его промывки водой и насыщенным соевым раствором его сушили безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (NH, этилацетат/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг).

[000440] ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 1,14 (3H, д, J = 6,0 Гц), 1,34 (3H, т, J = 7,2 Гц), 2,27-2,47 (1H, м), 2,63-2,74 (1H, м), 3,52-3,73 (4H, м), 3,86-3,95 (1H, м), 4,09 (2H, кв., J = 7,3 Гц), 4,61 (2H, с), 6,74-6,79 (2H, м), 7,19 (1H, дд, J = 4,9, 3,4 Гц), 7,34 (1H, дд, J = 6,0, 3,0 Гц), 7,43 (1H, с), 7,73 (1H, с).

Пример исследования 1

Определение степени ингибирования количества IP1 в 30 мкМ соединения ссылочного примера 1 в клетках CHO, экспрессирующих GPR139

[000441] Изменения количества IP1 в клетках CHO, экспрессирующих GPR139, определяли для оценки активности соединения с помощью GPR139. GPR139 представляет собой Gq-связанный рецептор, который изменяет внутриклеточный кальций (Liu C et al., Mol Pharmacol. 2015 Nov;88(5):911-25), поэтому количество IP1, который является стабильным метаболитом вторичного мессенджера IP3, изменяется благодаря регуляции активности GPR139. GPR139 рассматривается как структурно активный при рекомбинантной экспрессии в клетках млекопитающих, поэтому ожидается, что соединение, имеющее действие обратного агониста рецептора GPR139, уменьшит количество продукции IP1.

[000442] Измерение IP₁ проводили с применением набора для анализа IP-ONE HTFR (cis-bio) и клеток CHO-TREx (Life Technologies), стабильно трансфицированных GPR139. Клетки CHO-TREx экспрессировали GPR139 человека с элементом, индуцирующим тетрациклин. Клетки культивировали в среде, содержащей F12K и 10% ФБС без тетрациклина, и индуцировали экспрессию GPR139 человека в течение 17 часов при температуре 37° и 5% CO₂ в присутствии 2 мкг/мл доксициклина. (Clontech, 631311) в питательной среде за день до проведения исследования. В день проведения исследования после промывки клеток 10 мл ФБС, клетки отделяли с помощью TrypLE Express (Life Technologies) и центрифугировали при скорости 1000 об/мин с образованием осадка, и затем готовили клеточную суспензию с использованием стимулирующего буфера (cis-bio, включенный в набор для анализа IP-ONE HTRF).

[000443] Соединение разбавляли стимулирующим буфером и добавляли 4 мкл в 384-луночный аналитический планшет белого цвета (Greiner). Клеточную суспензию добавляли таким образом, чтобы в лунке находилось 2000 клеток, и аналитический планшет оставляли отстаиваться в течение 40 минут при температуре 37°C. Смешивали равные количества растворов IP₁-d2 и Ab-Cp (оба доступны от cis-bio, включены в набор для анализа IP-ONE HTRF), подготовленных с буфером для лизиса (cis-bio, включен в набор для анализа IP-ONE HTRF), добавляли 4 мкл в аналитический планшет и оставляли отстаиваться в течение одного часа при комнатной температуре. После осуществляемого на двух длинах волн измерения интенсивности флуоресценции с настройкой параметров считывания планшета-ридера Envision (PerkinElmer) для гомогенного флуоресцентного анализа с временным разрешением (HTRF) вычисляли значение Соотношения = {(Сигнал 665 нм)/(Сигнал 615 нм)}×10000. Когда носитель устанавливали на 0%, а значение, при котором концентрация IP₁ составляет 0, устанавливали на 100%, степень ингибирования количества IP₁ в 30 мкМ соединения ссылочного примера 1 составляла 84%.

[000444] Соединение ссылочного примера 1 ингибировало количество IP₁, который является стабильным метаболитом вторичного мессенджера IP₃ передачи сигнала ниже по каскаду в GPR139, в клетках CHO, экспрессирующих GPR139. То есть соединение ссылочного примера 1 демонстрирует действие обратного агониста рецептора GPR139.

Пример исследования 2

Определение степени ингибирования количества IP₁ в клетках CHO, экспрессирующих GPR139 (исследование обратного агониста)

[000445] Активности соединений примеров 20-33 выражали в виде относительных значений в таблице 2 путем определения степени ингибирования количества IP₁ методом

аналогичным применяемому в примере исследования 1, а также определения степени ингибирования количества IP₁ соединения ссылочного примера 1 в примере исследования 1 как 100%.

