

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490712 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.16

(22) Дата подачи заявки  
2022.09.14

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 417/12 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ С ФЕНИЛЬНЫМ ЯДРОМ КАК ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ  
АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА mGlu5, СПОСОБЫ ИХ  
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/244,062

(32) 2021.09.14

(33) US

(86) PCT/US2022/043506

(87) WO 2023/043823 2023.03.23

(71) Заявитель:

ВАНДЕРБИЛТ ИЮНИВЕРСИТИ (US)

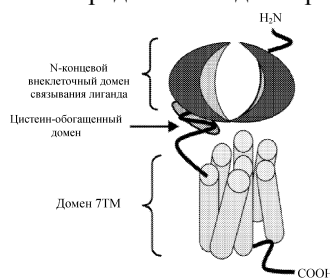
(72) Изобретатель:

Линдслей Крейг В., Конн П. Джеффри,  
Фэлтс Эндрю С., Капстик Рори А.,  
Тэмпл Кайла Дж., Рингетт Анна И.,  
Хендерсон Скотт Х., Уомбл Дэвид Л.  
(US)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,  
Соколова М.В., Путинцев А.И.,  
Черкас Д.А., Игнатьев А.В., Дмитриев  
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Раскрыты негативные аллостерические модуляторы метаботропных глутаматных рецепторов подтипа 5 (mGlu5); методы синтеза получения указанных соединений; фармацевтические композиции, содержащие упомянутые соединения; и способы лечения неврологических и психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата, с применением указанных соединений и композиций. Этот реферат предназначен в качестве инструмента сканирования для целей поиска в конкретной области и не предназначен для ограничения настоящего изобретения.



A1

202490712

202490712

A1

**СОЕДИНЕНИЯ С ФЕНИЛЬНЫМ ЯДРОМ КАК ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ  
АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА MGLU5, СПОСОБЫ ИХ  
ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ**

**Заявление**

[0001] Настоящее изобретение было сделано при государственной поддержке по гранту № 1UG3NS116218, выделенному Национальным институтом здравоохранения (National Institute of Health – NIH). Правительство Соединенных Штатов имеет определенные права на это изобретение.

**Предпосылки создания изобретения**

[0002] Глутамат (L-глутаминовая кислота) является главным возбуждающим медиатором в центральной нервной системе млекопитающих, оказывающим свое воздействие как через ионотропные, так и через метаботропные глутаматные рецепторы. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGlu) принадлежат к семейству C (также известному как семейство 3) рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR). Они характеризуются доменом, имеющим семь  $\alpha$ -спиралей, пронизывающих мембрану (7TM), соединенным через богатую цистеином область с большим двудольным внеклеточным аминоконцевым доменом (Фиг. 1). В то время как ортостерический сайт связывания содержится в аминоконцевом домене, известные в настоящее время аллоsterические сайты связывания расположены в домене 7TM. Семейство mGlu включает восемь известных типов рецепторов mGlu (обозначаемых от mGlu1 до mGlu8). Некоторые типы рецепторов экспрессируются как специфические варианты сплайсинга, например, mGlu5a и mGlu5b или mGlu8a, mGlu8b и mGlu8c. Упомянутое семейство было разделено на три группы в зависимости от их структуры, предпочтительных механизмов передачи сигнала и фармакологии. Рецепторы группы I (mGlu1 и mGlu5) связаны с G $\alpha_q$ , и этот процесс приводит к стимуляции фосфолипазы C и увеличению внутриклеточных уровней кальция и инозитолфосфата. Рецепторы группы II (mGlu2 и mGlu3) и рецепторы группы III (mGlu4, mGlu6, mGlu7 и mGlu8) связаны с G $\alpha_i$ , что приводит к снижению уровней циклического аденозинмонофосфата (сАМР). В то время как рецепторы группы I преимущественно расположены постсинаптически, и обычно усиливают постсинаптическую передачу сигналов, рецепторы группы II и группы III расположены пресинаптически, и обычно оказывают ингибирующее действие на высвобождение

нейромедиаторов. Не желая ограничиваться теорией, все больше данных указывают на то, что mGlu играют важную роль в устойчивых изменениях в синаптической передаче, а исследования синаптической пластичности у мышей с нокаутированным *Fmr1* идентифицировали связь между фенотипом при синдроме ломкой X-хромосомы и передачей сигналов mGlu.

[0003] Идентификация низкомолекулярных антагонистов mGlu, которые связываются в ортостерическом сайте, значительно расширила понимание роли, которую играют эти рецепторы, и их соответствующего отношения к заболеванию. Поскольку большинство этих антагонистов были разработаны как аналоги глутамата, им обычно не хватает желаемых характеристик для лекарственных препаратов, нацеленных на mGlu, таких как биодоступность при пероральном приеме и/или распределение в центральной нервной системе (ЦНС). Более того, из-за высококонсервативной природы сайта связывания глутамата большинству ортостерических антагонистов не хватает селективности среди различных mGlu.

[0004] Более поздней стратегией, которая позволила успешно решить вышеупомянутые проблемы, стала разработка соединений, которые связывают mGlu в сайте, который топографически отличается от ортостерического сайта связывания или аллостерического сайта связывания. Селективные отрицательные аллостерические модуляторы (NAM) представляют собой соединения, которые сами по себе не деактивируют рецепторы напрямую, но уменьшают сродство агониста глутаматного сайта к его внеклеточному N-концевому сайту связывания. Таким образом, негативная аллостерическая модуляция является привлекательным механизмом ингибирования соответствующей физиологической активации рецепторов. К числу наиболее изученных и охарактеризованных малых молекул относятся отрицательные аллостерические модуляторы mGlu5, 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин (MPEP) и 3-[(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)этинил]пиридин (MTEP). Как MPEP, так и MTEP доказали свою эффективность на многочисленных моделях заболеваний на грызунах, в том числе при наркозависимости, боли и тревоге. Упомянутые соединения также были способны ингибировать преходящее расслабление нижнего пищеводного сфинктера (TLESF), основную причину гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD) у собак и хорьков. Кроме того, MPEP оказался эффективным на мышинных моделях синдрома ломкой X-хромосомы (FXS) и болезни Паркинсона (PD), а также на модели компульсивного переедания у павианов.

[0005] Несмотря на то, что полезность MPEP и MTEP в качестве соединений-инструментов была четко продемонстрирована, обе молекулы имеют проблемы, которые усложняют или препятствуют их дальнейшей разработке в качестве терапевтических

молекул. Было показано, что МРЕР напрямую ингибирует активность рецептора *N*-метил-D-аспартата (NMDA) при более высоких концентрациях, и является положительным аллостерическим модулятором mGlu4. Несмотря на то, что эти проблемы селективности смягчаются с использованием МТЕР, он является мощным ингибитором цитохрома P450 1A2, и эффективно выводится из организма после внутривенного введения макакам-резус.

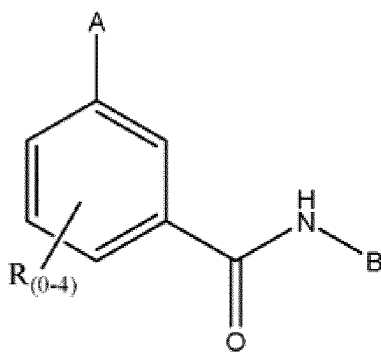
[0006] Однако потенциальные неблагоприятные эффекты известных отрицательных аллостерических модуляторов mGlu5 могут снизить их конечную терапевтическую полезность. Кроме того, традиционные модуляторы рецептора mGlu5, нацеленные на ортостерический сайт связывания, могут не обладать удовлетворительной растворимостью в воде, проявлять плохую биодоступность при пероральном приеме и/или проявлять побочные эффекты. Следовательно, сохраняется потребность в способах и композициях, которые преодолевают эти недостатки и эффективно обеспечивают селективные негативные аллостерические модуляторы рецептора mGlu5.

#### Сущность изобретения

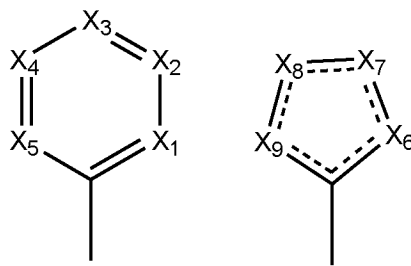
[0007] В соответствии с целью (целями) настоящего изобретения, как показано вариантами осуществления и подробно раскрыто в настоящем описании, настоящее изобретение, согласно одному из аспектов, касается соединений, используемых в качестве отрицательных аллостерических модуляторов метаботропного глутаматного рецептора подтипа 5 (mGlu5), способов их изготовления, фармацевтических композиций, содержащих упомянутые соединения, и способов лечения расстройств, связанных с дисфункцией глутамата, с применением упомянутых соединений.

[0008] Раскрыты соединения или их фармацевтически приемлемые соли, имеющие структуру, представленную формулой:

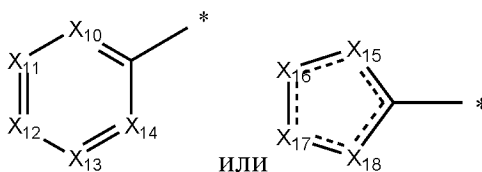
[0009] Соединение, имеющее структуру, представленную следующей формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

[0010] Также раскрыты фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

[0011] Также раскрыты способы производства лекарственного средства, включающие объединение по меньшей мере одного раскрытого соединения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

[0012] Также раскрыты способы лечения расстройства, связанного с активностью метаболитного глутаматного рецептора, у млекопитающего, включающие этап введения

упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0013] Также раскрыты способы снижения активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающие этап введения упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0014] Также раскрыты способы ингибирования активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающие этап введения упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0015] Также раскрыты способы негативной аллостерической модуляции активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающие этап введения упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0016] Также раскрыты способы частичного антагонизма активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающие этап введения упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0017] Также раскрыты способы модуляции активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающие этап введения упомянутому млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0018] Также раскрыты способы модуляции активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке, включающие этап приведения в контакт по меньшей мере одной клетки с эффективным количеством по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[0019] Также раскрыты способы ингибирования активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке, включающие этап приведения в контакт по меньшей мере одной клетки с по меньшей мере одним раскрытым соединением или его фармацевтически приемлемой солью.

[0020] Также раскрыто применение по меньшей мере одного раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или полиморфа в производстве лекарственного средства для лечения расстройства, связанного с дисфункцией глутамата, у млекопитающего.

[0021] Также раскрыты наборы, содержащие по меньшей мере одно соединение по

любому из перечисленных ниже пунктов формулы изобретения или его фармацевтически приемлемую соль, и одно или несколько из нижеследующего: (a) по меньшей мере одно средство, которое, как известно, увеличивает активность mGlu5; (b) по меньшей мере одно средство, которое, как известно, снижает активность mGlu5; (c) по меньшей мере одно средство, известное как средство лечения неврологического и/или психического расстройства; или (d) инструкции по лечению расстройства, связанного с дисфункцией глутамата.

[0022] Несмотря на то, что аспекты настоящего изобретения могут быть описаны и заявлены в конкретном установленном законом классе, таком как установленный законом класс системы, это сделано только для удобства, и специалист в данной области поймет, что каждый аспект настоящего изобретения может быть описан и заявлен в любом установленном законом классе. Если явно не указано иное, никоим образом не предполагается, что какой-либо способ или аспект, изложенные в настоящем описании, будут истолкованы как требующие выполнения его этапов в определенном порядке. Соответственно, если в формуле изобретения или описании конкретно не указано, что этапы должны быть ограничены определенным порядком, никоим образом не предполагается, что порядок должен быть выведен в каком-либо отношении. Это справедливо для любой возможной невыраженной основы для интерпретации, включая вопросы логики в отношении расположения этапов или карты технологического процесса, простого значения, полученного из грамматической организации или пунктуации, или количества или типа аспектов, раскрытых в этом описании.

### **Краткое описание фигур**

[0023] Прилагаемые фигуры, которые включены в настоящее описание и составляют его часть, иллюстрируют несколько аспектов, и вместе с описанием служат для пояснения принципов настоящего изобретения.

[0024] На Фиг. 1 представлено схематическое изображение mGlu.

[0025] На Фиг. 2 представлена репрезентативная иллюстрация аллостерической модуляции mGlu5.

[0026] Дополнительные преимущества настоящего изобретения будут частично изложены в последующем описании, а частично будут понятны из описания или могут быть изучены при практическом осуществлении настоящего изобретения. Преимущества настоящего изобретения будут реализованы и достигнуты с использованием элементов и комбинаций, особо указанных в прилагаемой формуле изобретения. Следует понимать, что как приведенное выше общее описание, так и последующее подробное описание являются только примерными и пояснительными, и не ограничивают заявленное

изобретение.

### Описание

[0028] Настоящее изобретение можно легче понять, обратившись к нижеследующему подробному описанию изобретения и включенным в него Примерам и Фигурам.

[0028] Прежде чем настоящие соединения, композиции, изделия, системы, устройства и/или способы будут раскрыты и описаны, следует понимать, что они не ограничиваются конкретными методами синтеза, если не указано иное, или конкретными реагентами, если не указано иное, поскольку таковые, конечно, могут варьироваться. Также следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена только для описания конкретных аспектов и не предназначена для ограничения. В этом описании раскрыты примеры способов и материалов, в то время как при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные раскрытым в настоящем описании.

[0029] Несмотря на то, что аспекты настоящего изобретения могут быть описаны и заявлены в конкретном установленном законом классе, таком как установленный законом класс системы, это сделано только для удобства, и специалист в данной области поймет, что каждый аспект настоящего изобретения может быть описан и заявлен в любом установленном законом классе. Если явно не указано иное, никоим образом не предполагается, что какой-либо способ или аспект, изложенные в настоящем описании, будут истолкованы как требующие выполнения его этапов в определенном порядке. Соответственно, если в формуле изобретения или описании конкретно не указано, что этапы должны быть ограничены определенным порядком, то никоим образом не предполагается, что порядок должен быть выведен в каком-либо отношении. Это справедливо для любой возможной невыраженной основы для интерпретации, включая вопросы логики в отношении расположения этапов или карты технологического процесса, простого значения, полученного из грамматической организации или пунктуации, или количества или типа аспектов, раскрытых в описании.

[0030] В данной заявке имеются ссылки на различные публикации. Раскрытие этих публикаций во всей их полноте включено в настоящую заявку посредством ссылки, чтобы более полно описать уровень техники, к которому это имеет отношение. Раскрытые источники также в индивидуальном порядке и специально включены в это описание посредством ссылки на содержащийся в них материал, который обсуждается в предложении, в котором делается ссылка на упомянутый материал. Ничто в настоящем описании не должно быть истолковано как признание того, что настоящее изобретение не



имеет права предшествовать такой публикации в силу предшествующего изобретения. Кроме того, даты публикации, упомянутые в настоящем описании, могут отличаться от фактических дат публикации, что может потребовать независимого подтверждения.

#### **А. Определения**

[0031] В настоящем описании номенклатура соединений, включая органические соединения, может быть дана с использованием общепринятых названий, рекомендаций IUPAC, IUBMB или CAS по номенклатуре. В случае присутствия одного или нескольких отличительных стереохимических признаков, правила стереохимии Кана-Ингольда-Прелога могут использоваться для обозначения стереохимического приоритета, спецификации *E/Z* и т.п. Специалист в данной области может легко определить структуру соединения, если ему присвоено имя, или путем систематического сокращения структуры соединения с использованием соглашений о названиях, или с использованием имеющегося в продаже программного обеспечения, такого как CHEMDRAW™ (Cambridgesoft Corporation, США).

[0032] В значении, используемом в описании и прилагаемой формуле изобретения, ссылка на термин в единственном числе включает ссылки на термин во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Таким образом, например, ссылка на "функциональную группу", "алкил" или "остаток" включает смеси двух или более таких функциональных групп, алкилов или остатков и т.п.

[0033] Диапазоны могут быть выражены в настоящем описании как от "приблизительно" одного конкретного значения и/или до "приблизительно" другого конкретного значения. Когда выражен такой диапазон, дополнительный аспект включает переход от одного конкретного значения и/или к другому конкретному значению. Аналогичным образом, когда значения выражаются как приближения, с использованием antecedenta "приблизительно", будет понятно, что конкретное значение образует дополнительный аспект. Далее будет понятно, что конечные точки каждого из диапазонов значимы как по отношению к другой конечной точке, так и независимо от другой конечной точки. Также понятно, что в настоящем описании раскрыт ряд значений, и что каждое значение также раскрыто в настоящем описании как "приблизительно" этого конкретного значения в дополнение к самому значению. Например, если раскрывается значение "10", то также раскрывается "приблизительно 10". Также понятно, что также раскрыта каждая единица между двумя конкретными единицами. Например, если раскрыты 10 и 15, то также раскрыты 11, 12, 13 и 14.

[0034] Ссылки в описании и заключительной формуле изобретения на массовые части конкретного элемента или компонента в композиции обозначают массовое

соотношение между элементом или компонентом и любыми другими элементами или компонентами в композиции или изделии, для которых выражается массовая часть. Таким образом, в соединении, содержащем 2 массовые части компонента X и 5 массовых частей компонента Y, X и Y, они присутствуют в массовом соотношении 2:5, и присутствуют в таком соотношении независимо от того, содержатся ли в соединении дополнительные компоненты.

[0035] Массовый процент (% (мас.)) компонента, если специально не указано иное, основан на общей массе состава или композиции, в которую включен упомянутый компонент.

[0036] Используемые в настоящем описании термины "факультативный" или "факультативно" означают, что описанное далее событие или обстоятельство может или не может произойти, и что описание включает случаи, когда упомянутое событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит.

[0037] Используемый в настоящем описании термин "негативный аллостерический модулятор рецептора mGlu5" имеет отношение к любому экзогенно введенному соединению или средству, которые прямо или косвенно ингибируют активность рецептора mGlu5 в присутствии эндогенного лиганда (такого как глутамат) у животного, в частности, млекопитающего, например, человека. Этот термин является синонимом терминов "аллостерический ингибитор рецептора mGlu5", "неконкурентный ингибитор рецептора mGlu5", "аллостерический антагонист рецептора mGlu5" и "неконкурентный антагонист рецептора mGlu5".

[0038] Используемый в настоящем описании термин "субъект" может обозначать позвоночное животное, такое как млекопитающее, рыба, птица, рептилия или амфибия. Таким образом, субъектом раскрытых в настоящем описании способов может быть человек, примат, не являющийся человеком, лошадь, свинья, кролик, собака, овца, коза, корова, кошка, морская свинка или грызун. Этот термин не обозначает конкретный возраст или пол. Таким образом, предполагается охватывать взрослых и новорожденных субъектов, а также плоды мужского или женского пола. В одном из аспектов субъектом является млекопитающее. Термин "пациент" имеет отношение к субъекту, страдающему заболеванием или расстройством. Термин "пациент" включает человека и ветеринарных субъектов. Согласно некоторым аспектам раскрытых способов, у субъекта перед этапом введения диагностировали необходимость лечения одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата. Согласно некоторым аспектам раскрытого способа, у субъекта перед этапом введения была диагностирована необходимость в отрицательной аллостерической модуляции

активности метаботропных глутаматных рецепторов. Согласно некоторым аспектам раскрытого способа, у субъекта перед этапом введения была диагностирована необходимость частичного антагонизма активности метаботропных глутаматных рецепторов.

[0039] Используемый в настоящем описании термин "лечение" имеет отношение к оказанию медицинской помощи пациенту с целью излечения, улучшения, стабилизации или предотвращения заболевания, патологического состояния или расстройства. Этот термин включает активное лечение, т.е. лечение, направленное конкретно на улучшение заболевания, патологического состояния или расстройства, а также включает этиотропную терапию, т.е. лечение, направленное на устранение причины сопутствующего заболевания, патологического состояния или расстройства. Кроме того, этот термин включает паллиативное лечение, т.е. лечение, направленное на облегчение симптомов, а не на излечение заболевания, патологического состояния или расстройства; профилактическое лечение, т.е. лечение, направленное на минимизацию или частичное или полное подавление развития сопутствующего заболевания, патологического состояния или расстройства; и поддерживающее лечение, т.е. лечение, применяемое в дополнение к другой специфической терапии, направленной на улучшение сопутствующего заболевания, патологического состояния или расстройства. Согласно различным аспектам этот термин охватывает любое лечение субъекта, включая млекопитающее (например, человека), и включает: (i) предотвращение возникновения заболевания у субъекта, который может быть предрасположен к заболеванию, но у которого еще не диагностировано это заболевание; (ii) ингибирование заболевания, т.е. остановку его развития; или (iii) облегчение заболевания, т.е. вызывание регресса заболевания. В одном из аспектов субъектом является млекопитающее, такое как примат, а согласно другому аспекту субъектом является человек. Термин "субъект" также включает домашних животных (например, кошек, собак и т.д.), домашний скот (например, крупный рогатый скот, лошадей, свиней, овец, коз и т.д.) и лабораторных животных (например, мышей, кроликов, крыс, морских свинок, плодовых мушек и т.д.).

[0040] Используемый в настоящем описании термин "предотвратить" или "предотвращение" имеет отношение к препятствованию чему-либо, предотвращению, избеганию, устранению, предупреждению или остановке появления чего-либо, особенно в результате предварительных действий. Понятно, что там, где в настоящем описании используются термины "снижение", "ингибирование" или "предотвращение", если специально не указано иное, также явно раскрыто использование двух других слов.

[0041] Используемый в настоящем описании термин "диагностирован" означает, что

субъект был подвергнут физическому осмотру специалистом, например, врачом, и у него обнаружено состояние, которое можно диагностировать или лечить с применением соединений, композиций или способов, раскрытых в настоящем описании. Например, "диагностировано заболевание, поддающееся лечению путем модуляции mGlu5" означает, что субъект был подвергнут физическому осмотру специалистом, например, врачом, и у него обнаружено состояние, которое можно диагностировать или лечить с применением соединения или композиции, которое (которая) может модулировать mGlu5. В качестве дополнительного примера, "диагностирован с необходимостью модуляции mGlu5" имеет отношение к тому, что субъект был подвергнут физическому осмотру специалистом, например, врачом, и у него обнаружено состояние, характеризующееся активностью mGlu5. Такой диагноз может иметь отношение к расстройству, такому как нейродегенеративное заболевание и т.п., как обсуждается в настоящем описании. Например, термин "диагностирован с необходимостью отрицательной аллостерической модуляции активности метаботропных глутаматных рецепторов" имеет отношение к субъекту, подвергнутому физическому осмотру квалифицированным специалистом, например, врачом, и у которого обнаружено состояние, которое можно диагностировать или которое можно лечить с применением отрицательной аллостерической модуляции активности метаботропных глутаматных рецепторов. Например, термин "диагностирован с необходимостью в частичном антагонизме активности метаботропных глутаматных рецепторов" означает, что субъект был подвергнут физическому осмотру квалифицированным специалистом, например, врачом, и у него обнаружено состояние, которое можно диагностировать или которое можно лечить с применением частичного антагонизма активности метаботропных глутаматных рецепторов. Например, термин "диагностирован с необходимостью лечения одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата" означает, что субъект был подвергнут физическому осмотру квалифицированным специалистом, например, врачом, и у него обнаружено одно или несколько неврологических и/или психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата.

[0042] Используемое в настоящем описании словосочетание "выявлена необходимость в лечении в связи с расстройством" и т.п. имеет отношение к выбору субъекта на основе потребности в лечении расстройства. Например, субъект может быть идентифицирован как имеющий потребность в лечении расстройства (например, расстройства, связанного с активностью mGlu5) на основании более раннего диагноза, поставленного специалистом в данной области, и после этого подвергнут лечению этого расстройства. Предполагается, что согласно одному из аспектов идентификация может

осуществляться человеком, отличным от человека, ставящего диагноз. Также предполагается, что согласно другому аспекту идентификация может быть выполнена тем, кто впоследствии осуществил введение.

[0043] Используемые в настоящем описании термины "вводить" и "введение" имеют отношение к любому способу предоставления фармацевтического препарата субъекту. Такие способы хорошо известны специалистам в данной области и включают, без ограничения ими, пероральное введение, чрескожное введение, ингаляционное введение, назальное введение, местное введение, интравагинальное введение, офтальмологическое введение, внутриушное введение, внутримозговое введение, ректальное введение, сублингвальное введение, трансбуккальное введение и парентеральное введение, включая инъекционные формы, такие как внутривенное введение, внутриартериальное введение, внутримышечное введение и подкожное введение. Введение может быть непрерывным или периодическим. Согласно различным аспектам препарат можно вводить терапевтически; т.е. вводить для лечения существующего заболевания или состояния. Согласно другим различным аспектам препарат можно вводить профилактически; т.е. вводить для профилактики заболевания или состояния.

[0044] Термин "контактирование", используемый в настоящем описании, имеет отношение к объединению раскрытого соединения и клетки, целевого метаболического глутаматного рецептора или другого биологического объекта таким образом, что соединение может влиять на активность мишени (например, сплайсосомы, клетки и т.д.) или напрямую; т.е. путем взаимодействия с самой целью, или косвенно; т.е. путем взаимодействия с другой молекулой, кофактором, фактором или белком, от которого зависит активность мишени.

[0045] Используемый в настоящем описании термин "эффективное количество" имеет отношение к количеству, которого достаточно для достижения желаемого результата или воздействия на нежелательное состояние. Например, термин "терапевтически эффективное количество" имеет отношение к количеству, которого достаточно для достижения желаемого терапевтического результата или воздействия на нежелательные симптомы, но обычно недостаточно для того, чтобы вызвать неблагоприятные побочные эффекты. Конкретный терапевтически эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов, включая заболевание, подлежащее лечению, и тяжесть расстройства; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; время введения; путь введения; скорость выведения конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или

одновременно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в медицине. Например, в пределах компетенции специалиста в данной области можно начинать введение доз соединения с уровней более низких, чем те, которые необходимы для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект. При желании эффективная суточная доза может быть разделена на несколько доз для целей введения. Следовательно, композиции с разовой дозой могут содержать такие количества или их доли, которые составляют дневную дозу. Доза может корректироваться индивидуальным врачом в случае наличия каких-либо противопоказаний. Доза может варьироваться и может вводиться путем введения одной или нескольких доз ежедневно, в течение одного или нескольких дней. В литературе можно найти рекомендации по дозировкам, пригодным для определенных классов фармацевтических продуктов. Согласно другим различным аспектам препарат можно вводить в "профилактически эффективном количестве"; т.е. в количестве, эффективном для предотвращения заболевания или состояния.

[0046] Используемый в настоящем описании термин "EC<sub>50</sub>" предназначен для обозначения концентрации вещества (например, соединения или лекарственного препарата), которая необходима для 50% агонизма биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т.д. В одном из аспектов EC<sub>50</sub> может иметь отношение к концентрации вещества, которая необходима для 50% агонизма *in vivo*, как дополнительно определено в настоящем описании. В другом аспекте EC<sub>50</sub> имеет отношение к концентрации агониста, которая вызывает ответ, равный половине между исходным уровнем и максимальным ответом.

[0047] Используемый в настоящем описании термин "IC<sub>50</sub>" предназначен для обозначения концентрации вещества (например, соединения или лекарственного препарата), которая необходима для 50% ингибирования биологического процесса или компонента процесса, включая белок, субъединицу, органеллу, рибонуклеопротеин и т.д. В одном из аспектов IC<sub>50</sub> может относиться к концентрации вещества, которая необходима для 50% ингибирования *in vivo*, как дополнительно определено в настоящем описании. В другом аспекте IC<sub>50</sub> имеет отношение к половине (50%) максимальной ингибирующей концентрации (IC) вещества.

[0048] Термин "фармацевтически приемлемый" описывает материал, который не является биологически или иным образом нежелательным, т.е. не вызывает неприемлемого уровня нежелательных биологических эффектов или взаимодействия вредным образом.

[0049] Используемый в настоящем описании термин "производное" имеет отношение к соединению, имеющему структуру, полученную из структуры исходного соединения (например, соединения, раскрытого в настоящем описании), и чья структура достаточно похожа на раскрытые в настоящем описании структуры, и, основываясь на этом сходстве, специалисты в данной области ожидают, что оно будет проявлять ту же или аналогичную активность и полезность, что и заявленные соединения, или вызывать в качестве предшественника ту же или аналогичную активность и полезность, что и заявленные соединения. Примеры производных включают соли, сложные эфиры, амиды, соли сложных эфиров или амидов и N-оксиды исходного соединения.

[0050] Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемый носитель" имеет отношение к стерильным водным или неводным растворам, дисперсиям, суспензиям или эмульсиям, а также к стерильным порошкам для восстановления в стерильные растворы или дисперсии для инъекций непосредственно перед применением. Примеры пригодных водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.), карбоксиметилцеллюлозу и их пригодные смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций, такие как этилолеат. Соответствующую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования материалов покрытия, таких как лецитин, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ. Эти композиции могут также содержать адьюванты, такие как консерванты, увлажняющие компоненты, эмульгаторы и диспергаторы. Предотвращение действия микроорганизмов можно обеспечить включением различных антибактериальных и противогрибковых средств, таких как парабен, хлорбутанол, фенол, сорбиновая кислота и тому подобное. Также может быть желательным включение изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и тому подобное. Пролонгированная абсорбция инъекционной фармацевтической формы может быть достигнута путем добавления веществ, таких как моностеарат алюминия и желатин, которые замедляют абсорбцию. Инъекционные депо-формы изготавливаются путем формирования микрокапсульных матриц препарата в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид, сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). В зависимости от соотношения лекарственного средства к полимеру и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Инъекционные депо-составы также готовят путем заключения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма. Составы для инъекций можно

стерилизовать, например, путем фильтрации через фильтр, задерживающий бактерии, или путем включения стерилизующих веществ в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или других стерильных средах для инъекций непосредственно перед применением. Пригодные инертные носители могут включать сахара, такие как лактоза. Желательно, чтобы по меньшей мере 95% (мас.) частиц активного ингредиента имели эффективный размер частиц в диапазоне от 0,01 мкм до 10 мкм.

[0051] Остаток химического соединения, используемый в описании и заключительной формуле изобретения, имеет отношение к фрагменту, который является результирующим продуктом химического соединения в конкретной схеме реакции или последующей композиции или химическом продукте, независимо от того, получен ли фактически упомянутый фрагмент из упомянутого химического соединения. Таким образом, остаток этиленгликоля в полиэфире имеет отношение к одному или нескольким звеньям  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$  в сложном полиэфире, независимо от того, использовался ли этиленгликоль для получения сложного полиэфира. Аналогично, остаток себациновой кислоты в сложном полиэфире имеет отношение к одному или нескольким фрагментам  $-\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CO}-$  в сложном полиэфире, независимо от того, получен ли упомянутый остаток путем взаимодействия себациновой кислоты или ее сложного эфира с получением сложного полиэфира.

[0052] Используемый в настоящем описании термин "замещенный" подразумевает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, а также ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные заместители включают, например, заместители, которые описаны ниже. Допустимые заместители могут быть одним или несколькими и одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей настоящего описания гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, раскрытых в настоящем описании, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Настоящее описание никоим образом не ограничивается допустимыми заместителями органических соединений. Кроме того, термины "замещение" или "замещенный" включают неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещаемого атома и заместителя и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, например, соединения, которое не подвергается спонтанной трансформации, такой как перегруппировка, циклизация, элиминирование и



т.д. Также предполагается, что в некоторых аспектах, если явно не указано иное, отдельные заместители могут быть дополнительно факультативно замещены (т.е. дополнительно замещены или незамещены).

[0053] При определении различных терминов "A<sup>1</sup>", "A<sup>2</sup>", "A<sup>3</sup>" и "A<sup>4</sup>" используются в настоящем описании в качестве общих символов для обозначения различных конкретных заместителей. Эти символы могут представлять собой любой заместитель, без ограничения заместителями, раскрытыми в настоящем описании, и когда в одном случае они заданы как определенные заместители, в другом случае они могут быть заданы как некоторые другие заместители.

[0054] Термин "алкил", используемый в настоящем описании, представляет собой разветвленную или неразветвленную насыщенную углеводородную группу с 1-24 атомами углерода, такую как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, *s*-бутил, *t*-бутил, *n*-пентил, изопентил, *s*-пентил, неопентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, додецил, тетрадецил, гексадецил, эйкозил, тетракозил и тому подобное. Алкильная группа может быть циклической или ациклической. Алкильная группа также может быть замещенной или незамещенной. Например, алкильная группа может быть замещена одной или несколькими группами, включая, помимо прочего, алкил, циклоалкил, алкокси, амино, простой эфир, галогенид, гидроксид, нитро, силан, сульфоксо или тиол, как раскрыто в настоящем описании. "Низшая алкильная" группа представляет собой алкильную группу, содержащую 1-6 (например, от одного до четырех) атомов углерода.

[0055] В настоящем описании термин "алкил" обычно используется для обозначения как незамещенных алкильных групп, так и замещенных алкильных групп; однако замещенные алкильные группы также конкретно упоминаются в настоящем описании путем идентификации конкретного (конкретных) заместителя (аместителей) в алкильной группе. Например, термин "галогенированный алкил" или "галогеналкил" конкретно имеет отношение к алкильной группе, которая замещена одним или несколькими галогенидами, например, фтором, хлором, бромом или йодом. Термин "алкоксиалкил" конкретно имеет отношение к алкильной группе, которая замещена одной или несколькими алкоксигруппами, как раскрыто ниже. Термин "алкиламино" конкретно имеет отношение к алкильной группе, которая замещена одной или несколькими аминогруппами, как раскрыто ниже, и т.п. Когда "алкил" используется в одном случае, а конкретный термин, такой как "алкилспирт", используется в другом, это не означает, что термин "алкил" также не имеет отношения к конкретным терминам, таким как "алкилспирт" и тому подобное.

[0056] Эта практика также используется для других групп, раскрытых в настоящем

описании. То есть, хотя такой термин, как "циклоалкил", имеет отношение как к незамещенным, так и к замещенным циклоалкильным фрагментам, замещенные фрагменты, кроме того, в настоящем описании могут быть конкретно идентифицированы; например, конкретный замещенный циклоалкил может называться, например, "алкилциклоалкилом". Подобным образом, замещенный алкокси может быть конкретно назван, например, "галогенированным алкокси", конкретный замещенный алкенил может представлять собой, например, "алкениловый спирт" и тому подобное. Опять же, практика использования общего термина, такого как "циклоалкил", и конкретного термина, такого как "алкилциклоалкил", не означает, что общий термин не включает также конкретный термин.

[0057] Термин "циклоалкил", используемый в настоящем описании, представляет собой неароматическое углеродное кольцо, состоящее из по меньшей мере трех атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, помимо прочего, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, норборнил и тому подобное. Термин "гетероциклоалкил" представляет собой тип циклоалкильной группы, как определено выше, и включен в значение термина "циклоалкил", где по меньшей мере один из атомов углерода кольца заменен гетероатомом, таким как, помимо прочего, азот, кислород, сера или фосфор. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкильная группа и гетероциклоалкильная группа могут быть замещены одной или несколькими группами, включая, помимо прочего, алкил, циклоалкил, алкокси, амина, простой эфир, галогенид, гидроксид, нитро, силан, сульфоксо или тиол, как раскрыто в настоящем описании.

[0058] Термин "полиалкиленовая группа", используемый в настоящем описании, представляет собой группу, имеющую две или более группы  $\text{CH}_2$ , связанные друг с другом. Полиалкиленовая группа может быть представлена формулой  $-(\text{CH}_2)_a-$ , где "a" представляет собой целое число от 2 до 500.

[0059] Термины "алкокси" и "алкоксил", используемые в настоящем описании, имеют отношение к алкильной или циклоалкильной группе, связанной через эфирную связь; т.е. "алкокси" группа может быть определена как  $-\text{OA}^1$ , где  $\text{A}^1$  представляет собой алкил или циклоалкил, как определено выше. "Алкокси" также включает полимеры алкоксигрупп, как было только что раскрыто; т.е. алкокси может представлять собой простой полиэфир, такой как  $-\text{OA}^1-\text{OA}^2$  или  $-\text{OA}^1-(\text{OA}^2)_a-\text{OA}^3$ , где "a" представляет собой целое число от 1 до 200, и  $\text{A}^1$ ,  $\text{A}^2$  и  $\text{A}^3$  представляют собой алкильные и/или циклоалкильные группы.

[0060] Термин "алкенил", используемый в настоящем описании, представляет собой

углеводородную группу, содержащую 2-24 атомов углерода, структурная формула которой содержит по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Предполагается, что асимметричные структуры, такие как  $(A^1A^2)C=C(A^3A^4)$ , включают как E-, так и Z-изомеры. Это можно предположить по приведенным в настоящем описании структурным формулам, в которых присутствует асимметрический алкен, или это может быть явно указано символом связи C=C. Алкенильная группа может быть замещена одной или несколькими группами, включая, помимо прочего, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, простой эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфоксо или тиол, как раскрыто в настоящем описании.

[0061] Термин "циклоалкенил", используемый в настоящем описании, представляет собой неароматическое углеродное кольцо, состоящее из по меньшей мере трех атомов углерода и содержащее по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, т.е. C=C. Примеры циклоалкенильных групп включают, помимо прочего, циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, норборненил и тому подобное. Термин "гетероциклоалкенил" представляет собой тип циклоалкенильной группы, как определено выше, и включается в значение термина "циклоалкенил", где по меньшей мере один из атомов углерода кольца заменен гетероатомом, таким как, помимо прочего, атом азота, кислорода, серы или фосфора. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкенильная группа и гетероциклоалкенильная группа могут быть замещены одной или несколькими группами, включая, помимо прочего, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, простой эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфоксо или тиол, как раскрыто в настоящем описании.

[0062] Термин "алкинил", используемый в настоящем описании, представляет собой углеводородную группу, содержащую 2-24 атомов углерода, структурная формула которой содержит по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или несколькими группами, включая, помимо прочего, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, простой эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфоксо или тиол, как раскрыто в настоящем описании.

[0063] Термин "циклоалкинил", используемый в настоящем описании, представляет собой неароматическое углеродное кольцо, состоящее из по меньшей мере семи атомов

углерода и содержащее по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Примеры циклоалкинильных групп включают, помимо прочего, циклогептинил, циклооктинил, циклононинил и тому подобное. Термин "гетероциклоалкинил" представляет собой тип циклоалкенильной группы, как определено выше, и включается в значение термина "циклоалкинил", где по меньшей мере один из атомов углерода кольца заменен гетероатомом, таким как, помимо прочего, атом азота, кислорода, серы или фосфора. Циклоалкинильная группа и гетероциклоалкинильная группа могут быть замещенными или незамещенными. Циклоалкинильная группа и гетероциклоалкинильная группа могут быть замещены одной или несколькими группами, включая, помимо прочего, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, простой эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфооксо или тиол, как раскрыто в настоящем описании.

[0064] Термин "арил", используемый в настоящем описании, представляет собой группу, которая содержит любую ароматическую группу на основе углерода, включая, помимо прочего, бензол, нафталин, фенил, бифенил, феноксibenзол и т.п. Термин "арил" также включает "гетероарил", который определяется как группа, содержащая ароматическую группу, имеющую по меньшей мере один гетероатом, включенный в кольцо ароматической группы. Примеры гетероатомов включают, помимо прочего, азот, кислород, серу и фосфор. Аналогично, термин "негетероарил", который также включен в термин "арил", определяет группу, которая содержит ароматическую группу, но не содержит гетероатом. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной. Арильная группа может быть замещена одной или несколькими группами, включая, помимо прочего, алкил, циклоалкил, алкокси, алкенил, циклоалкенил, алкинил, циклоалкинил, арил, гетероарил, альдегид, амино, карбоновую кислоту, сложный эфир, простой эфир, галогенид, гидроксид, кетон, азид, нитро, силил, сульфооксо или тиол, как раскрыто в настоящем описании. Термин "биарил" представляет собой особый тип арильной группы и включен в определение "арила". Биарил имеет отношение к двум арильным группам, которые связаны друг с другом посредством конденсированной кольцевой структуры, как в нафталине, или посредством одной или нескольких углерод-углеродных связей, как в бифениле.

[0065] Термин "альдегид", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $-C(O)H$ . В настоящем описании " $C(O)$ " представляет собой сокращенное обозначение карбонильной группы, т.е.  $C=O$ .

[0066] Термины "амин" или "амино", используемые в настоящем описании, представлены формулой  $-NA^1A^2$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо обозначать водород или

алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании.

[0067] Термин "алкиламино", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $\text{-NH(-алкил)}$ , где алкил соответствует описанию, представленному в настоящем описании. Репрезентативные примеры включают, помимо прочего, метиламиногруппу, этиламиногруппу, пропиламиногруппу, изопропиламиногруппу, бутиламиногруппу, изобутиламиногруппу, (*втор*-бутил)аминогруппу, (*трет*-бутил)аминогруппу, пентиламиногруппу, изопентиламиногруппу, (*трет*-пентил)аминогруппу, гексиламиногруппу и т.п.

[0068] Термин "диалкиламино", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $\text{-N(-алкил)}_2$ , где алкил соответствует описанию, представленному в настоящем описании. Репрезентативные примеры включают, помимо прочего, диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу, дипропиламиногруппу, диизопропиламиногруппу, дибутиламиногруппу, диизобутиламиногруппу, ди(*втор*-бутил)аминогруппу, ди(*трет*-бутил)аминогруппу, дипентиламиногруппу, диизопентиламиногруппу, ди(*трет*-пентил)аминогруппу, дигексиламиногруппу, *N*-этил-*N*-метиламиногруппу, *N*-метил-*N*-пропиламиногруппу, *N*-этил-*N*-пропиламиногруппу и тому подобное.

[0069] Термин "карбоновая кислота", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $\text{-C(O)OH}$ .

[0070] Термин "сложный эфир", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $\text{-OC(O)A}^1$  или  $\text{-C(O)OA}^1$ , где  $A^1$  может представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании. Термин "сложный полиэфир", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $\text{-(A}^1\text{O(O)CA}^2\text{-C(O)O)}_a\text{-}$  или  $\text{-(A}^1\text{O(O)CA}^2\text{-OC(O))}_a\text{-}$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, описанную в настоящем описании, и "а" представляет собой целое число от 1 до 500. "Сложный полиэфир" представляет собой термин, используемый для описания группы, которая образуется в результате реакции между соединением, имеющим по меньшей мере две карбоксильные группы с соединением, имеющим по меньшей мере две гидроксильные группы.

[0071] Термин "простой эфир", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $A^1\text{OA}^2$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную,

циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, описанную в настоящем описании. Термин "простой полиэфир", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $-(A^1O-A^2O)_a-$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, описанную в настоящем описании, и "a" представляет собой целое число от 1 до 500. Примеры простых полиэфирных групп включают полиэтиленоксид, полипропиленоксид и полибутиленоксид.

[0072] Термин "галогенид", используемый в настоящем описании, имеет отношение к галогенам, фтору, хлору, бром и йоду.

[0073] Термин "гетероцикл", используемый в настоящем описании, имеет отношение к одиночным и мультициклическим ароматическим или неароматическим кольцевым системам, в которых по меньшей мере один из членов кольца не является углеродом. Гетероцикл включает пиридин, пиримидин, фуран, тиофен, пиррол, изоксазол, изотиазол, пиазол, оксазол, тиазол, имидазол, оксазол, в том числе 1,2,3-оксадиазол, 1,2,5-оксадиазол и 1,3,4-оксадиазол, тиadiaзол, в том числе 1,2,3-тиadiaзол, 1,2,5-тиadiaзол и 1,3,4-тиadiaзол, триазол, в том числе 1,2,3-триазол, 1,3,4-триазол, тетразол, в том числе 1,2,3,4-тетразол и 1,2,4,5-тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиазин, триазин, в том числе 1,2,4-триазин и 1,3,5-триазин, тетразин, в том числе 1,2,4,5-тетразин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, морфолин, азетидин, тетрагидропиран, тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное.