Таблица 2

Пример №	Степень ингибирования IP₁ при концентрации 30 мкМ
20	96%
21	96%
22	98%
23	100%
24	98%
25	95%
26	97%
27	96%
28	100%
29	102%
30	97%
31	100%
32	99%
33	96%

[000446] Как показано в таблице 2 соединение по настоящему изобретению ингибирует количество IP₁, который является стабильным метаболитом вторичного мессенджера IP₃ ниже по ходу передачи сигнала в GPR139 в клетках CHO, экспрессирующих GPR139. То есть соединение по настоящему изобретению обладает действием антагониста рецептора GPR139 (действие обратного агониста).

Примеры композиции

[000447] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические препараты, содержащие соединение по настоящему изобретению в качестве активного ингредиента, могут быть получены с применением следующих приведенных в качестве примера неограничивающих композиций.

Таблица 3

(1) Соединение, полученное в примере 1	10 мг
(2) Лактоза	90 мг
(3) Микрокристаллическая целлюлоза	70 мг
(4) Стеарат магния	10 мг
Одна капсула	180 мг

[000448] После смешивания и гранулирования полных количеств веществ (1), (2) и (3) и 5 мг вещества (4), добавляют оставшиеся 5 мг вещества (4) и всю смесь веществ герметизируют в желатиновой капсуле.

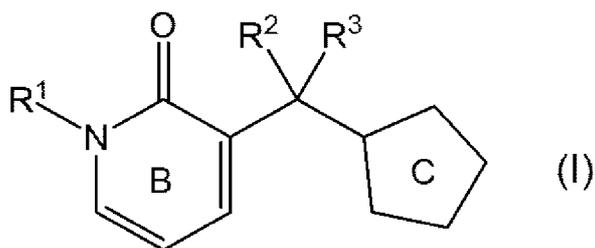
Таблица 4

(1) Соединение, полученное в примере 1	10 мг
(2) Лактоза	35 мг
(3) Кукурузный крахмал	150 мг
(4) Микрокристаллическая целлюлоза	30 мг
(5) Стеарат магния	5 мг
Одна таблетка	230 мг

[000449] После смешивания и гранулирования полных количеств веществ (1), (2) и (3), 20 мг вещества (4) и 2,5 мг вещества (5), оставшиеся 10 мг вещества (4) и 2,5 мг вещества (5) добавляют к гранулам и формуют под давлением с получением таблетки.

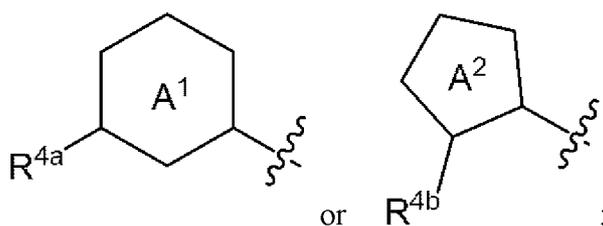
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R¹ представляет собой



кольцо A¹ выбрано из необязательно дополнительно замещенных 6-членных ароматических колец;

кольцо A² выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец;

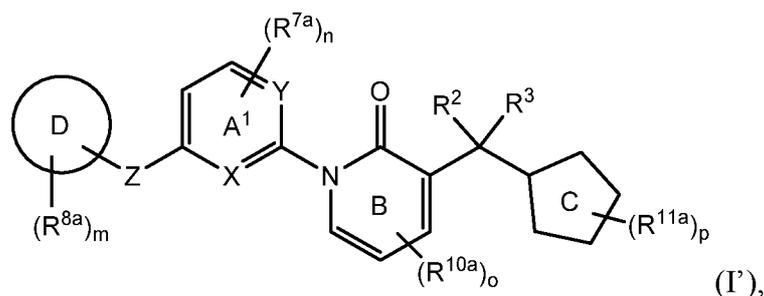
кольцо B выбрано из пиридоновых колец, необязательно дополнительно замещенных 1-3 заместителями, выбранными из атомов галогена и необязательно замещенных C₁₋₆ групп;

R² и R³ каждый независимо выбран из атома водорода и заместителей;

R^{4a} и R^{4b} каждый независимо выбран из заместителей; и

кольцо C выбрано из необязательно дополнительно замещенных 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец.

2. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 1, причем соединение выбрано из соединений формулы (I')



и их фармацевтически приемлемых солей, где:

X представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Z выран из связи -O-, -OR^{9a*}-, -NH- и -N(R^{9b})R^{9a*}-, где * обозначает место присоединения к кольцу D;

кольцо C выбрано из 5-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец;

кольцо D выбрано из 6-8-членных ароматических колец, 5-8-членных моноциклических ароматических гетероциклических колец, C₃₋₈ циклоалкильных групп и 5-8-членных гетероциклических групп;

каждый R^{7a} независимо выбран из циано, галогена, C₃₋₆ циклоалкила, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси групп, где C₃₋₆ циклоалкил, C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ алкокси группы необязательно замещены 1 - 4 атомами галогена;

каждый R^{8a} независимо выбран из галогена, C₁₋₆ алкила и C₁₋₆ алкокси групп, где C₁₋₆ алкил и C₁₋₆ алкокси группы необязательно замещены 1-4 атомами галогена;

R^{9a} выбран из C₁₋₃ алкильных групп;

R^{9b} выбран из атома водорода и C₁₋₃ алкильных групп;

каждый R^{10a} независимо выбран из атомов галогена и C₁₋₃ алкильных групп;

каждый R^{11a} независимо выбран из C₁₋₃ алкильных групп;

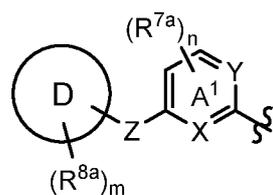
m равно 0, 1, 2 или 3;

n равно 0, 1, 2 или 3;

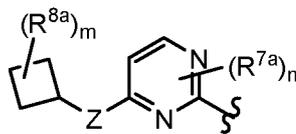
o равно 0, 1 или 2; и

p равно 0, 1 или 2.

3. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, причем:



представляет собой



, где Z, R^{7a}, R^{8a}, m и n

соответствуют определениям, приведенным в п. 2.

4. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2 or 3, причем Z выбран из связи, -O-, -NH-, -NHCH₂-* и -N(CH₃)CH₂-*.

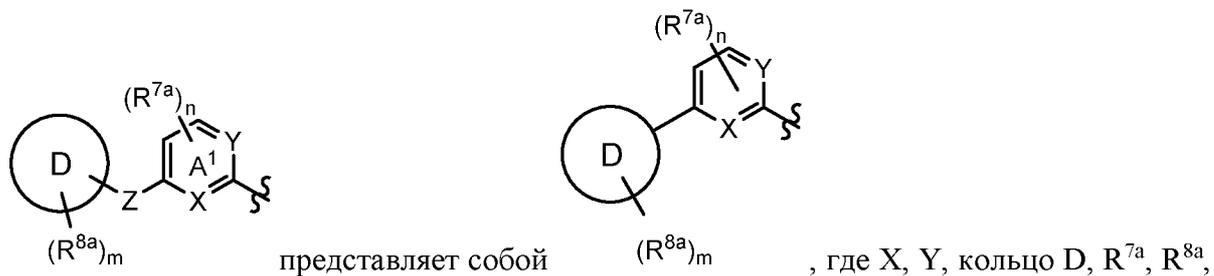
5. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, причем Z представляет собой связь.

6. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, причем Z представляет собой -O-.

7. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, причем Z представляет собой -NHCH₂-*.

8. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-4, причем Z представляет собой $-N(CH_3)CH_2-$ *

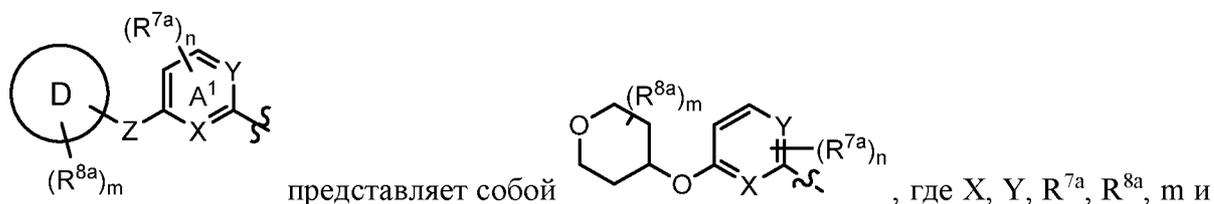
9. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, причем:



m и n соответствуют определениям, приведенным в п. 2.

10. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-9, причем кольцо D выбрано из бензола, морфолина, оксана, пиперидина и циклобутана.

11. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, причем



n соответствуют определениям, приведенным в п. 2.

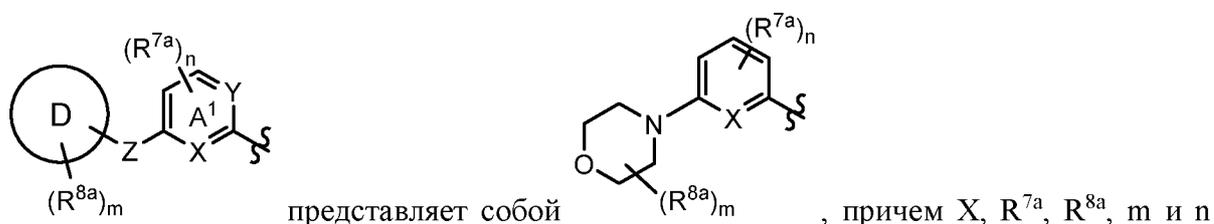
12. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-11, причем X представляет собой CH.

13. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-11, причем X представляет собой N.

14. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-13, причем Y представляет собой CH.

15. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-13, причем Y представляет собой N.

16. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, причем



соответствуют определениям, приведенным в п. 2.

17. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 2, где



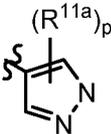
представляет собой , где X, R^{7a} , R^{8a} , m и n соответствуют определениям, приведенным в п. 2.

18. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 16 или 17, причем X представляет собой CH.

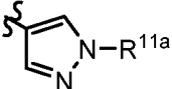
19. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по п. 16 или 17, причем X представляет собой N.

20. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-12, причем R^2 и R^3 представляют собой оба атомы водорода.

21. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-20,

причем кольцо С представляет собой .

22. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-21,

причем кольцо С представляет собой .

23. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-22, причем каждый R^{7a} независимо выбран из галогена, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси групп, где C_{3-6} циклоалкил, C_{1-6} алкил и C_{1-6} алкокси группы необязательно замещены 1 - 4 атомами галогена.

24. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-23, причем o равно 1, и R^{10a} представляет собой метил.

25. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-23, причем o равно 1, и R^{10a} представляет собой атом фтора.

26. Соединение или фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 2-23, причем o равно 0.

27. Соединение, выбранное из:

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-4'-(2,2,2-трифторэтокси)-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

4'-(2,2-дифторэтокси)-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-6-метил-2-оксо-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

4'-(дифторметил)-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6'-(4-фторфенил)-2-оксо-2Н-[1,2'-бипиридин]-3'-карбонитрила;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5'-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметил)фенил}пиридин-2(1Н)-она;

6'-[2-(дифторметил)морфолин-4-ил]-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-4-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-5-метил-6'-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-3'-фтор-6'-[(оксан-4-ил)окси]-4'-(трифторметил)-2Н-[1,2'-бипиридин]-2-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-[4-{(1-фторциклобутил)метил}амино]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиридин-2(1Н)-она;

1-[4-{(3,3-дифторциклобутил)метил}амино]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1Н)-она;

1-[4-{(3,3-дифторциклобутил)метил}(метил)амино]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1Н)-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-[4-{(1-фторциклобутил)метил}(метил)амино]-6-(трифторметил)пиримидин-2-ил]пиридин-2(1Н)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1Н)-она;

1-[3-циклопропил-5-(2,2-диметилморфолин-4-ил)-2-фторфенил]-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1Н)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(оксан-4-ил)окси]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1Н)-она;

1-{3-бром-2-фтор-5-[(оксан-4-ил)окси]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1Н)-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(трифторметокси)фенил} пиридин-2(1Н)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-{[1-(пропан-2-ил)-1Н-пиразол-4-ил]метил} пиридин-2(1Н)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-4-фторпиридин-2(1Н)-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(пропан-2-ил)фенил} пиридин-2(1Н)-она;

3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-1-{2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-3-(2,2,2-трифторэтил)фенил} пиридин-2(1Н)-она;

1-{3-циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6-метилпиридин-2(1Н)-она;

1-[3-(2,2-дифторциклопропил)-5-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-2-фторфенил]-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]пиридин-2(1Н)-она;

1-{3-циклопропил-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-6-фторпиридин-2(1Н)-она;

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-5-метилпиридин-2(1Н)-она; и

1-{3-циклопропил-2-фтор-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]фенил}-3-[(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)метил]-4-метилпиридин-2(1Н)-она или

фармацевтически приемлемой соли любого из указанных выше соединений.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая:

по меньшей мере, одно соединение или фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-27; и

по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ лечения или профилактики заболевания у млекопитающего, которому требуется такое лечение или профилактика, включающий введение млекопитающему, по меньшей мере, одного соединения или фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-27.

30. Способ по п.29, причем заболевание выбрано из депрессии, болезни Альцгеймера, шизофрении, наркомании, нарушений сна, болевого синдрома, синдрома дефицита внимания и гиперактивности.

31. Способ по п.28 или 29, причем млекопитающим является человек.

32. Способ по любому из пп.29-31, дополнительно включающий введение млекопитающему, по меньшей мере, одного комбинированного лекарственного средства.