[0074] Термин "гидроксил", используемый в настоящем описании, представлен формулой -ОН.

[0075] Термин "кетон", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $A^1C(O)A^2$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании.

[0076] Термин "азид", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $-N_3$ .

[0077] Термин "нитро", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $-NO_2$ .

[0078] Термин "нитрил", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $-CN$ .

[0079] Термин "силл", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $-SiA^1A^2A^3$ , где  $A^1$ ,  $A^2$  и  $A^3$  могут независимо представлять собой водород или алкильную,

циклоалкильную, алкоксильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании.

[0080] Термин "сульфооксо", используемый в настоящем описании, представлен формулами  $-S(O)A^1$ ,  $-S(O)_2A^1$ ,  $-OS(O)_2A^1$  или  $-OS(O)_2OA^1$ , где  $A^1$  может представлять собой водород или алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании. В настоящем описании "S(O)" представляет собой сокращенное обозначение  $S=O$ . Термин "сульфонил" используется в настоящем описании для обозначения сульфооксогруппы, представленной формулой  $-S(O)_2A^1$ , где  $A^1$  может представлять собой водород или алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании. Термин "сульфон", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $A^1S(O)_2A^2$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании. Термин "сульфоксид", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $A^1S(O)A^2$ , где  $A^1$  и  $A^2$  могут независимо представлять собой алкильную, циклоалкильную, алкенильную, циклоалкенильную, алкинильную, циклоалкинильную, арильную или гетероарильную группу, как раскрыто в настоящем описании.

[0081] Термин "тиол", используемый в настоящем описании, представлен формулой  $-SH$ .

[0082] " $R^1$ ", " $R^2$ ", " $R^3$ " " $R^n$ ", где  $n$  представляет собой целое число, как используется в настоящем описании, могут независимо содержать одну или несколько групп, перечисленных выше. Например, если  $R^1$  представляет собой алкильную группу с прямой цепью, один из атомов водорода алкильной группы факультативно может быть замещен гидроксильной группой, алкоксигруппой, алкильной группой, галогенидом и т.п. В зависимости от выбираемых групп первая группа может быть включена во вторую группу или, альтернативно, первая группа может быть боковой (т.е. присоединенной) ко второй группе. Например, во фразе "алкильная группа, содержащая аминогруппу", аминогруппа может быть включена в каркас алкильной группы. Как альтернатива, аминогруппа может быть присоединена к каркасу алкильной группы. Характер выбираемой группы (выбираемых групп) будет определять, будет ли первая группа встроена или присоединена ко второй группе.

[0083] Как раскрыто в настоящем описании, соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут содержать "факультативно замещенные" фрагменты. В общем, термин "замещенный", независимо от того, предшествует ли ему термин "факультативно" или нет, означает, что один или несколько атомов водорода упомянутого фрагмента заменены пригодным заместителем. Если не указано иное, "факультативно замещенная" группа может иметь пригодный заместитель в каждом замещаемом положении группы, и когда более чем одно положение в любой данной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбираемым из упомянутой группы, заместители могут быть одинаковыми или разными в каждой положении. Комбинации заместителей, предусмотренные настоящим изобретением, предпочтительно представляют собой те комбинации, которые приводят к образованию стабильных или химически осуществимых соединений. Также предполагается, что в некоторых аспектах, если явно не указано иное, отдельные заместители могут быть дополнительно факультативно замещены (т.е. дополнительно замещены или незамещены). Термин "стабильный", используемый в настоящем описании, имеет отношение к соединениям, которые существенно не изменяются при воздействии условий, позволяющих их производство, обнаружение и в некоторых аспектах их извлечение, очистку и использование для одной или нескольких целей, раскрытых в настоящем описании.

[0084] Пригодными одновалентными заместителями на замещаемом атоме углерода "факультативно замещенной" группы независимо являются галоген;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$ ;  $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$ , который может быть замещен  $\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ , который может быть замещен  $\text{R}^\circ$ ;  $-\text{CH}=\text{CHPh}$ , который может быть замещен  $\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -пиридил, который может быть замещен  $\text{R}^\circ$ ;  $-\text{NO}_2$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{N}_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{N}(\text{R}^\circ)\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{OSiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{OC}(\text{O})(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$ ;  $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SC}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-\text{SC}(\text{S})\text{SR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OC}(\text{O})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$ ;  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$ ;  $-\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$ ;  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$ ;  $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$ ;  $\text{SiR}^\circ_3$ ;  $-(\text{C}_{1-4}$  алкилен с прямой или разветвленной цепью) $\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ ; или  $-(\text{C}_{1-4}$ -алкилен с прямой или разветвленной цепью) $\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$ , где каждый  $\text{R}^\circ$  может быть замещен, как определяется ниже, и



независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub> алифатическую группу, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>-(5-6 членное гетероарильное кольцо), или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых наличия R<sup>o</sup>, вместе с их промежуточным атомом (промежуточными атомами) образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которые могут быть замещены, как определено ниже.

[0085] Пригодными одновалентными заместителями на R<sup>o</sup> (или кольцо, образованном двумя независимыми наличиеми R<sup>o</sup> вместе с их промежуточными атомами), являются галоген, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R<sup>o</sup>, -(галогенR<sup>o</sup>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR<sup>o</sup>)<sub>2</sub>; -O(галогенR<sup>o</sup>), -CN, -N<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR<sup>o</sup>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR<sup>o</sup><sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SiR<sup>o</sup><sub>3</sub>, -OSiR<sup>o</sup><sub>3</sub>, -C(O)SR<sup>o</sup>, -(C<sub>1-4</sub>-алкиленовая группа с прямой или разветвленной цепью)C(O)OR<sup>o</sup>, или -SSR<sup>o</sup>, где R<sup>o</sup> незамещен или, в случае предшествования термином "галоген", замещен лишь одним или несколькими галогенами, и независимо выбран из C<sub>1-4</sub>-алифатической группы, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph или 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Пригодные двухвалентные заместители насыщенного атома углерода R<sup>o</sup> включают =O и =S.

[0086] Пригодные двухвалентные заместители насыщенного атома углерода "факультативно замещенной" группы включают следующие: =O, =S, =NNR<sup>\*</sup><sub>2</sub>, =NNHC(O)R<sup>\*</sup>, =NNHC(O)OR<sup>\*</sup>, =NNHS(O)<sub>2</sub>R<sup>\*</sup>, =NR<sup>\*</sup>, =NOR<sup>\*</sup>, -O(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>O- или -S(C(R<sup>\*</sup>)<sub>2</sub>)<sub>2-3</sub>S-, где каждое независимое присутствие R<sup>\*</sup> выбрано из водорода, C<sub>1-6</sub>-алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Пригодные двухвалентные заместители, которые связаны с соседними замещаемыми атомами углерода "факультативно замещенной" группы, включают: -O(CR<sup>\*</sup>)<sub>2-3</sub>O-, где каждое независимое присутствие R<sup>\*</sup> выбрано из водорода, C<sub>1-6</sub>-алифатической группы, которая может быть замещена, как определено ниже, или незамещенного 5-6-членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, имеющего 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0087] Пригодные заместители в алифатической группе R<sup>\*</sup> включают галоген, R<sup>o</sup>,

$-(\text{галогенR}^\bullet)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^\bullet$ ,  $-\text{O}(\text{галогенR}^\bullet)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^\bullet$ ,  $-\text{NR}^\bullet_2$  или  $-\text{NO}_2$ , где каждый  $\text{R}^\bullet$  является незамещенным или, в случае предшествования термином "галоген", замещен лишь одним или несколькими галогенами, и независимо представляет собой  $\text{C}_{1-4}$ -алифатическую группу,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0088] Пригодные заместители на замещаемом азоте "факультативно замещенной" группы включают  $-\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^\dagger_2$ ,  $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\dagger_2$  или  $-\text{N}(\text{R}^\dagger)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\dagger$ , где каждый  $\text{R}^\dagger$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ -алифатическую группу, которая может быть замещена, как определено ниже, незамещенный  $-\text{OPh}$  или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, несмотря на приведенное выше определение, два независимых присутствия  $\text{R}^\dagger$ , взятые вместе с их промежуточным атомом (промежуточными атомами), образуют незамещенное 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

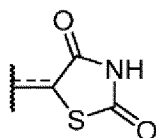
[0089] Пригодными заместителями в алифатической группе  $\text{R}^\dagger$  независимо являются галоген,  $-\text{R}^\bullet$ ,  $-(\text{галогенR}^\bullet)$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^\bullet$ ,  $-\text{O}(\text{галогенR}^\bullet)$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}^\bullet$ ,  $-\text{NR}^\bullet_2$  или  $-\text{NO}_2$ , где каждый  $\text{R}^\bullet$  является незамещенным или, в случае предшествования термином "галоген", замещен лишь одним или несколькими галогенами, и представляет собой независимо  $\text{C}_{1-4}$ -алифатическую группу,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$  или 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, имеющее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0090] Термин "уходящая группа" ("LG") имеет отношение к атому (или группе атомов) с электроноакцепторной способностью, который может быть вытеснен как стабильная частица, захватывая с собой связывающие электроны. Примеры пригодных уходящих групп включают галогениды и сложные эфиры сульфонов, включая, помимо прочего, трифлат, мезилат, тозилат и брозилат.

[0091] Термины "гидролизуемая группа" и "гидролизуемый фрагмент" имеют отношение к функциональной группе, способной подвергаться гидролизу, например, в основных или кислых условиях. Примеры гидролизуемых остатков включают, помимо прочего, галогенангидриды, активированные карбоновые кислоты и различные защитные группы, известные в данной области (смотри, например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, 1999).

[0092] Термин "органический остаток" определяет углеродсодержащий остаток, т.е. остаток, содержащий по меньшей мере один атом углерода, и включает, помимо прочего, углеродсодержащие группы, остатки или радикалы, определенные выше. Органические остатки могут содержать различные гетероатомы или быть связанными с другой молекулой через гетероатом, включая кислород, азот, серу, фосфор и т.п. Примеры органических остатков включают, но не ограничиваются алкилами или замещенными алкилами, алкокси или замещенными алкокси, моно- или дизамещенными амино, амидными группами и т.д. Органические остатки могут предпочтительно содержать 1-18 атомов углерода, 1-15 атомов углерода, 1-12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-4 атомов углерода. В другом аспекте органический остаток может содержать 2-18 атомов углерода, 2-15 атомов углерода, 2-12 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-4 атомов углерода или 2-6 атомов углерода.

[0093] Очень близким синонимом термина "остаток" является термин "радикал", который, при использовании в описании и заключительной формуле изобретения, имеет отношение к фрагменту, группе или субструктуре молекулы, раскрытой в настоящем описании, независимо от того, каким образом получена упомянутая молекула. Например, радикал 2,4-тиазолидиндиона в конкретном соединении имеет структуру:



независимо от того, используется ли для получения упомянутого соединения тиазолидиндион. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения, радикал (например, алкил) может быть дополнительно модифицирован (т.е. замещенный алкил) путем присоединения к нему одного или нескольких "радикалов-заместителей". Количество атомов в данном радикале не имеет решающего значения для настоящего изобретения, если в настоящем описании не указано иное.

[0094] "Органические радикалы" в том виде, как этот термин определен и используется в настоящем описании, содержат один или несколько атомов углерода. Органический радикал может иметь, например, 1-26 атомов углерода, 1-18 атомов углерода, 1-12 атомов углерода, 1-8 атомов углерода, 1-6 атомов углерода или 1-4 атома углерода. В другом аспекте органический радикал может иметь 2-26 атомов углерода, 2-18 атомов углерода, 2-12 атомов углерода, 2-8 атомов углерода, 2-6 атомов углерода или 2-4 атома углерода. В органических радикалах водород часто связан с по меньшей мере некоторыми атомами углерода органического радикала. Одним из примеров органического радикала, который не содержит неорганических атомов, является

5,6,7,8-тетрагидро-2-нафтильный радикал. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения органический радикал может содержать 1-10 неорганических гетероатомов, связанных с ним или внутри него, включая галогены, кислород, серу, азот, фосфор и тому подобное. Примеры органических радикалов включают, помимо прочего, алкил, замещенный алкил, циклоалкил, замещенный циклоалкил, монозамещенный амино, дизамещенный амино, ацилокси, циано, карбокси, карбоалкокси, алкилкарбоксамид, замещенный алкилкарбоксамид, диалкилкарбоксамид, замещенный диалкилкарбоксамид, алкилсульфонил, алкилсульфинил, тиаалкил, тиогалогеналкил, алкокси, замещенный алкокси, галогеналкил, галогеналкокси, арил, замещенный арил, гетероарил, гетероциклический или замещенный гетероциклический радикалы, причем эти термины определены в других местах настоящего описания. Несколько неограничивающих примеров органических радикалов, которые включают гетероатомы, включают алкоксирадикалы, трифторметоксирадикалы, ацетоксирадикалы, диметиламинорадикалы и тому подобное.

[0095] "Неорганические радикалы", в том виде, как этот термин определен и использован в настоящем описании, не содержат атомов углерода и, следовательно, включают только атомы, отличные от углерода. Неорганические радикалы включают связанные комбинации атомов, выбираемых из водорода, азота, кислорода, кремния, фосфора, серы, селена и галогенов, таких как фтор, хлор, бром и йод, которые могут присутствовать индивидуально или связаны вместе в их химически стабильных комбинациях. Неорганические радикалы содержат 10 или менее, а предпочтительно 1-6 или от 1-4 неорганических атомов, перечисленных выше, связанных вместе. Примеры неорганических радикалов включают, помимо прочего, амино, гидроксид, галогены, нитро, тиол, сульфат, фосфат и подобные общеизвестные неорганические радикалы. Неорганические радикалы не связывают в себе металлические элементы таблицы Менделеева (такие как щелочные металлы, щелочноземельные металлы, переходные металлы, лантаноиды или актиноиды), хотя такие ионы металлов иногда могут служить фармацевтически приемлемым катионом для анионных неорганических радикалов, таких как сульфат, фосфат или подобные анионные неорганические радикалы. Неорганические радикалы не содержат металлоидных элементов, таких как бор, алюминий, галлий, германий, мышьяк, олово, свинец или теллур, или элементов благородного газа, если иное специально не указано в настоящем описании.

[0096] Соединения, раскрытые в настоящем описании, могут содержать одну или несколько двойных связей и, таким образом, потенциально могут образовывать *цис/транс* (*E/Z*)-изомеры, а также другие конформационные изомеры. Если не указано иное,

настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также смеси таких изомеров.

[0097] Если не указано иное, формула, в которой химические связи показаны только сплошными линиями, а не клиньями или пунктирными линиями, предполагает каждый возможный изомер, например, каждый энантиомер и диастереомер, а также смесь изомеров, такую как рацемическая или скалемическая смесь. Соединения, раскрытые в настоящем описании, могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, потенциально могут давать диастереомеры и оптические изомеры. Если не указано иное, настоящее изобретение включает все такие возможные диастереомеры, а также их рацемические смеси, их по существу чистые разделенные энантиомеры, все возможные геометрические изомеры и их фармацевтически приемлемые соли. Также включены смеси стереоизомеров, а также отдельные специфические стереоизомеры. В ходе синтетических процедур, используемых для получения таких соединений, или при использовании процедур рацемизации или эпимеризации, известных специалистам в данной области, продукты таких процедур могут представлять собой смесь стереоизомеров.

[0098] Многие органические соединения существуют в оптически активных формах, обладающих способностью вращать плоскость плоскополяризованного света. При описании оптически активного соединения префиксы D и L или R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы вокруг ее хирального центра (центров). Префиксы d и l или (+) и (-) используются для обозначения знака вращения плоскополяризованного света соединением, причем (-) или l означают, что соединение является левовращающим. Соединение с префиксом (+) или d является правовращающим. Для данной химической структуры эти соединения, называемые стереоизомерами, идентичны, за исключением того, что они являются ненакладываемыми зеркальными отражениями друг друга. Конкретный стереоизомер также может называться энантиомером, а смесь таких изомеров часто называют энантиомерной смесью. Смесь энантиомеров в соотношении 50:50 называется рацемической смесью. Многие из раскрытых в настоящем описании соединений могут иметь один или несколько хиральных центров и, следовательно, могут существовать в различных энантиомерных формах. При желании хиральный углерод можно обозначить звездочкой (\*). Когда связи с хиральным углеродом изображены в раскрытых формулах в виде прямых линий, подразумевается, что в формулу включены как (R), так и (S) конфигурации хирального углерода и, следовательно, как энантиомеры, так и их смеси. Как это используется в данной области, когда желательно указать абсолютную конфигурацию хирального

углерода, одну из связей с хиральным углеродом можно изобразить в виде клина (связи с атомами над плоскостью), а другую можно изобразить как группу или клин коротких параллельных линий (связи с атомами ниже плоскости). Систему Кана-Ингольда-Прелога можно использовать для присвоения конфигурации (R) или (S) хиральному углероду.

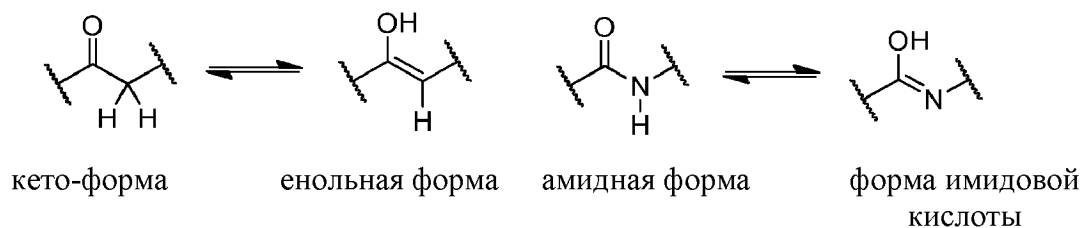
[0099] Соединения, раскрытые в настоящем описании, содержат атомы как в их природном изотопном составе, так и в неприродном изотопном составе. Раскрытые соединения могут представлять собой меченые изотопами или изотопно-замещенные соединения, идентичные описанным, за исключением того факта, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличающееся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, соответствующие настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. К числу упомянутых соединений также относятся их пролекарства и фармацевтически приемлемые соли упомянутых соединений или упомянутых пролекарств, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые меченые изотопами соединения, соответствующие настоящему изобретению, например соединения, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , полезны при проведении исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы, насыщенные тритием, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замена более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е.  $^2\text{H}$ , может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличением периода полувыведения *in vivo* или снижением требований к дозировке, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. Меченые изотопами соединения, соответствующие настоящему изобретению, и их пролекарства обычно можно получить, выполняя раскрытые ниже процедуры, заменяя немеченый изотопами реагент легкодоступным меченым изотопом реагентом.

[00100] Соединения, раскрытые в настоящем изобретении, могут присутствовать в виде сольватов. В некоторых случаях растворитель, используемый для приготовления сольвата, представляет собой водный раствор, и тогда сольват часто называют гидратом. Соединения могут присутствовать в виде гидратов, которые можно получить, например, кристаллизацией из растворителя или из водного раствора. При этом одна, две, три или любое произвольное количество молекул сольвата или воды могут соединяться с

соединениями, соответствующими настоящему изобретению, с образованием сольватов и гидратов. Если не указано иное, изобретение включает все такие возможные сольваты.

[00101] Термин "сокристалл" означает физическую ассоциацию двух или более молекул, стабильность которых обусловлена нековалентным взаимодействием. Один или несколько компонентов этого молекулярного комплекса обеспечивают стабильный каркас кристаллической решетки. В некоторых случаях молекулы-гости включены в кристаллическую решетку в виде ангидратов или сольватов, смотри, например, "Crystal Engineering of the Composition of Pharmaceutical Phases. Do Pharmaceutical Co-crystals Represent a New Path to Improved Medicines?" Almarasson, O., et. al., The Royal Society of Chemistry, 1889-1896, 2004. Примеры сокристаллов включают *p*-толуолсульфоновую кислоту и бензолсульфоновую кислоту.

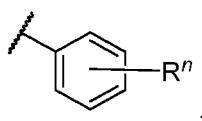
[00102] Также понятно, что некоторые соединения, раскрытые в настоящем описании, могут присутствовать в виде равновесных таутомеров. Например, кетоны с альфа-водородом могут существовать в равновесной кето-форме и енольной форме.



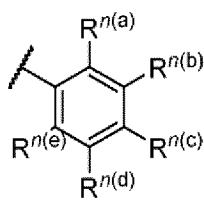
Аналогично, амиды с N-водородом могут существовать в равновесной амидной форме и форме имидовой кислоты. Если не указано иное, настоящее изобретение включает все такие возможные таутомеры.

[00103] Известно, что химические вещества образуют твердые вещества, которые присутствуют в различных состояниях порядка, которые называются полиморфными формами или модификациями. Различные модификации полиморфного вещества могут сильно различаться по своим физическим свойствам. Соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут присутствовать в различных полиморфных формах, причем отдельные модификации могут быть метастабильными. Если не указано иное, изобретение включает все такие возможные полиморфные формы.

[00104] В некоторых аспектах структура соединения может быть представлена формулой:



что понимается как эквивалент формулы:



где  $n$  обычно представляет собой целое число. То есть подразумевается, что  $R^n$  представляет пять независимых заместителей,  $R^{n(a)}$ ,  $R^{n(b)}$ ,  $R^{n(c)}$ ,  $R^{n(d)}$ ,  $R^{n(e)}$ . Под "независимыми заместителями" подразумевается, что каждый заместитель  $R$  может быть определен независимо. Например, если в одном случае  $R^{n(a)}$  представляет собой галоген, то в этом случае  $R^{n(b)}$  не обязательно представляет собой галоген.

[00105] Определенные материалы, соединения, композиции и компоненты, раскрытые в настоящем описании, могут быть получены коммерческим путем или легко синтезированы с использованием методов, обычно известных специалистам в данной области. Например, исходные материалы и реагенты, используемые при получении раскрытых соединений и композиций, доступны или от коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, штат Висконсин), Acros Organics (Morris Plains, штат Нью-Джерси), Fisher Scientific (Pittsburgh, штат Пенсильвания) или Sigma-Aldrich (St. Louis, штат Миссури), или их получают методами, известными специалистам в данной области, следуя процедурам, изложенным в таких ссылках, как Fieser и Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley and Sons, 4th Edition); и Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).

[00106] Если явно не указано иное, никоим образом не предполагается, что любой изложенный в настоящем описании способ должен быть истолкован как требующий, чтобы его этапы выполнялись в определенном порядке. Соответственно, если в пункте формулы изобретения на способ фактически не указан порядок выполнения его этапов, или в формуле изобретения или описании конкретно не указано, что этапы должны быть ограничены конкретным порядком, никоим образом не предполагается, что порядок, в любом отношении, может подразумеваться. Это справедливо для любых возможных неявных оснований для интерпретации, включая: вопросы логики в отношении организации этапов или рабочего процесса; простое значение, полученное из грамматической организации или пунктуации; и количество или тип примеров осуществления, изложенных в описании.

[00107] Раскрыты компоненты, которые следует использовать для приготовления



композиций, соответствующих настоящему изобретению, а также сами композиции, которые следует использовать в способах, раскрытых в настоящем описании. Эти и другие материалы раскрыты в настоящем описании, и понятно, что в случае раскрытия комбинаций, подгруппы, взаимодействий, групп и т.д. этих материалов, и в случае, если конкретная ссылка на каждую из различных индивидуальных и коллективных комбинаций и перестановок этих соединений не может быть явно раскрыта, каждая из них конкретно рассмотрена и описана в настоящем описании. Например, если раскрыто и обсуждено конкретное соединение и обсуждается ряд модификаций, которые можно внести в ряд молекул, включая соединения, конкретно предполагается каждая комбинация и перестановка соединения и модификации, которые возможны, если только специально не указано обратное. Таким образом, если раскрыт класс молекул А, В и С, а также класс молекул D, E и F, и пример комбинированной молекулы А-D, то даже если каждая из них не указана индивидуально, каждая из них предусматривается индивидуально и коллективно, что означает, что раскрытыми считаются комбинации А-E, А-F, В-D, В-E, В-F, С-D, С-E и С-F. Аналогично, также раскрыты любые их подмножества или комбинации. Таким образом, например, раскрытой будет считаться подгруппа А-E, В-F и С-E. Эта концепция применима ко всем аспектам настоящей заявки, включая, помимо прочего, этапы способов получения и применения композиций, соответствующих настоящему изобретению. Таким образом, если существует множество дополнительных этапов, которые могут быть выполнены, понятно, что каждый из этих дополнительных этапов может быть выполнен с использованием любого конкретного примера осуществления или комбинации вариантов осуществления способов, соответствующих настоящему изобретению.

[00108] Понятно, что композиции, раскрытые в настоящем описании, имеют определенные функции. В настоящем описании раскрыты определенные структурные требования для выполнения раскрытых функций, и понятно, что существует множество структур, которые могут выполнять одну и ту же функцию, которые связаны с раскрытыми структурами, и что эти структуры обычно достигали одного и того же результата.

## **В. Отрицательные аллостерические модуляторы mGlu5**

[00109] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к соединениям, пригодным для применения в качестве отрицательных аллостерических модуляторов метаботропного глутаматного рецептора подтипа 5 (mGlu5). Отрицательные аллостерические модуляторы являются неконкурентными антагонистами, и могут включать диапазон максимальной антагонистической активности от частичных

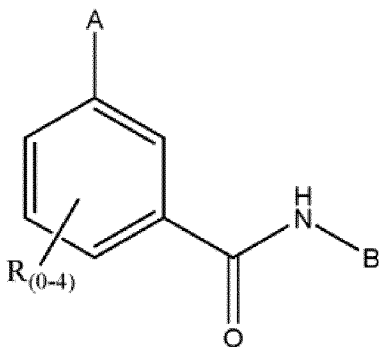
антагонистов до обратных агонистов. В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к соединениям, которые аллостерически модулируют активность рецептора mGlu5, влияя на чувствительность рецепторов mGlu5 к агонистам, не действуя сами по себе как ортостерические агонисты. Упомянутые соединения могут в одном из аспектов проявлять селективность по подтипам. Упомянутые соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут быть полезны при лечении неврологических и психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата, и других заболеваний, в которые вовлечены метаботропные рецепторы глутамата, как раскрыто далее в настоящем описании. Как правило, раскрытые соединения демонстрировали отрицательную аллостерическую модуляцию ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почек эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 крысы, в присутствии соединения, по сравнению с ответом на глутамат в отсутствие соединения. В другом аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 млекопитающего. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 человека.

[00110] Предполагается, что каждое раскрытое производное может быть факультативно дополнительно замещено. Также предполагается, что любое одно или несколько производных могут быть факультативно исключены из настоящего изобретения. Понятно, что раскрытое соединение может быть получено раскрытыми способами. Также понятно, что раскрытые соединения могут быть использованы в раскрытых способах применения.

### 1. Структура

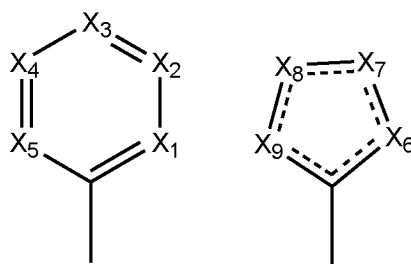
[00111] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, имеющим структуру, представленную формулой:

[00112] Соединение, имеющее структуру, представленную следующей формулой:

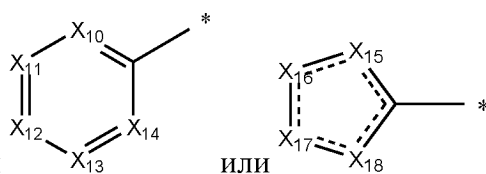


где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси

или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

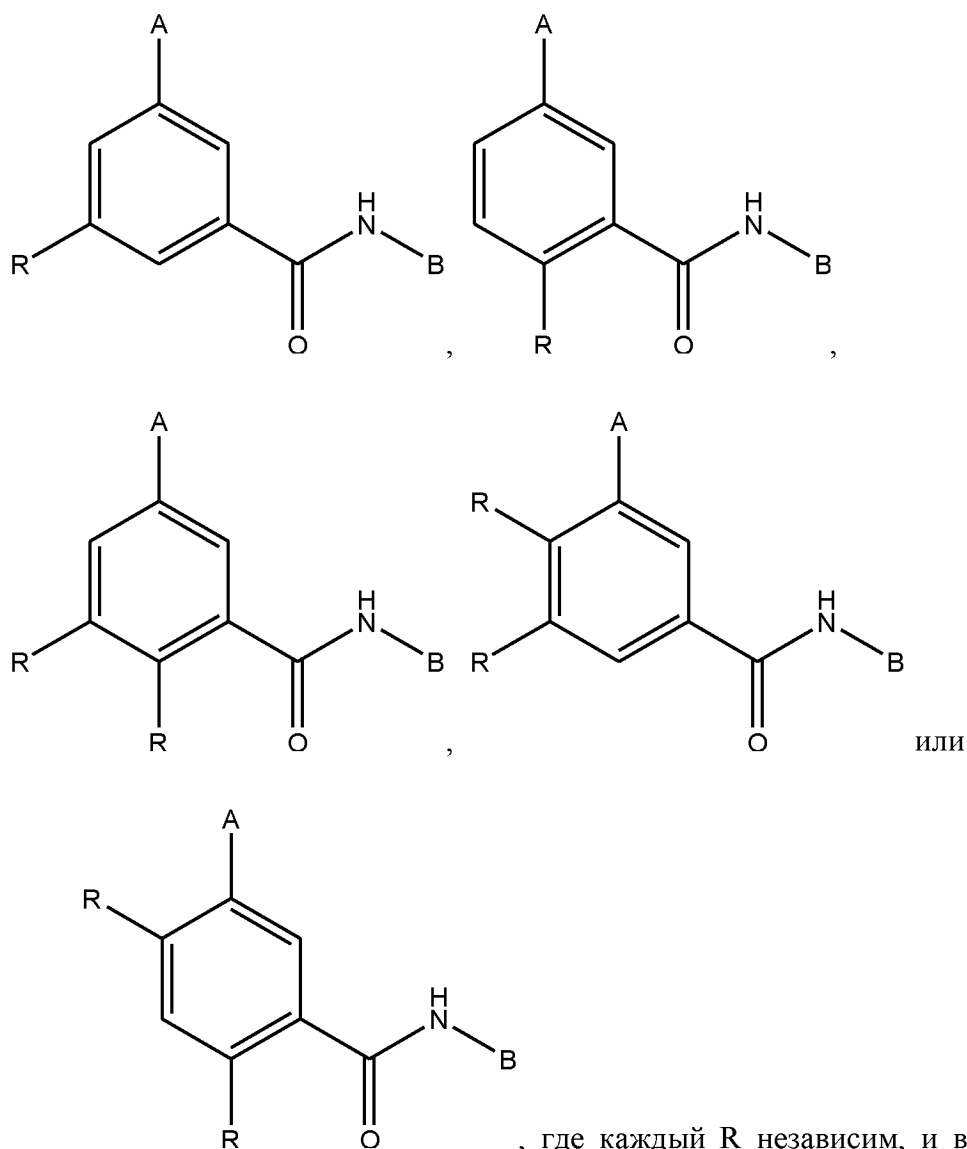
[00113] В другом аспекте упомянутое соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почек эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 крысы в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В еще одном аспекте упомянутое соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте соединение

демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5.

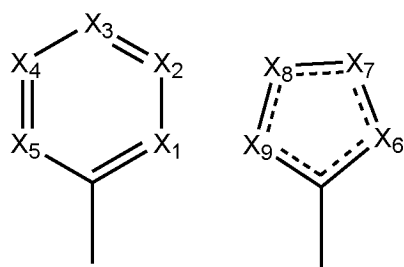
[00114] В другом аспекте упомянутое соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте упомянутое соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М.

[00115] В другом аспекте mGlu5 представляет собой крысиный mGlu5. В еще одном аспекте mGlu5 представляет собой человеческий mGlu5.

[00116] В другом аспекте заявлено соединение, которое имеет структуру, представленную формулой, выбранной из:

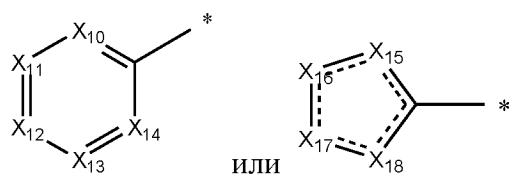


[00117] В другом аспекте настоящего изобретения заявлено соединение, в котором A



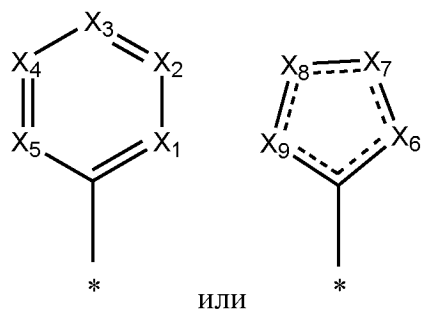
представляет собой \* или \*, где  $X_1$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;  $X_2$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_3$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_4$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_5$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;  $X_6$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;  $X_7$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;  $X_8$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;  $X_9$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N; каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, является независимым и выбран из H, D, OH,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , галогена, F, Cl,  $CH_3$ , алкила, алкилгалогена,  $CD_3$ , циклоалкила, CN, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00118] В другом аспекте заявлено соединение, в котором В представляет собой

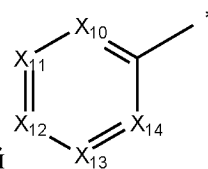


где  $X_{10}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_{11}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_{12}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_{13}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_{14}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_{15}$  представляет собой S, O или N;  $X_{16}$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;  $X_{17}$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;  $X_{18}$  представляет собой S, O, N; каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , галогена, F, Cl,  $CH_3$ , алкила,  $CD_3$ , CN, циклоалкила, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

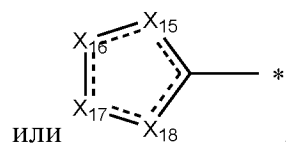
[00119] В другом аспекте заявлено соединение, в котором (i) А представляет собой

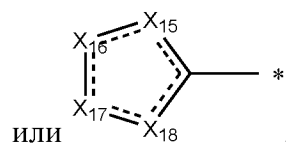


, где  $X_1$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;  $X_2$  представляет собой CH,  $CR_1$ , N;  $X_3$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_4$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;  $X_5$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;  $X_6$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;  $X_7$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;  $X_8$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;  $X_9$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N; каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, является независимым и выбран из H, D, OH, F,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , галогена, F, Cl,  $CH_3$ , алкила,  $CD_3$ , CN, циклоалкила, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

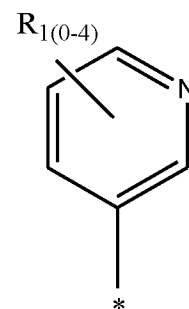


N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, NR<sub>1</sub> или N; (ii) В представляет собой

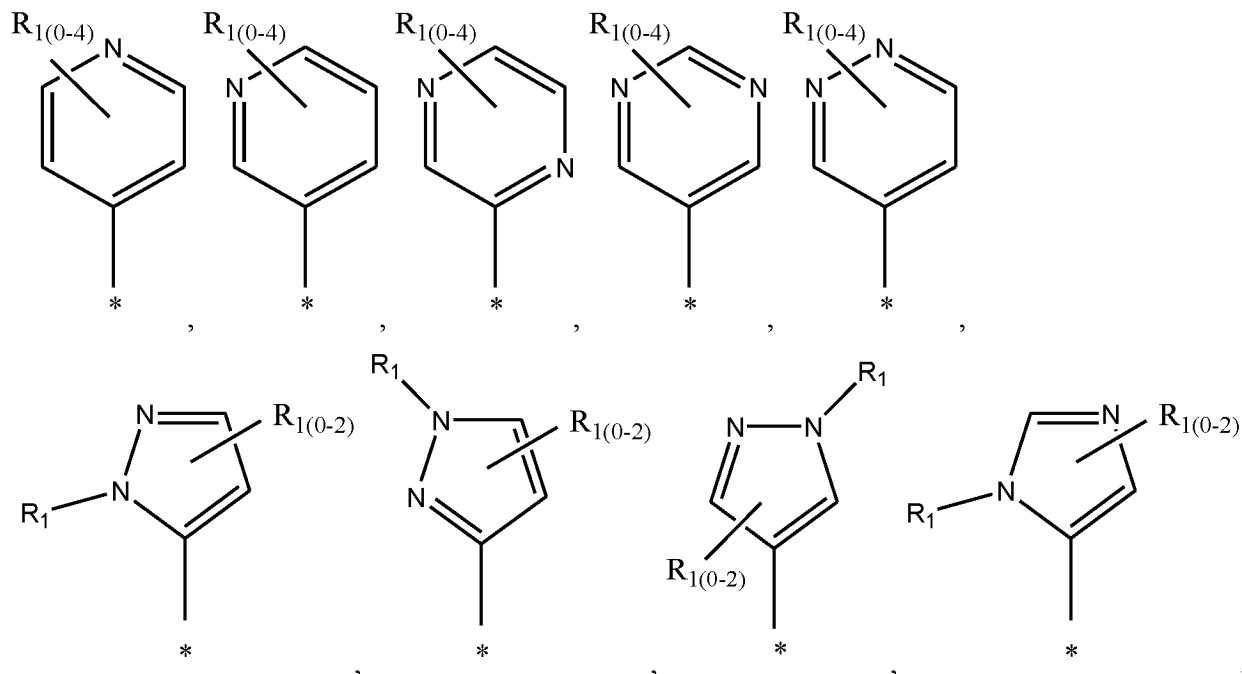


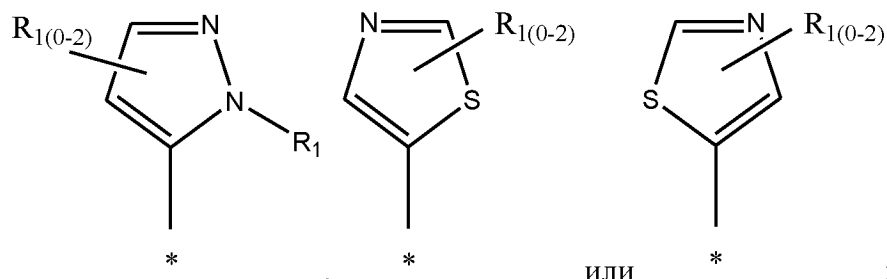
или , где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой S, O или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH или CR<sub>1</sub>; X<sub>17</sub> представляет собой CH или CR<sub>1</sub>;

X<sub>18</sub> представляет собой S, O, N; и (iii) каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, CD<sub>3</sub>, CN, циклоалкила, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

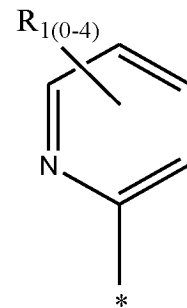


[00120] В другом аспекте заявлено соединение, в котором А выбран из:

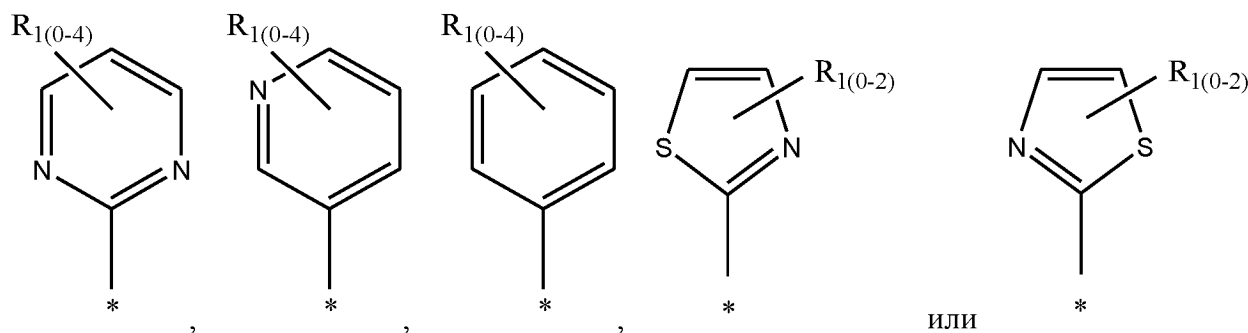




или ; каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, CD<sub>3</sub>, CN, циклоалкила, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

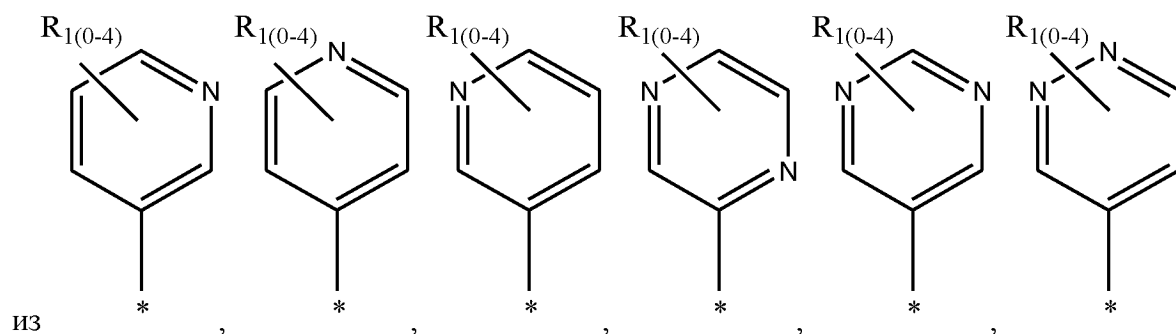


[00121] В другом аспекте заявлено соединение, в котором В выбран из

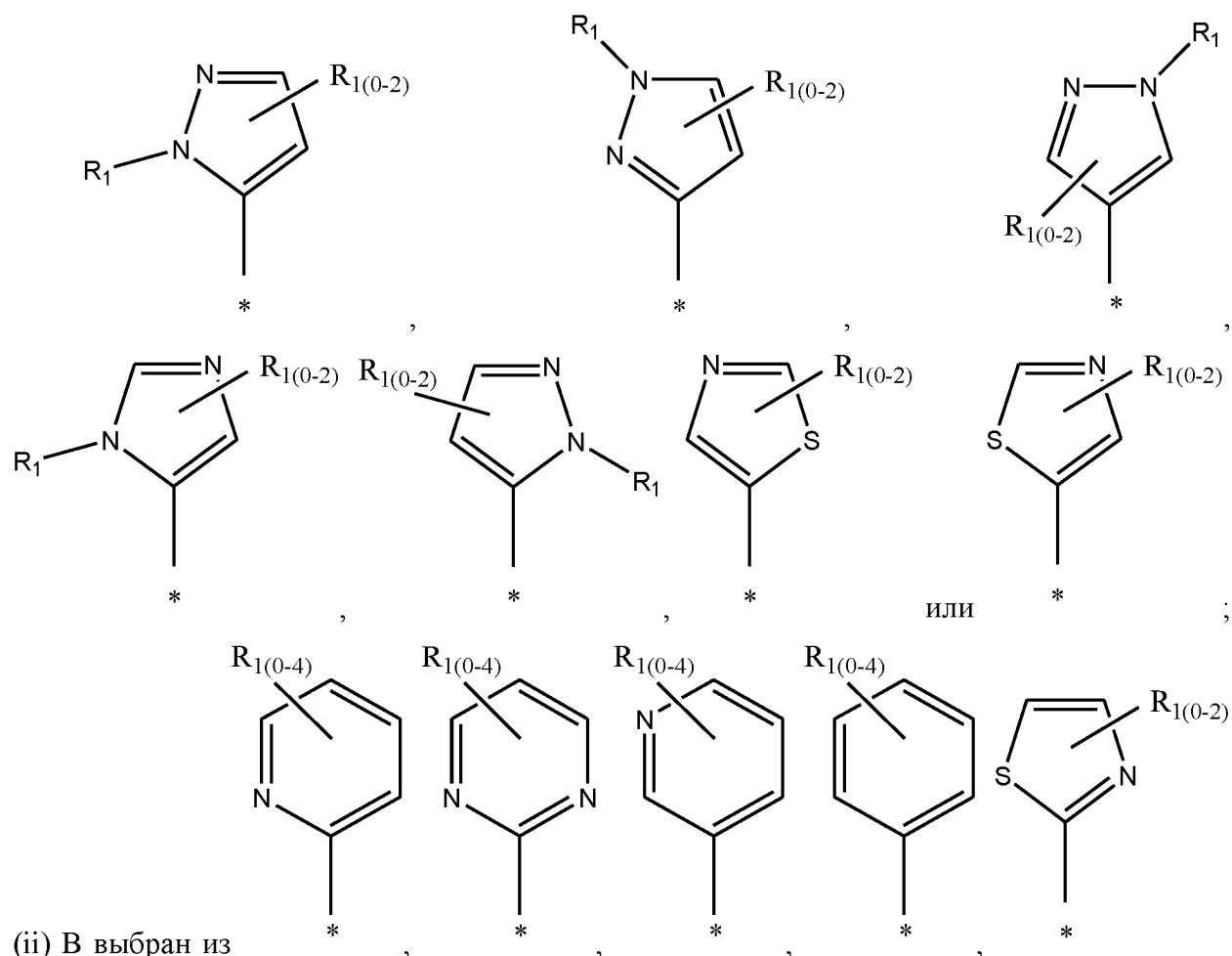


каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, CD<sub>3</sub>, CN, циклоалкила, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

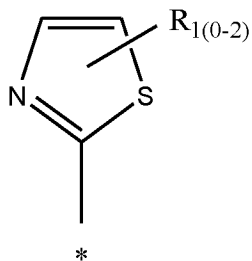
[00122] В другом аспекте заявлено соединение, в котором (i) А выбран



из

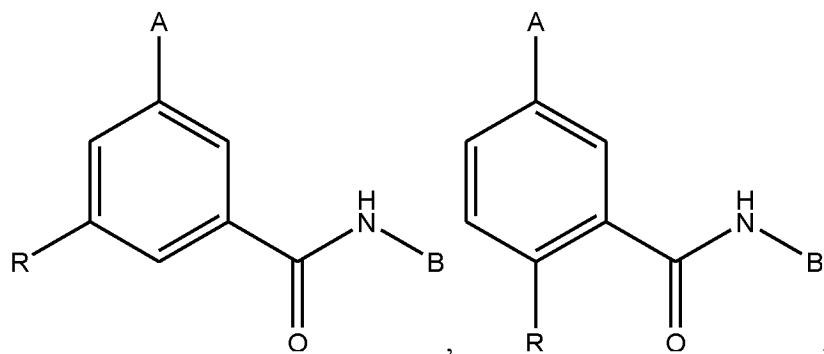


(ii) В выбран из

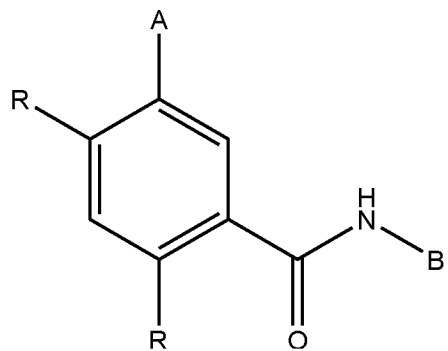
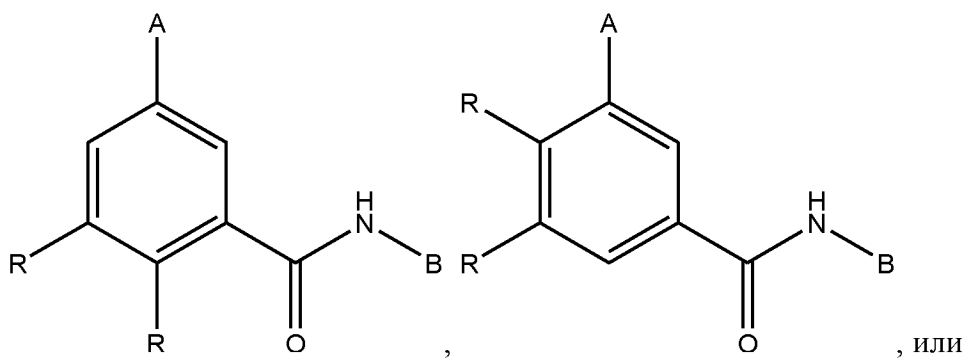


или \* ; и (iii) каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , галогена, F, Cl,  $\text{CH}_3$ , алкила,  $\text{CD}_3$ , циклоалкила, CN, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

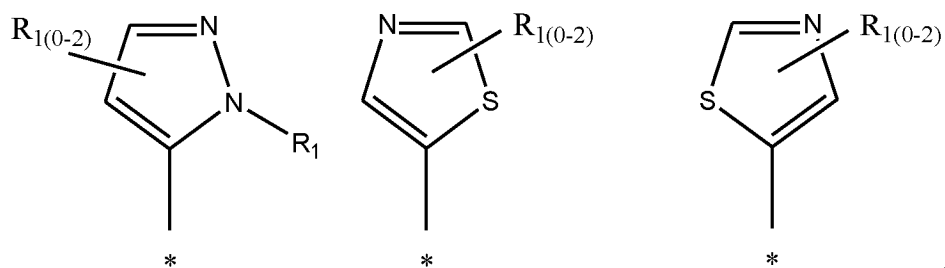
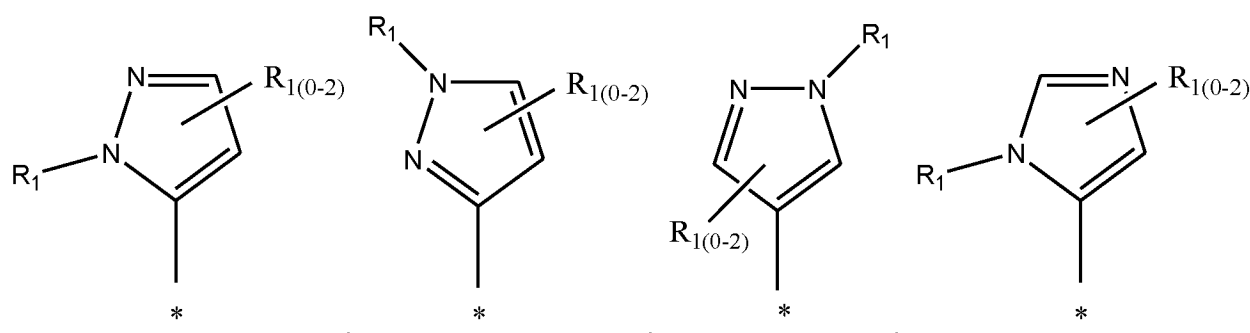
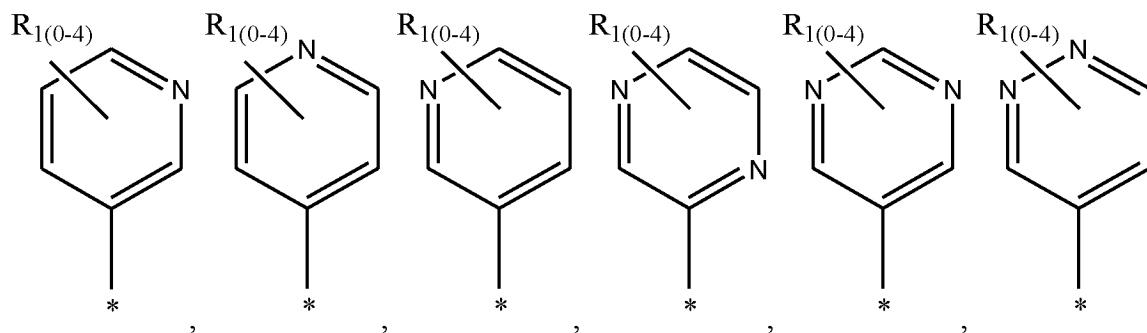
[00123] В другом аспекте заявлено соединение, которое имеет следующую формулу:



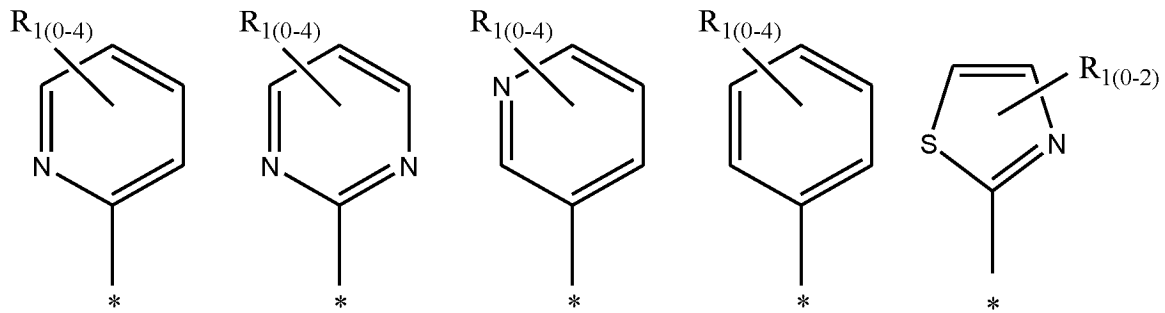




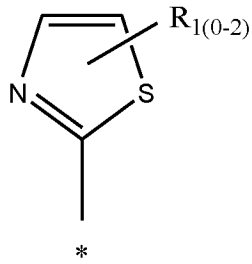
, где (i) A выбран из:



; (ii) B выбран из:



или

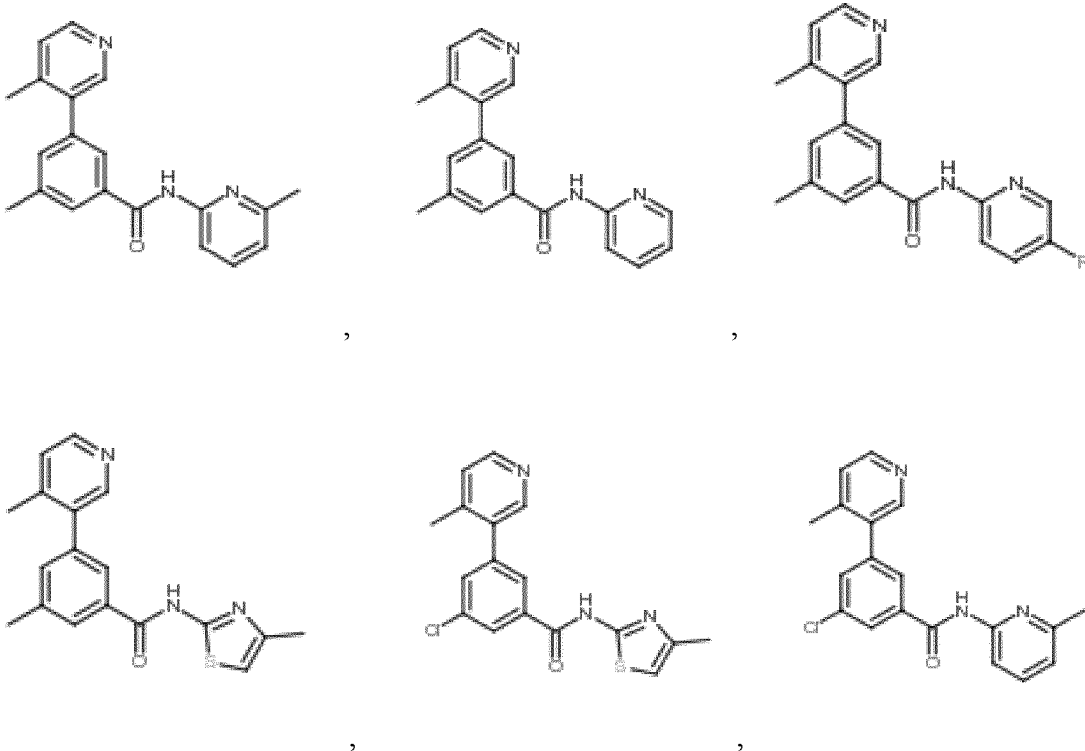


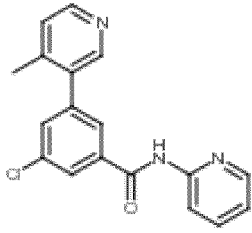
; и (iii) каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , галогена, F, Cl,  $\text{CH}_3$ , алкила,  $\text{CD}_3$ , циклоалкила, CN, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

[00124] Предполагается, что раскрытые соединения можно использовать в связи с раскрытыми способами, композициями, продуктами, применениями и наборами.

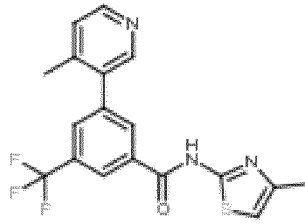
## 2. Примеры структур

[00125] В одном из аспектов заявлено соединение, которое выбрано из:

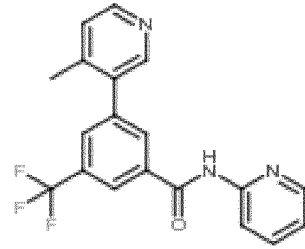




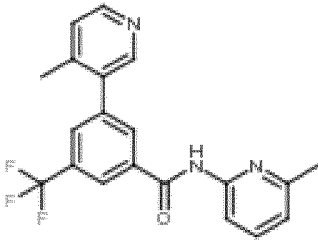
,



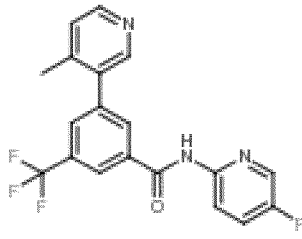
,



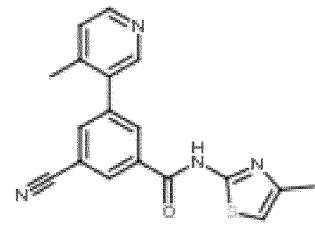
,



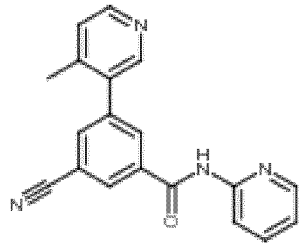
,



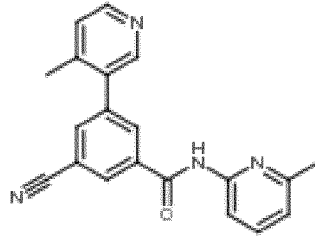
,



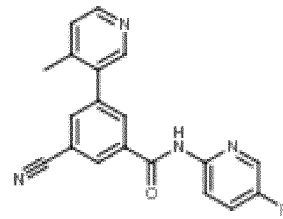
,



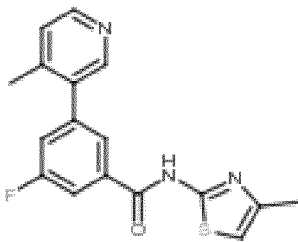
,



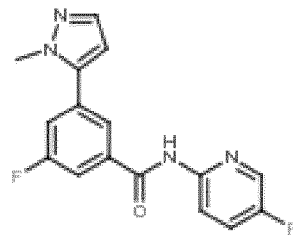
,



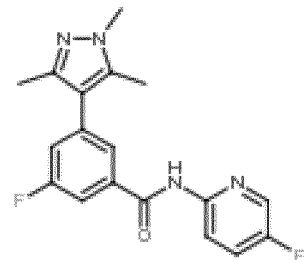
,



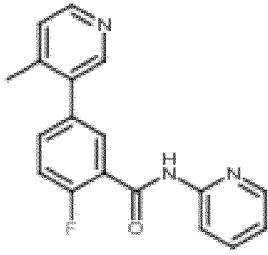
,



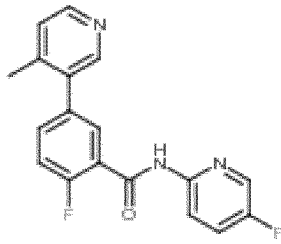
,



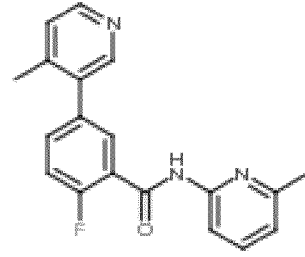
,



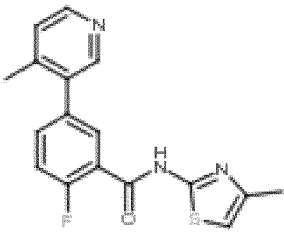
,



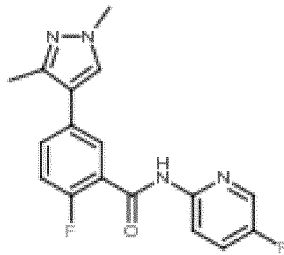
,



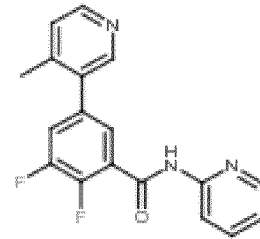
,



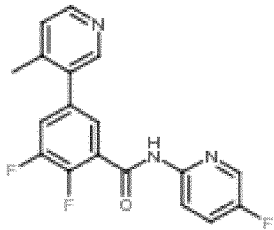
,



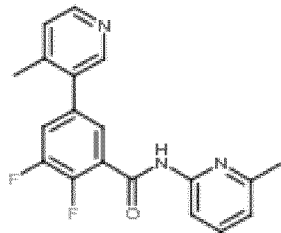
,



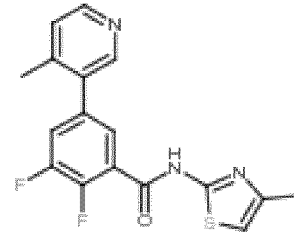
,



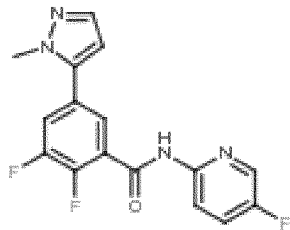
,



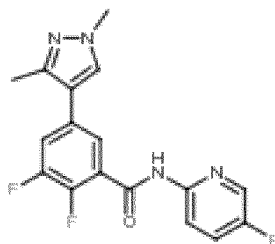
,



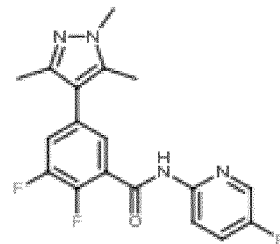
,



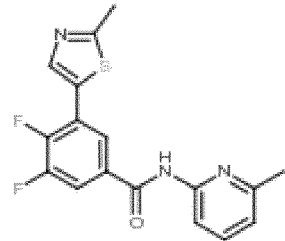
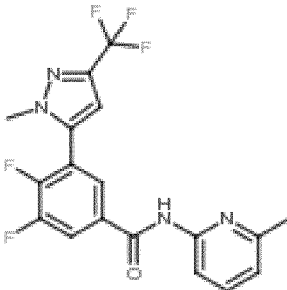
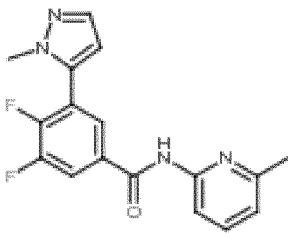
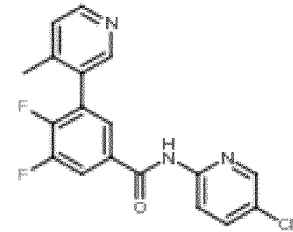
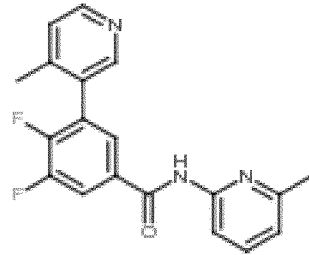
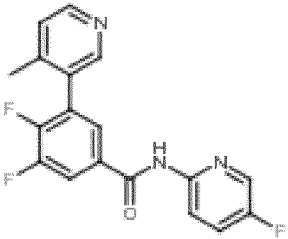
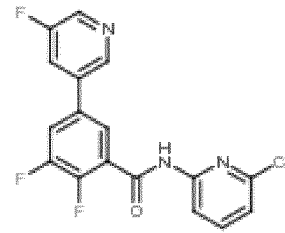
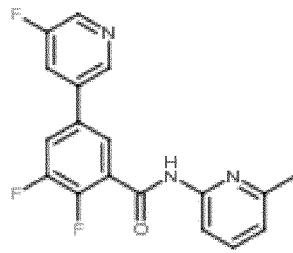
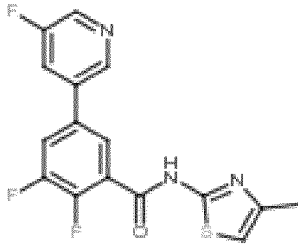
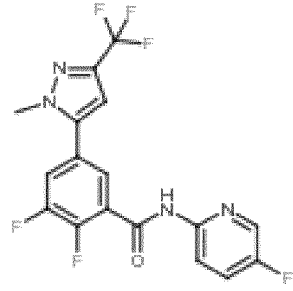
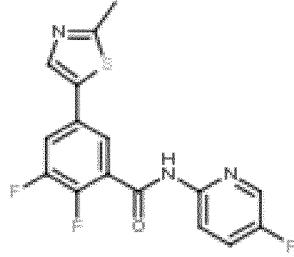
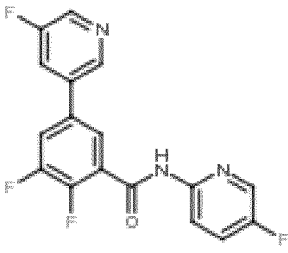
,

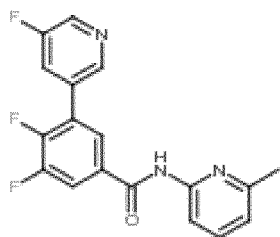


,

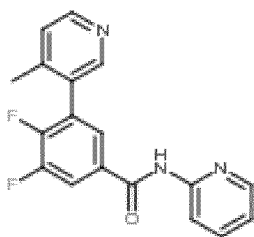


,

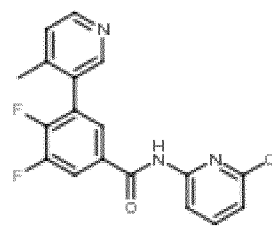




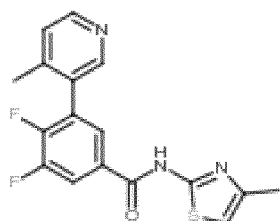
,



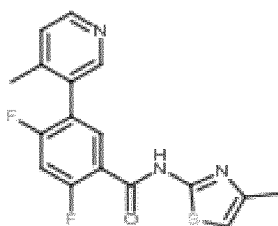
,



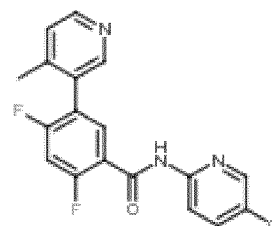
,



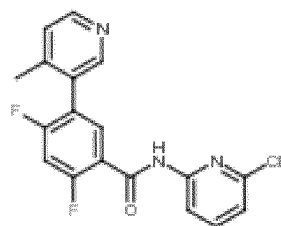
,



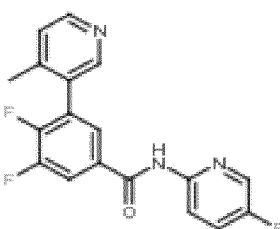
,



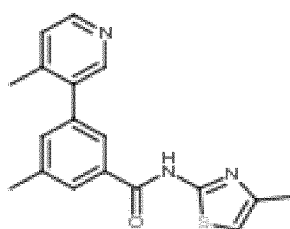
,



,



,



;

или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтически приемлемое производное.

[00126] В еще одном аспекте упомянутое соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почек эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 крысы в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В другом аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 человека. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 млекопитающих. В другом аспекте соединение демонстрирует

частичное или полное ингибирование mGlu5 в ответ на глутамат в виде снижения в ответ на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почки эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 человека, крысы или млекопитающего в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В еще одном аспекте соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию mGlu5 после контакта с клеткой, экспрессирующей mGlu5. В другом аспекте полученное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование mGlu5 после контакта с клеткой, экспрессирующей mGlu5.

[00127] Предполагается, что одна или несколько приведенных в качестве примера структур могут быть факультативно исключены из раскрытого изобретения.

### **3. Негативная аллостерическая модуляция ответа mGlu5**

[00128] В одном из аспектов упомянутые соединения демонстрировали отрицательную аллостерическую модуляцию ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почки эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 крысы, в присутствии соединения, по сравнению с ответом на глутамат в отсутствие соединения. В другом аспекте соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В другом аспекте соединение демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. Согласно еще одному другому аспекту упомянутое соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М. В еще одном аспекте соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 человека. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 млекопитающего.

### **С. Метаботропная активность глутаматных рецепторов**

[00129] Пригодность соединений, соответствующих настоящему изобретению, в качестве отрицательных аллостерических модуляторов активности метаботропных глутаматных рецепторов, в частности активности mGlu5, может быть продемонстрирована с использованием методологии, известной в данной области. Клетки НЕК 293А, стабильно экспрессирующие крысиный или человеческий mGlu5, высевали на 384-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном, сенсibilизированные поли-D-лизином, в 20 мкл аналитической среды (DMEM, содержащая 10% диализированной FBS, 20 mM HEPES, 100 единиц/мл пенициллина/стрептомицина плюс 250 нг/мл фунгизона и 1 mM пирувата натрия) из расчета 20 тыс. клеток на лунку. Клетки

выращивали в течение ночи при 37°C в присутствии 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день среду удаляли, и клетки инкубировали с 20 мкл 2,3 мкМ Fluo-4, AM, приготовленного в виде 2,3 мМ исходного раствора в DMSO и смешанного в соотношении 1:1 с 10% (в отношении массы к объему) плюроновой кислоты F-127, и разбавляли в аналитическом буфере (сбалансированный солевой раствор Хэнкса, 20 мМ HEPES и 2,5 мМ пробенецид) в течение 45 мин при 37°C. Краситель удаляли, добавляли 20 мкл аналитического буфера, и планшет инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре.

[00130] Поток Ca<sup>2+</sup> измеряли с использованием системы функционального скрининга лекарственных средств (FDSS7000, Hamamatsu, Япония). После установления базовой линии флуоресценции в течение приблизительно 3 с, к клеткам добавляли соединения, соответствующие настоящему изобретению, и измеряли ответ в клетках. Через 2,3 мин к клеткам добавляли концентрацию EC<sub>20</sub> агониста глутаматного рецептора mGlu5, и реакцию клеток измеряли в течение 1,9 мин; добавляли EC<sub>80</sub> концентрацию агониста, и снимали показания еще в течение 1,7 мин. Все тестируемые соединения растворяли, и разбавляли до концентрации 10 мМ в 100% DMSO. Затем соединения серийно разводили 1:3 в DMSO с получением 10-точечных кривых зависимости "концентрация-эффект", переносили на дочерние планшеты, и далее разводили в аналитическом буфере до 2× исходного раствора. Показатели флуоресценции кальция регистрировали как кратность базовой флуоресценции; затем необработанные данные нормализовали по максимальной реакции на глутамат. Антагонизм агонистической реакции рецептора mGlu5 в настоящем изобретении наблюдали как снижение реакции на почти максимальные концентрации глутамата в присутствии соединения по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения.

[00131] Файл необработанных данных, содержащий все моменты времени, использовали в качестве источника данных в шаблоне анализа. Он был сохранен FDSS как текстовый файл, разделенный табуляцией. Данные были нормализованы с использованием функции статического отношения (F/F<sub>0</sub>) для каждого измерения общего количества 360 значений на лунку, разделенного на начальное значение каждой лунки. Затем данные были приведены к пиковым амплитудам (максимум - начальный минимум) с использованием временного диапазона, который начинается за приблизительно 3 с до добавления EC<sub>20</sub>/EC<sub>80</sub> глутамата и продолжается приблизительно 90-120 с. Этого времени достаточно, чтобы уловить пиковую амплитуду клеточного ответа кальция. Отдельные амплитуды выражали в виде % E<sub>Max</sub> путем умножения каждой амплитуды на 100, и затем деления произведения на среднее значение амплитуд, полученных из лунок, обработанных EC<sub>Max</sub> глутамата. Значения IC<sub>50</sub> для тестируемых соединений получали



путем подгонки нормализованных значений с  $\log$  концентрации тестируемого соединения (в моль/л) с использованием четырехпараметрического логистического уравнения, в котором ни один из параметров не был фиксированным. Каждую из трех величин, полученных при каждой концентрации тестируемого соединения, взвешивали равномерно.

[00132] Соединение обозначали как отрицательный аллостерический модулятор (NAM), если соединение демонстрировало зависимое от концентрации снижение при добавлении  $EC_{80}$  глутамата. Для NAM с CRC (кривая зависимости "концентрация-эффект", которая достигала плато при  $Glu\ Max$  (т.е. амплитуде ответа в присутствии соединения в процентах от максимального ответа на глутамат) ниже 10%, сообщали значения  $IC_{50}$ . Для NAM с CRC, который достигал плато выше 10%  $Glu\ Max$ , сообщали значения  $IC_{50}$ , соединение обозначали как "частичный NAM" и указывали %  $Glu\ Max$ . Для отрицательных аллостерических модуляторов, которые демонстрировали снижение ответа  $EC_{80}$ , но не достигали плато, определяли, и сообщали среднее значение  $Glu\ Max$  при одной концентрации (30 пМ) (%  $Glu\ Max$ ), а значения  $IC_{50}$  сообщали как ">10000 нМ". Соединения без измеримой активности обозначали как ">30000 нМ", поскольку максимальная концентрация соединения, тестируемого в исследовании, составляла 30 пМ. Примерные данные показаны в представленных ниже Таблице 1 и Таблице 2.

[00133] В частности, раскрытые соединения обладали активностью в модуляции рецептора  $mGlu5$  в вышеупомянутых исследованиях, обычно с  $IC_{50}$  для модуляции менее чем приблизительно 30 пМ. Предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладали активностью в модуляции рецептора  $mGlu5$  с  $IC_{50}$  для отрицательной аллостерической модуляции менее чем приблизительно 500 нМ. Предпочтительные соединения снижали реакцию на концентрацию глутамата  $EC_{80}$  до уровня менее чем 50% от максимального ответа, а также вызывали сдвиг вправо и вниз кривой зависимости ответа на концентрацию глутамата. Эти соединения являются отрицательными аллостерическими модуляторами  $mGlu5$  человека и крысы и селективны в отношении  $mGlu5$  по сравнению с другими шестью подтипами метаботропных глутаматных рецепторов.

#### **D. Способы получения соединений**

[00134] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способам получения соединений, пригодных в качестве отрицательных аллостерических модуляторов метаботропного глутаматного рецептора подтипа 5 ( $mGlu5$ ), которые могут быть полезны при лечении неврологических и/или психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата, и других заболеваний, при которых вовлекаются метаботропные

рецепторы глутамата.

[00135] Соединения, соответствующие настоящему изобретению, можно получить, используя реакции, показанные на следующих схемах, в дополнение к другим стандартным манипуляциям, которые известны в литературе, проиллюстрированы в экспериментальных разделах или понятны специалисту в данной области. Для ясности показаны примеры, имеющие один заместитель, где допускается наличие нескольких заместителей согласно определениям, раскрытым в настоящем описании.

[00136] Раскрытые соединения можно получить различными методами. Согласно некоторым конкретным примерам, раскрытые соединения могут быть получены специалистом в данной области, как показано ниже.

[00137] В другом аспекте соединение включает продукт раскрытых способов. В еще одном аспекте изобретение включает фармацевтическую композицию, содержащую терапевтически эффективное количество продукта раскрытых способов и фармацевтически приемлемый носитель. В еще одном аспекте изобретение включает способ производства лекарственного средства, включающий объединение по меньшей мере одного соединения из любых раскрытых соединений или по меньшей мере одного продукта раскрытых способов с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

[00138] В другом аспекте полученное соединение может также подвергаться трансформации функциональных групп остальных заместителей с получением дополнительных аналогов.

[00139] В другом аспекте полученное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почки эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 крысы, в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 человека. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 млекопитающих.

[00140] В другом аспекте полученное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование mGlu5 в ответ на глутамат в виде снижения в ответ на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почки эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 человека, крысы или млекопитающего в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В еще одном аспекте полученное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию mGlu5 после контакта с клеткой, экспрессирующей mGlu5. В еще одном

аспекте полученное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование mGlu5 после контакта с клеткой, экспрессирующей mGlu5.

[00141] Предполагается, что каждый раскрытый способ может также включать дополнительные этапы, манипуляции и/или компоненты. Также предполагается, что любой один или несколько этапов, манипуляций и/или компонентов могут быть факультативно исключены из изобретения. Понятно, что раскрытые способы можно использовать для получения раскрытых соединений. Также понятно, что продукты раскрытых способов можно использовать в раскрытых способах применения.

#### **Е. Фармацевтические композиции**

[00142] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к фармацевтическим композициям, содержащим раскрытые соединения. То есть может быть предложена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество раскрытого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель. В другом аспекте эффективное количество представляет собой терапевтически эффективное количество. В еще одном аспекте эффективное количество представляет собой профилактически эффективное количество.

[00143] В некоторых аспектах раскрытые фармацевтические композиции содержат раскрытые соединения (включая их фармацевтически приемлемые соли) в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и факультативно другие терапевтические ингредиенты или адъюванты. Настоящие композиции включают композиции, пригодные для перорального, ректального, местного и парентерального (в том числе подкожного, внутримышечного и внутривенного) введения, хотя наиболее пригодный путь в каждом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, а также природы и тяжести условий, при которых осуществляется введение активного ингредиента. Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в виде единичной дозированной формы и приготовлены любым из способов, хорошо известных в области фармации.

[00144] Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемые соли" имеет отношение к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот. В случае, когда соединение, соответствующее настоящему изобретению, является кислым, его соответствующую соль можно легко получить из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований, включая неорганические основания и органические основания. Соли, полученные из таких неорганических оснований, включают соли алюминия, аммония, кальция, меди, железа, двухвалентного железа, лития, магния, марганца, калия, натрия, цинка и тому подобные

соли. Особенно предпочтительными являются соли аммония, кальция, магния, калия и натрия. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, а также циклические амины и замещенные амины, такие как встречающиеся в природе и синтезированные замещенные амины. Другие фармацевтически приемлемые органические нетоксичные основания, из которых могут образовываться соли, включают ионообменные смолы, такие как, например, аргинин, бетаин, кофеин, холин, *N,N'*-дибензилэтилендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, *N*-этилморфолин, *N*-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминовые смолы, прокаин, пурины, теобромин, триэтиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и тому подобное.

[00145] В настоящем описании термин "фармацевтически приемлемые нетоксичные кислоты" включает неорганические кислоты, органические кислоты и соли, полученные из них, например, уксусную, бензолсульфовую, бензойную, камфорсульфовую, лимонную, этансульфовую, фумаровую, глюконовую, глутаминовую, бромистоводородную, соляную, изетионовую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфовую, слизевую, азотную, памоевую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, *p*-толуолсульфовую кислоту и тому подобные. Предпочтительными являются лимонная, бромистоводородная, хлористоводородная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты.

[00146] На практике соединения, соответствующие настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли, соответствующие настоящему изобретению, можно комбинировать в качестве активного ингредиента в однородной смеси с фармацевтическим носителем в соответствии с обычными методами составления фармацевтических композиций. Носитель может принимать самые разнообразные формы в зависимости от формы препарата, желательного для введения, например, перорального или парентерального (в том числе внутривенного). Таким образом, фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут быть представлены в виде отдельных единиц, пригодных для перорального введения, таких как капсулы, крахмальные облатки или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента. Кроме того, композиции могут быть представлены в виде порошка, гранул, раствора, суспензии в водной жидкости, неводной жидкости, эмульсии масло-в-воде или эмульсии вода-в-масле. В дополнение к обычным дозированным формам, изложенным выше, соединения по настоящему изобретению

и/или их фармацевтически приемлемые соли можно также вводить с использованием средств контролируемого высвобождения и/или устройств доставки. Упомянутые композиции можно приготовить любым из фармацевтических способов. В общем, такие способы включают этап объединения активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько необходимых ингредиентов. В общем, композиции готовят путем равномерного и тщательного смешивания активного ингредиента с жидкими носителями или тонкоизмельченными твердыми носителями, или с тем и другим. Затем упомянутому продукту можно удобно придать желаемую форму.

[00147] Таким образом, фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут включать фармацевтически приемлемый носитель и соединение или фармацевтически приемлемую соль соединений, соответствующих настоящему изобретению. Соединения, соответствующие настоящему изобретению, или их фармацевтически приемлемые соли также можно включать в фармацевтические композиции в сочетании с одним или несколькими другими терапевтически активными соединениями.

[00148] Используемый фармацевтический носитель может представлять собой, например, твердое вещество, жидкость или газ. Примеры твердых носителей включают лактозу, каолин, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравийскую камедь, стеарат магния и стеариновую кислоту. Примерами жидких носителей являются сахарный сироп, арахисовое масло, оливковое масло и вода. Примеры газообразных носителей включают диоксид углерода и азот.

[00149] При приготовлении композиций для пероральной лекарственной формы можно использовать любую удобную фармацевтическую среду. Например, вода, гликоли, масла, спирты, ароматизаторы, консерванты, красители и т.п. могут быть использованы для получения жидких препаратов для перорального применения, таких как суспензии, эликсиры и растворы; в то время как носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие вещества, смазывающие вещества, связующие, дезинтегрирующие вещества и т.п., могут использоваться для образования твердых препаратов для перорального применения, таких как порошки, капсулы и таблетки. Из-за простоты введения таблетки и капсулы являются предпочтительными единичными дозированными единицами для перорального применения, при этом используются твердые фармацевтические носители. Факультативно таблетки могут быть покрыты общепринятыми водными или неводными методами.

[00150] Таблетка, содержащая композицию, соответствующую настоящему изобретению, может быть приготовлена путем прессования или формования,

факультативно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами или адьювантами. Прессованные таблетки можно приготовить путем прессования в пригодной машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, факультативно смешанного со связующим веществом, смазывающим веществом, инертным разбавителем, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в пригодной машине смеси порошкообразного соединения, смоченной инертным жидким разбавителем.

[00151] Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, содержат соединение, соответствующее настоящему изобретению (или его фармацевтически приемлемые соли) в качестве активного ингредиента, фармацевтически приемлемый носитель и факультативно один или несколько дополнительных терапевтических средств или адьювантов. Настоящие композиции включают композиции, пригодные для перорального, ректального, местного и парентерального (включая подкожное, внутримышечное и внутривенное) введения, хотя наиболее пригодный путь в каждом конкретном случае будет зависеть от конкретного хозяина, а также природы и тяжести состояний, для которых вводится активный ингредиент. Фармацевтические композиции могут быть удобно представлены в виде единичной дозированной формы и приготовлены любым из методов, хорошо известных в фармации.

[00152] Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, пригодные для парентерального введения, можно приготовить в виде растворов или суспензий активных соединений в воде. Может быть включено пригодное поверхностно-активное вещество, такое как, например, гидроксипропилцеллюлоза. Дисперсии также можно приготовить в глицерине, жидких полиэтиленгликолях и их смесях в маслах. Кроме того, может быть включен консервант для предотвращения вредного роста микроорганизмов.

[00153] Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии. Кроме того, композиции могут быть в форме стерильных порошков для немедленного приготовления таких стерильных растворов или дисперсий для инъекций. Во всех случаях конечная инъецируемая форма должна быть стерильной и должна быть эффективно текучей, чтобы ее можно было легко впрыскивать. Фармацевтические композиции должны быть стабильными в условиях производства и хранения; таким образом, предпочтительно их следует предохранять от загрязняющего действия микроорганизмов, таких как бактерии и грибки. Носитель может представлять собой

растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль), растительные масла и их пригодные смеси.

[00154] Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут находиться в форме, пригодной для местного применения, такой как, например, аэрозоль, крем, мазь, лосьон, присыпка, жидкость для полоскания рта, полоскания и тому подобное. Кроме того, композиции могут находиться в форме, пригодной для применения в трансдермальных устройствах. Эти составы можно получить с использованием соединения, соответствующего настоящему изобретению, или его фармацевтически приемлемых солей обычными методами обработки. Например, крем или мазь готовят путем смешивания гидрофильного материала и воды вместе с приблизительно 5-10% (мас.) соединения с получением крема или мази, имеющих желаемую консистенцию.

[00155] Фармацевтические композиции, соответствующие настоящему изобретению, могут находиться в форме, пригодной для ректального введения, где носитель представляет собой твердое вещество. Предпочтительно, чтобы смесь представляла собой суппозитории с единичной дозой. Пригодные носители включают масло какао и другие материалы, обычно используемые в данной области. Суппозитории можно удобно формовать путем начального смешивания композиции с размягченным или расплавленным носителем (носителями) с последующим охлаждением и формованием в формах.

[00156] В дополнение к вышеупомянутым ингредиентам-носителям фармацевтические композиции, раскрытые выше, могут включать, при необходимости, один или несколько дополнительных ингредиентов-носителей, таких как разбавители, буферы, ароматизаторы, связующие вещества, поверхностно-активные вещества, загустители, смягчающие компоненты, консерванты (включая антиоксиданты) и тому подобное. Кроме того, могут быть включены другие адъюванты для придания композиции изотоничности крови предполагаемого реципиента. Композиции, содержащие соединение, соответствующее настоящему изобретению, и/или его фармацевтически приемлемые соли, также можно приготовить в форме порошка или жидкого концентрата.

[00157] В условиях лечения, которые требуют отрицательной аллостерической модуляции активности метаболитных глутаматных рецепторов, соответствующий уровень дозировки обычно составляет от приблизительно 0,01 мг на кг до 500 мг на кг массы тела пациента в день и может вводиться в виде одной или нескольких доз. Предпочтительно уровень дозировки будет составлять от приблизительно 0,1 мг/кг до

приблизительно 250 мг/кг в день; более предпочтительно от 0,5 мг/кг до 100 мг/кг в день. Подходящий уровень дозировки может составлять от приблизительно 0,01 мг/кг до 250 мг/кг в день, от приблизительно 0,05 мг/кг до 100 мг/кг в день или от приблизительно 0,1 мг/кг до 50 мг/кг в день. В этом диапазоне доза может составлять от 0,05 мг/кг до 0,5 мг/кг, от 0,5 мг/кг до 5,0 мг/кг или от 5,0 мг/кг до 50 мг/кг в день. Для перорального введения композиции предпочтительно предоставляются в форме таблеток, содержащих от 1,0 мг до 1000 мг активного ингредиента, в частности 1,0 мг, 5,0 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг, 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 400 мг, 500 мг, 600 мг, 750 мг, 800 мг, 900 мг и 1000 мг активного ингредиента для симптоматической корректировки дозировки пациента, подлежащего лечению. Соединение можно вводить по схеме от 1 раза до 4 раз в день, предпочтительно один раз или два раза в день. Эту схему дозирования можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

[00158] Однако понятно, что конкретный уровень дозы для любого конкретного пациента будет зависеть от множества факторов. К таким факторам относятся возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и диета пациента. Другие факторы включают время и путь введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных препаратов, а также тип и тяжесть конкретного заболевания, подвергающегося терапии.

[00159] Настоящее изобретение также направлено на способ производства лекарственного средства для модуляции активности рецептора глутамата (например, лечения одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата) у млекопитающих (например, человека), включающего объединение одного или нескольких раскрытых соединений, продуктов или композиций с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Таким образом, в одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу производства лекарственного средства, включающему объединение по меньшей мере одного раскрытого соединения или по меньшей мере одного раскрытого продукта с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

[00160] Раскрытые фармацевтические композиции могут также содержать другие терапевтически активные соединения, которые обычно применяются при лечении вышеупомянутых патологических состояний.

[00161] Понятно, что раскрытые композиции могут быть получены из раскрытых соединений. Также понятно, что раскрытые композиции можно использовать в раскрытых способах применения.

[00162] В другом аспекте упомянутое соединение демонстрирует частичное или



полное ингибирование ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почки эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 крысы. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 человека.

#### **Е. Способы применения соединений и композиций**

[00163] Аминокислота L-глутамат (называемая в настоящем описании просто глутаматом) является основным возбуждающим нейротрансмиттером в центральной нервной системе (ЦНС) млекопитающих. В ЦНС глутамат играет ключевую роль в синаптической пластичности (например, долговременной потенциации (основа обучения и памяти)), моторном контроле и сенсорном восприятии. Сейчас хорошо известно, что различные неврологические и психические расстройства связаны с дисфункциями глутаматергической системы. Таким образом, модуляция глутаматергической системы является важной терапевтической целью. Глутамат действует через два разных рецептора: ионотропные и метаботропные рецепторы глутамата. Первый класс, ионотропные глутаматные рецепторы, состоит из мультисубъединичных лиганд-управляемых ионных каналов, которые опосредуют возбуждающие постсинаптические токи. Были идентифицированы три подтипа ионотропных глутаматных рецепторов, и, несмотря на то, что глутамат служит агонистом для всех трех подтипов рецепторов, были обнаружены селективные лиганды, которые активируют каждый подтип. Ионотропные рецепторы глутамата названы в честь соответствующих им селективных лигандов: каинитовые рецепторы, рецепторы AMPA и рецепторы NMDA.

[00164] Второй класс глутаматных рецепторов, называемых метаботропными глутаматными рецепторами (mGlu5), представляет собой рецепторы, связанные с G-белком (GPCR), которые модулируют высвобождение нейротрансмиттера или силу синаптической передачи в зависимости от их местоположения (пре- или постсинаптическая связь). mGlu5 представляют собой GPCR семейства C, характеризующиеся большим (~560 аминокислот) доменом, связывающим агонист, имеющим структуру "венериной мухоловки", в аминоконцевом домене рецептора. Этот уникальный домен связывания агониста отличает GPCR семейства C от GPCR семейства A и семейства B, где домены связывания агониста расположены внутри семитрансмембранного (7ТМ) домена или внутри внеклеточных петель, которые соединяют цепи с этим доменом. На сегодняшний день идентифицировано, клонировано и секвенировано восемь различных mGlu5. На основании структурного сходства,

первичного взаимодействия с внутриклеточными сигнальными путями и фармакологии mGlu<sub>s</sub> были отнесены к трем группам: группа I (mGlu<sub>1</sub> и mGlu<sub>5</sub>), группа II (mGlu<sub>2</sub> и mGlu<sub>3</sub>) и группа III (mGlu<sub>4</sub>, mGlu<sub>6</sub>, mGlu<sub>7</sub> и mGlu<sub>8</sub>). mGlu<sub>s</sub> группы I связываются через Gαq/11 для увеличения содержания инозитолфосфата и усиления метаболизма, что приводит к увеличению содержания внутриклеточного кальция. mGlu<sub>s</sub> группы I преимущественно расположены постсинаптически и оказывают модулирующее влияние на активность ионных каналов и возбудимость нейронов. mGlu<sub>s</sub> группы II (mGlu<sub>2</sub> и mGlu<sub>3</sub>) и группы III (mGlu<sub>4</sub>, mGlu<sub>6</sub>, mGlu<sub>7</sub> и mGlu<sub>8</sub>) в основном расположены пресинаптически, где они регулируют высвобождение нейротрансмиттеров, таких как глутамат. mGlu<sub>s</sub> группы II и группы III mGlu<sub>s</sub> связаны с Gαi и связанными с ним эффекторами, такими как аденилатциклаза.

[00165] Известно, что постсинаптические mGlu<sub>s</sub> функционально взаимодействуют с постсинаптическими ионотропными рецепторами глутамата, такими как рецептор NMDA. Например, было показано, что активация mGlu<sub>5</sub> селективным агонистом увеличивает постсинаптические токи NMDA (Mannaioni et al., (2001) *J. Neurosci.* **21**, 5925-5934). Следовательно, модуляция mGlu<sub>s</sub> представляет собой подход к модуляции глутаматергической передачи. Многочисленные сообщения показывают, что mGlu<sub>5</sub> играет роль в ряде болезненных состояний, включая тревогу (Spooren et al., (2000) *J. Pharmacol. Exp. Therapeut.* **295**, 1267-1275; Tatarczynska et al., (2001) *Br. J. Pharmacol.* **132**, 1423-1430), пристрастие к кокаину (Chiamulera et al., (2001) *Nature Neurosci.* **4**, 873-874), болезнь Паркинсона (Awad et al., (2000) *J. Neurosci.* **20**, 7871-7879; Ossowska et al., (2001) *Neuropharmacol.* **41**, 413-420), боль (Salt and Binns (2001) *Neurosci.* **100**, 375-380) и синдром ломкой X-хромосомы (FXS) (смотри, например, de Vrij, F.M.S., et al., (2008) *Neurobiol. Disease* **31**, 127-132; Yan, Q.J., et al., (2005) *Neuropharmacol* **49**, 1053-1066).

[00166] Раскрытые соединения можно использовать в качестве отдельных средств или в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами при лечении, профилактике, контроле, облегчении или снижении риска вышеупомянутых заболеваний, расстройств и состояний, для которых применяются соединения, имеющие формулу I, или другие лекарства, которые могут оказаться полезными, если их комбинация безопаснее или эффективнее, чем любое из лекарств по отдельности. Другое лекарственное средство (средства) можно вводить таким путем и в обычно используемых количествах, одновременно или последовательно с раскрытым соединением. В случае, когда раскрытое соединение используется одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, предпочтительна фармацевтическая композиция в

единичной дозированной форме, содержащая такие лекарства и раскрытое соединение. Однако комбинированную терапию можно также назначать по перекрывающимся схемам. Предполагается также, что комбинация одного или нескольких активных ингредиентов и раскрытого соединения будет более эффективной, чем любое из них в виде одного средства.

[00167] В одном из аспектов рассматриваемые соединения можно вводить совместно со средствами против болезни Альцгеймера, ингибиторами бета-секретазы, ингибиторами гамма-секретазы, мускариновыми агонистами, мускариновыми потенциаторами, ингибиторами HMG-CoA-редуктазы, средствами нестероидной противовоспалительной терапии (NSAID) и антиамилоидными антителами.

[00168] В другом аспекте рассматриваемые соединения можно вводить в сочетании с седативными средствами, снотворными средствами, анксиолитиками, нейролептиками, противоэпилептическими средствами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина ("SSRF") и/или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина ("SSNRI"), трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы (MAOI), агонистами или антагонистами 5-HT<sub>2</sub>, ингибиторами GlyT1 и т.п., такими как, помимо прочего: рисперидон, клозапин, оланзапин, галоперидол, флуоксетин, празепам, ксаномелин, литий, фенобарбитол и их соли и комбинации.

[00169] В другом аспекте рассматриваемое соединение можно использовать в комбинации с леводопой (с селективным ингибитором экстрацеребральной декарбоксилазы или без него), антихолинергическими средствами, такими как бипериден, ингибиторами COMT, такими как энтакапон, антагонистами аденозина A<sub>2a</sub>, холинергическими агонистами, агонистами или антагонистами NMDA-рецепторов и агонистами дофамина.

[00170] В другом аспекте рассматриваемое соединение можно вводить в комбинации с опиатными агонистами или антагонистами, антагонистами кальциевых каналов, антагонистами натриевых каналов, селективными ингибиторами COX-2, антагонистами NK1, средствами нестероидной противовоспалительной терапии ("NSAID"), модуляторами рецепторов GABA-A, агонистами или антагонистами дофамина, модуляторами норадреналина, никотиновыми агонистами или антагонистами, включая никотин, и мускариновыми агонистами или антагонистами. В еще одном аспекте рассматриваемое соединение можно вводить в сочетании с героинзамещающими лекарственными средствами, такими как метадон, лево-альфа-ацетилметадол, бупренорфин и налтрексон, а также дисульфирам и акампросат. В другом аспекте рассматриваемое соединение можно вводить в сочетании с L-DOPA, буспироном,

вальпроатом и габапентином.

[00171] Фармацевтические композиции и способы, соответствующие настоящему изобретению, могут дополнительно включать другие терапевтически активные соединения, как отмечено в настоящем описании, которые обычно применяются при лечении вышеупомянутых патологических состояний.

### **1. Методы лечения**

[00172] Соединения, раскрытые в настоящем описании, пригодны для лечения, предотвращения, улучшения, контроля или снижения риска различных неврологических и психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата. Таким образом, предложен способ лечения или предотвращения расстройства у субъекта, включающий этап введения субъекту по меньшей мере одного раскрытого соединения; по меньшей мере одной раскрытой фармацевтической композиции; и/или по меньшей мере одного раскрытого продукта в дозировке и количестве, эффективных для лечения расстройства у субъекта.

[00173] Также предложен способ лечения одного или нескольких неврологических и/или психических расстройств, связанных с дисфункцией глутамата, у субъекта, включающий этап введения субъекту по меньшей мере одного раскрытого соединения; по меньшей мере одной раскрытой фармацевтической композиции; и/или по меньшей мере одного раскрытого продукта в дозировке и количестве, эффективных для лечения расстройства у субъекта.

[00174] Примеры расстройств, связанных с дисфункцией глутамата, включают такие: острые и хронические неврологические и психические расстройства, такие как церебральный дефицит после операции по шунтированию сердца и трансплантации, инсульт, церебральная ишемия, травма спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, гипогликемия, повреждение нейронов, деменция (включая деменцию, вызванную СПИДом), болезнь Альцгеймера, хорея Хантингтона, боковой амиотрофический склероз, повреждение глаз, ретинопатия, когнитивные расстройства, идиопатическая и лекарственная болезнь Паркинсона, мышечные спазмы и расстройства, связанные с мышечной спастичностью, включая тремор, эпилепсию, судороги, мигрень (в том числе мигренозную головную боль), недержание мочи, толерантность к психоактивным веществам, аддиктивное поведение, в том числе пристрастие к веществам (в т.ч. опиатам, никотину, табачным изделиям, алкоголю, бензодиазепинам, кокаину, седативным, снотворным средствам и т.д.), отказ от таких аддиктивных веществ (включая такие вещества, как опиаты, никотин, табачные изделия, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные, снотворные средства и т.д.), ожирение, психоз, шизофрения, тревога

(включая генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство), расстройства настроения (включая депрессию, манию, биполярные расстройства), невралгия тройничного нерва, потеря слуха, шум в ушах, дегенерация желтого пятна глаз, рвота, отек мозга, боль (включая острые и хронические болевые состояния, сильную боль, неизлечимую боль, нейропатическую боль и посттравматическую боль), поздняя дискинезия, нарушения сна (включая нарколепсию), синдром дефицита внимания/гиперактивности и расстройства поведения.

[00175] Тревожные расстройства, которые можно лечить или предотвращать с применением композиций, раскрытых в настоящем описании, включают генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство и обсессивно-компульсивное расстройство. Аддиктивное поведение включает пристрастие к веществам (включая опиаты, никотин, табачные изделия, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные, снотворные средства и т.д.), абстиненцию от таких веществ, вызывающих привыкание (включая такие вещества, как опиаты, никотин, табачные изделия, алкоголь, бензодиазепины, кокаин, седативные, снотворные средства и т.д.) и толерантность к психоактивным веществам.

[00176] Также предложен способ лечения или предотвращения тревоги, включающий: введение субъекту по меньшей мере одного раскрытого соединения; по меньшей мере одной раскрытой фармацевтической композиции; и/или по меньшей мере одного раскрытого продукта в дозировке и количестве, эффективных для лечения расстройства у субъекта. В настоящее время четвертое издание "Руководства по диагностике и статистике психических расстройств" (DSM-IV) (1994, Американская психиатрическая ассоциация, Вашингтон, округ Колумбия) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.) предоставляет диагностический инструмент, включающий тревожность и связанные с ней расстройства. К ним относятся: паническое расстройство с агорафобией или без нее, агорафобия без панического расстройства в анамнезе, специфическая фобия, социальная фобия, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, обусловленное общим заболеванием, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и тревожное расстройство, не уточненное иначе.

[00177] Другие расстройства, которые можно лечить или предотвращать с применением раскрытых в настоящем описании композиций, включают расстройства аутистического спектра, которые представляют собой нервно-психические состояния,

характеризующиеся широко распространенными нарушениями социальных взаимодействий и общения, а также строго ограниченными интересами и часто повторяющимся поведением. Расстройства аутистического спектра включают аутизм, синдром Аспергера, детские дезинтегративные расстройства, общее расстройство развития, не уточненное иначе (PDD-NOS), иногда называемое атипичным аутизмом, и синдром Ретта. Синдром ломкой X-хромосомы (FXS) представляет собой заболевание, связанное с одним геном, почти всегда связанное с симптомами расстройства аутистического спектра, наиболее распространенной формой наследственной умственной отсталости и наиболее распространенной известной причиной аутизма, поражающей 1 из 6000 новорожденных. Терапевтические средства для лечения пациентов с FXS являются одними из наиболее важных неудовлетворенных медицинских потребностей, и существует очень мало доказанных эффективных стратегий лечения для этой группы пациентов. Опять же, не желая ограничиваться теорией, все больше данных указывает на связь между фенотипом ломкой X-хромосомы и передачей сигналов mGlu.

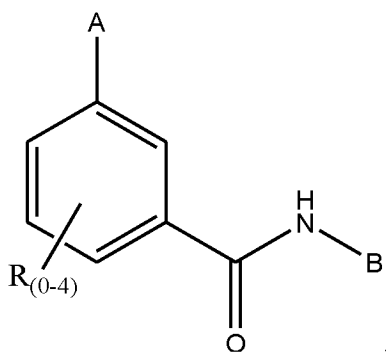
[00178] Соединения, соответствующие настоящему изобретению, можно использовать, например, для лечения синдрома ломкой X-хромосомы и расстройства аутистического спектра таким образом, чтобы можно было улучшить симптомы (например, уменьшить тревогу и раздражительность; улучшить когнитивные функции, общение и/или социальное взаимодействие). Таким образом, способы, соответствующие настоящему изобретению, могут обеспечить эффективный способ лечения субъекта, имеющего синдром ломкой X-хромосомы или расстройство аутистического спектра.

#### **а. Лечение расстройства**

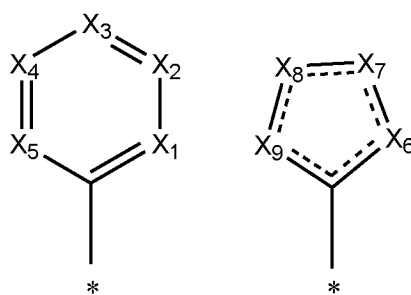
[00179] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу лечения расстройства, связанного с активностью метаботропного глутаматного рецептора, у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему по меньшей мере одного раскрытого соединения или по меньшей мере одного раскрытого продукта в дозировке и количестве, эффективных для лечения заболевания у млекопитающего. В другом аспекте млекопитающим является человек. В другом аспекте у млекопитающего была диагностирована необходимость лечения расстройства до этапа введения. В другом аспекте способ также включает этап выявления млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства.

[00180] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу лечения расстройства, связанного с активностью метаботропных глутаматных рецепторов, у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру,

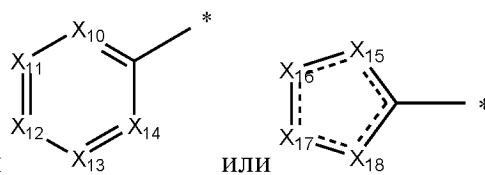
представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемую соль.

[00181] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой любое раскрытое соединение или продукт раскрытого способа.

[00182] В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00183] В другом аспекте млекопитающим является человек. В еще одном аспекте у млекопитающего диагностировали необходимость лечения расстройства до этапа введения. В еще одном аспекте лечение расстройства также включает этап выявления млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства. В еще одном аспекте расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией метаботропных глутаматных рецепторов. В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство выбрано из зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли и депрессии.

[00184] В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра. Согласно еще одному другому аспекту расстройство аутистического спектра выбрано из аутизма, классического аутизма, синдрома Аспергера, общего расстройства развития, не уточненного иначе (PDD-NOS), иногда называемого атипичным аутизмом, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и детского дезинтегративного расстройства.

[00185] В другом аспекте расстройство представляет собой заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации. В еще одном аспекте неконтролируемая клеточная пролиферация представляет собой рак. В еще одном аспекте рак выбран из рака молочной железы, рака почки, рака желудка и колоректального рака. В еще одном аспекте заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации выбрано из лимфомы, рака головного мозга, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака желудка, рака гортани, рака легких, рака поджелудочной железы, рака молочной железы и злокачественной меланомы.

[00186] В одном из аспектов расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией глутамата. В другом аспекте расстройство выбрано из зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли, депрессии, аффективного расстройства, возрастного снижения когнитивных функций, болезни Альцгеймера, амнестических расстройств, бокового амиотрофического склероза,



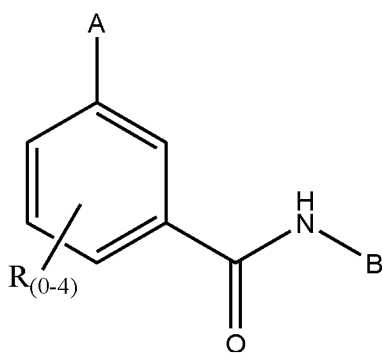
тревожного расстройства, синдрома Ангельмана, синдрома Аспергера, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, биполярного расстройства, отека головного мозга, хронической боли, делирия, деменции, депрессии, диабета, синдрома Дауна, дистонии, расстройства пищевого поведения, эпилепсии, фибромиалгии, хореи Хантингтона, дискинезии, вызванной леводопой, маниакально-депрессивной болезни, мигрени, двигательных расстройств, рассеянного склероза, нарколепсии, нейрофиброматоза 1 типа, нейропатической боли, ожирения, боли, паранойи, болезни Паркинсона, постгерпетической нейропатической боли, психотических расстройств, синдрома PTEN-гамартомы, старческого слабоумия, расстройства сна, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, или униполярной депрессии.

[00187] В другом аспекте упомянутое соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте упомянутое соединение демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте упомянутое соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. Согласно еще одному другому аспекту упомянутое соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М. В еще одном аспекте упомянутое соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. Согласно еще одному другому аспекту упомянутое соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М.

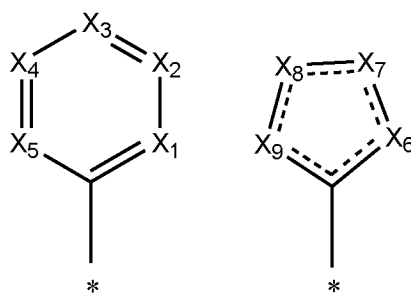
#### **b. Снижение активности mGlu5**

[00188] В одном из аспектов изобретение имеет отношение к способу снижения активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему по меньшей мере одного раскрытого соединения или по меньшей мере одного раскрытого продукта в дозировке и количестве, эффективных для снижения активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающих. В другом аспекте млекопитающим является человек. В другом аспекте у млекопитающего была диагностирована необходимость лечения расстройства до этапа введения. В другом аспекте способ также включает этап выявления млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства.

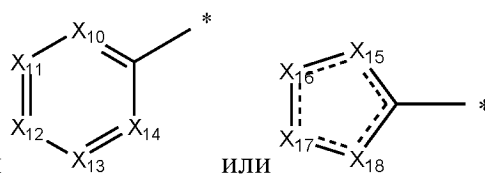
[00189] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу снижения активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN,

метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

[00190] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой любое раскрытое соединение или продукт раскрытого способа.

[00191] В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00192] В другом аспекте млекопитающим является человек. В еще одном аспекте у млекопитающего диагностировали необходимость лечения расстройства до этапа введения. В еще одном аспекте лечение расстройства также включает этап выявления млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства. В еще одном аспекте расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией метаботропных глутаматных рецепторов. В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли и депрессии.

[00193] В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра. В еще одном аспекте расстройство аутистического спектра выбрано из числа аутизма, классического аутизма, синдрома Аспергера, общего расстройства развития, не уточненного иначе (PDD-NOS), иногда называемого атипичным аутизмом, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и детского дезинтегративного расстройства.

[00194] В другом аспекте расстройство представляет собой заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации. В еще одном аспекте неконтролируемая клеточная пролиферация представляет собой рак. В еще одном аспекте рак выбран из рака молочной железы, рака почки, рака желудка и колоректального рака. В еще одном аспекте заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации выбрано из числа лимфомы, рака головного мозга, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака желудка, рака гортани, рака легких, рака поджелудочной железы, рака молочной железы и злокачественной меланомы.

[00195] В одном из аспектов расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией глутамата. В другом аспекте расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли, депрессии, аффективного расстройства, возрастного снижения когнитивных функций, болезни Альцгеймера, амнестических расстройств, бокового амиотрофического склероза, тревожного расстройства, синдрома Ангельмана, синдрома Аспергера, синдрома

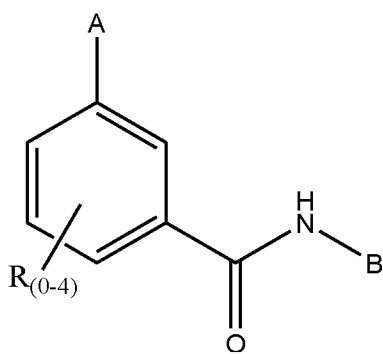
дефицита внимания с гиперактивностью, биполярного расстройства, отека головного мозга, хронической боли, делирия, деменции, депрессии, диабета, синдрома Дауна, дистонии, расстройства пищевого поведения, эпилепсии, фибромиалгии, хореи Хантингтона, дискинезии, вызванной леводопой, маниакально-депрессивной болезни, мигрени, двигательных расстройств, рассеянного склероза, нарколепсии, нейрофиброматоза 1 типа, нейропатической боли, ожирения, боли, паранойи, болезни Паркинсона, постгерпетической нейропатической боли, психотических расстройств, синдрома PTEN-гамартомы, старческого слабоумия, расстройства сна, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, или униполярной депрессии.

[00196] В другом аспекте указанное соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М.

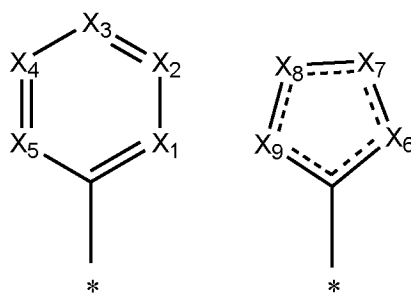
### **с. Ингибирование активности mGlu5**

[00197] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу ингибирования активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающего, включающему этап приведения млекопитающего в контакт с по меньшей мере одним раскрытым соединением или по меньшей мере одним раскрытым продуктом в количестве, эффективном для ингибирования активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающего.

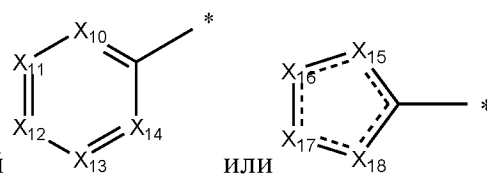
[00198] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу ингибирования активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN,

метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

[00199] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой раскрытое соединение или продукт раскрытого способа получения соединения.

[00200] В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00201] В другом аспекте млекопитающим является человек. В еще одном аспекте у млекопитающего диагностировали необходимость лечения расстройства до этапа введения. В еще одном аспекте лечение расстройства также включает этап выявления млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства. В еще одном аспекте расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией метаботропных глутаматных рецепторов. В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли и депрессии.

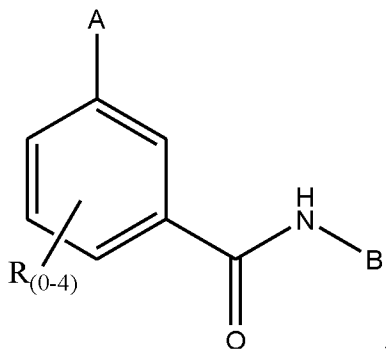
[00202] В другом аспекте указанное соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с IC<sub>50</sub> менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М.

#### **d. Отрицательная аллостерическая модуляция активности mGlu5**

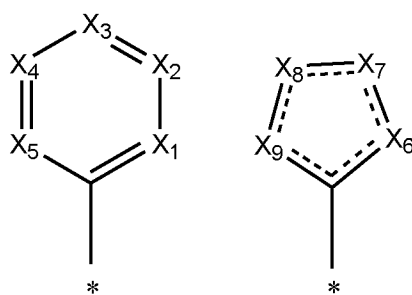
[00203] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу негативной аллостерической модуляции активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающего, включающему этап приведения млекопитающего в контакт с по меньшей мере одним раскрытым соединением или по меньшей мере одним раскрытым продуктом в количестве, эффективном для негативной аллостерической модуляции активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающего.

[00204] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу негативной аллостерической модуляции активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего

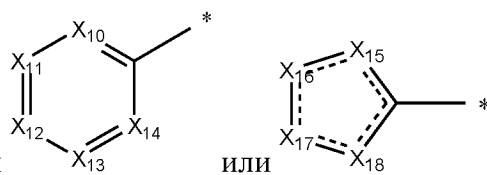
структуру, представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>,

OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

[00205] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой раскрытое соединение или продукт раскрытого способа получения соединения.

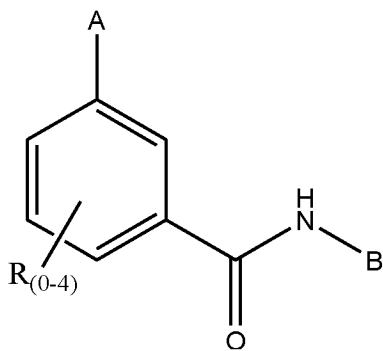
[00206] В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00207] В другом аспекте млекопитающим является человек. В еще одном аспекте у млекопитающего диагностировали необходимость лечения расстройства до этапа введения. В еще одном аспекте лечение расстройства также включает этап выявления млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства. В еще одном аспекте расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией метаботропных глутаматных рецепторов. В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли и депрессии.

#### е. Частичная антагонизация активности mGlu5

[00208] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу частичной антагонизации активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающему этап приведения млекопитающего в контакт с по меньшей мере одним раскрытым соединением или по меньшей мере одним раскрытым продуктом в количестве, эффективном для частичной антагонизации активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающих.

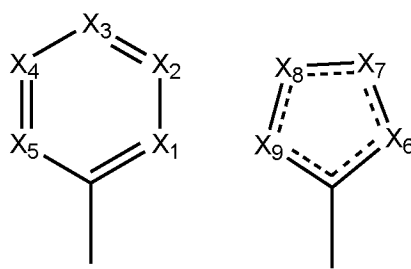
[00209] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу частичной антагонизации активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



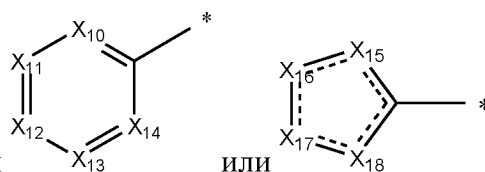
где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, F,



CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

[00210] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой раскрытое соединение или продукт раскрытого способа получения соединения.

[00211] В другом аспекте метаболитным глутаматным рецептором является mGlu5.

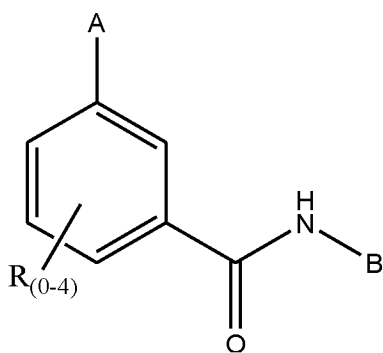
[00212] В другом аспекте млекопитающим является человек. В еще одном аспекте у млекопитающего диагностировали необходимость лечения расстройства до этапа введения. В еще одном аспекте лечение расстройства также включает этап выявления

млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства. В еще одном аспекте расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией метаботропных глутаматных рецепторов. В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли и депрессии.

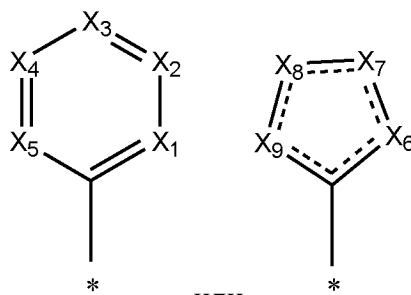
#### f. Модулирование активности mGlu5

[00213] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу модулирования активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающему этап приведения млекопитающего в контакт с по меньшей мере одним раскрытым соединением или по меньшей мере одним раскрытым продуктом в количестве, эффективном для модуляции активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающих.

[00214] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу модуляции активности метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего, включающему этап введения млекопитающему терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру, представленную формулой:

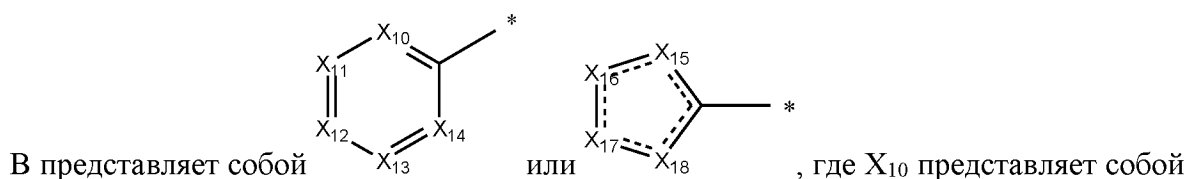


где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub>

или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00215] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой раскрытое соединение или продукт раскрытого способа получения соединения.

[00216] В другом аспекте модуляцией является ингибирование. В еще одном аспекте модуляция представляет собой неконкурентное ингибирование. В еще одном аспекте модуляция представляет собой неконкурентный антагонизм. В еще одном аспекте модуляция представляет собой отрицательную аллостерическую модуляцию.

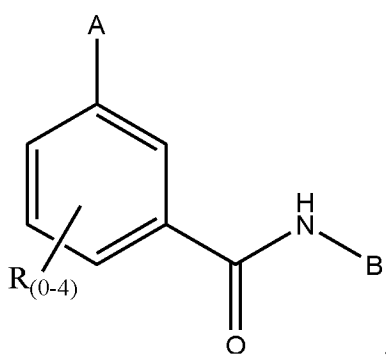
[00217] В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00218] В другом аспекте млекопитающим является человек. В еще одном аспекте у млекопитающего диагностировали необходимость лечения расстройства до этапа введения. В еще одном аспекте лечение расстройства также включает этап выявления млекопитающего, нуждающегося в лечении расстройства. В еще одном аспекте расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией метаботропных глутаматных рецепторов. В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли и депрессии.

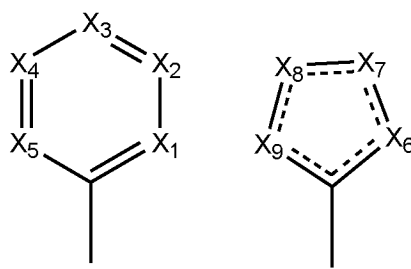
### г. Ингибирование активности mGlu5 в клетках

[00219] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу ингибирования активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке, включающему этап приведения в контакт по меньшей мере одной клетки с по меньшей мере одним раскрытым соединением или по меньшей мере одним раскрытым продуктом в количестве, эффективном для ингибирования активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке.

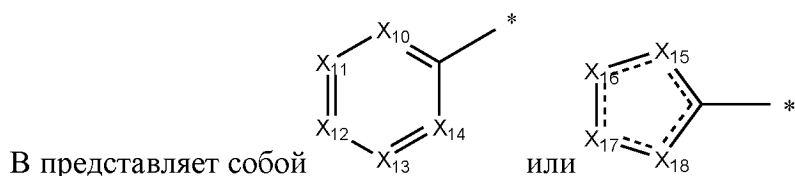
[00220] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу ингибирования активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке, включающему этап приведения в контакт по меньшей мере одной клетки с по меньшей мере одним соединением, имеющим структуру, представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой

CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемой солью.

[00221] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой раскрытое соединение или продукт раскрытого способа получения соединения.

[00222] В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00223] В другом аспекте клетка является клеткой млекопитающего. В еще одном аспекте клетка является человеческой клеткой. В еще одном аспекте клетку выделяют из млекопитающего перед этапом приведения в контакт. В еще одном аспекте контакт с клеткой осуществляется посредством введения млекопитающему. В еще одном аспекте ингибирование активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке снижает активность метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего. В еще одном аспекте снижение активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающих лечит расстройство, связанное с активностью метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающих.

[00224] В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра. В еще одном аспекте расстройство аутистического спектра выбрано из числа аутизма, классического аутизма, синдрома Аспергера, общего расстройства развития, не уточненного иначе (PDD-NOS), иногда называемого атипичным аутизмом, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и детского дезинтегративного расстройства.

[00225] В другом аспекте расстройство представляет собой заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации. В еще одном аспекте неконтролируемая клеточная пролиферация представляет собой рак. В еще одном аспекте рак выбран из рака

молочной железы, рака почки, рака желудка и колоректального рака. В еще одном аспекте заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации выбрано из числа лимфомы, рака головного мозга, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака желудка, рака гортани, рака легких, рака поджелудочной железы, рака молочной железы и злокачественной меланомы.

[00226] В одном из аспектов расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией глутамата. В другом аспекте расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли, депрессии, аффективного расстройства, возрастного снижения когнитивных функций, болезни Альцгеймера, амнестических расстройств, бокового амиотрофического склероза, тревожного расстройства, синдрома Ангельмана, синдрома Аспергера, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, биполярного расстройства, отека головного мозга, хронической боли, делирия, деменции, депрессии, диабета, синдрома Дауна, дистонии, расстройства пищевого поведения, эпилепсии, фибромиалгии, хорей Хантингтона, дискинезии, вызванной леводопой, маниакально-депрессивной болезни, мигрени, двигательных расстройств, рассеянного склероза, нарколепсии, нейрофиброматоза 1 типа, нейропатической боли, ожирения, боли, паранойи, болезни Паркинсона, постгерпетической нейропатической боли, психотических расстройств, синдрома PTEN-гамартомы, старческого слабоумия, расстройства сна, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, или униполярной депрессии.

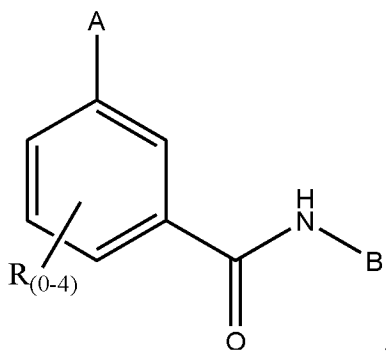
[00227] В другом аспекте указанное соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М.

#### **h. Модулирование активности mGlu5 в клетках**

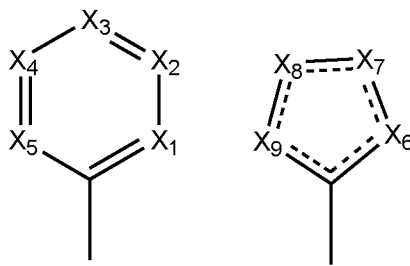
[00228] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу модулирования активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке, включающему этап приведения в контакт по меньшей мере одной клетки с

по меньшей мере одним раскрытым соединением или по меньшей мере одним раскрытым продуктом в количестве, эффективном для модуляции активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке.

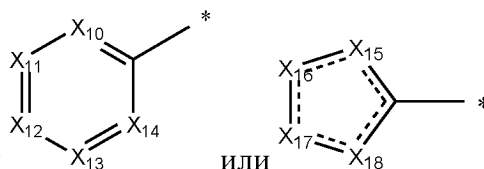
[00229] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу модулирования активности метаботропного глутаматного рецептора в по меньшей мере одной клетке, включающему этап приведения в контакт по меньшей мере одной клетки с по меньшей мере одним соединением, имеющим структуру, представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, F, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>,

S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемой солью.

[00230] В другом аспекте вводимое соединение представляет собой раскрытое соединение или продукт раскрытого способа получения соединения.

[00231] В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00232] В другом аспекте модуляцией является ингибирование. В еще одном аспекте модуляция представляет собой неконкурентное ингибирование. В еще одном аспекте модуляция представляет собой неконкурентный антагонизм. В еще одном аспекте модуляция представляет собой отрицательную аллостерическую модуляцию.

[00233] В другом аспекте клетка является клеткой млекопитающего. В еще одном аспекте клетка является человеческой клеткой. В еще одном аспекте клетку выделяют из млекопитающего перед этапом приведения в контакт. В еще одном аспекте контакт с клеткой осуществляется посредством введения млекопитающему. В еще одном аспекте ингибирование активности метаботропного рецептора глутамата в по меньшей мере одной клетке снижает активность метаботропного глутаматного рецептора у млекопитающего. В еще одном аспекте снижение активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающих лечит расстройство, связанное с активностью метаботропных рецепторов глутамата у млекопитающих.

## 2. Производство лекарственного препарата

[00234] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к способу производства лекарственного средства, включающему объединение по меньшей мере одного раскрытого соединения с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. В другом аспекте вводимое соединение представляет собой раскрытое соединение или продукт раскрытого способа получения соединения. В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00235] В другом аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на



немаксимальные концентрации глутамата в клетках почки эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 крысы. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 человека.

[00236] В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра. В еще одном аспекте расстройство аутистического спектра выбрано из числа аутизма, классического аутизма, синдрома Аспергера, общего расстройства развития, не уточненного иначе (PDD-NOS), иногда называемого атипичным аутизмом, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и детского дезинтегративного расстройства.

[00237] В другом аспекте расстройство представляет собой заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации. В еще одном аспекте неконтролируемая клеточная пролиферация представляет собой рак. В еще одном аспекте рак выбран из рака молочной железы, рака почки, рака желудка и колоректального рака. В еще одном аспекте заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации выбрано из числа лимфомы, рака головного мозга, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака желудка, рака гортани, рака легких, рака поджелудочной железы, рака молочной железы и злокачественной меланомы.

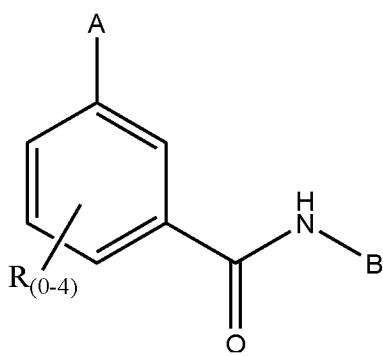
[00238] В одном из аспектов расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией глутамата. В другом аспекте расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли, депрессии, аффективного расстройства, возрастного снижения когнитивных функций, болезни Альцгеймера, амнестических расстройств, бокового амиотрофического склероза, тревожных расстройств, синдрома Ангельмана, синдрома Аспергера, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, биполярного расстройства, отека головного мозга, хронической боли, делирия, деменции, депрессии, диабета, синдрома Дауна, дистонии, расстройства пищевого поведения, эпилепсии, фибромиалгии, хореи Хантингтона, дискинезии, вызванной левадопой, маниакально-депрессивной болезни, мигрени, двигательных расстройств, рассеянного склероза, нарколепсии, нейрофиброматоза I типа, нейропатической боли, ожирения, боли, паранойи, болезни Паркинсона, постгерпетической нейропатической боли, психотических расстройств, синдрома PTEN-гамартомы, старческого слабоумия, расстройства сна, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, или униполярной депрессии.

[00239] В другом аспекте указанное соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М.

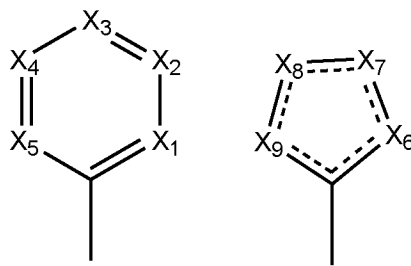
### 3. Применение соединений

[00240] Также предложены варианты применения раскрытых соединений и продуктов. В одном из аспектов применение имеет отношение к лечению заболевания у млекопитающего. В одном из аспектов применение характеризуется тем, что млекопитающим является человек. В одном из аспектов применение характеризуется тем, что расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией глутамата. В одном из аспектов применение имеет отношение к отрицательной аллостерической модуляции активности метаботропных глутаматных рецепторов у млекопитающих.

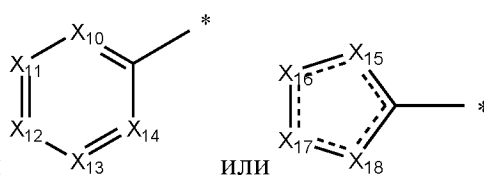
[00241] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к использованию по меньшей мере одного соединения, имеющего структуру, представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемой соли.

[00242] В другом аспекте упомянутое соединение представляет собой любое раскрытое соединение или продукт раскрытого способа. В другом аспекте метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.

[00243] В другом аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование ответа mGlu5 на глутамат в виде снижения ответа на немаксимальные концентрации глутамата в клетках почки эмбриона человека, трансфицированных mGlu5 в присутствии соединения, по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека

трансфицируют mGlu5 крысы. В еще одном аспекте клетки почки эмбриона человека трансфицируют mGlu5 человека.

[00244] В другом аспекте неврологическое и/или психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра. В еще одном аспекте расстройство аутистического спектра выбрано из числа аутизма, классического аутизма, синдрома Аспергера, общего расстройства развития, не уточненного иначе (PDD-NOS), иногда называемого атипичным аутизмом, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и детского дезинтегративного расстройства.

[00245] В другом аспекте расстройство представляет собой заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации. В еще одном аспекте неконтролируемая клеточная пролиферация представляет собой рак. В еще одном аспекте рак выбран из рака молочной железы, рака почки, рака желудка и колоректального рака. В еще одном аспекте заболевание неконтролируемой клеточной пролиферации выбрано из числа лимфомы, рака головного мозга, рака мочеполового тракта, рака лимфатической системы, рака желудка, рака гортани, рака легких, рака поджелудочной железы, рака молочной железы и злокачественной меланомы.

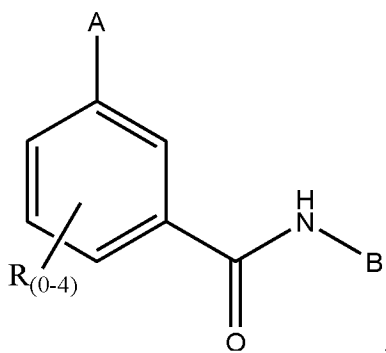
[00246] В одном из аспектов расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, связанное с дисфункцией глутамата. В другом аспекте расстройство выбрано из числа зависимости, тревоги, синдрома ломкой X-хромосомы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (GERD), болезни Паркинсона, боли, депрессии, аффективного расстройства, возрастного снижения когнитивных функций, болезни Альцгеймера, амнестических расстройств, бокового амиотрофического склероза, тревожного расстройства, синдрома Ангельмана, синдрома Аспергера, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, биполярного расстройства, отека головного мозга, хронической боли, делирия, деменции, депрессии, диабета, синдрома Дауна, дистонии, расстройства пищевого поведения, эпилепсии, фибромиалгии, хореи Хантингтона, дискинезии, вызванной леводопой, маниакально-депрессивной болезни, мигрени, двигательных расстройств, рассеянного склероза, нарколепсии, нейрофиброматоза 1 типа, нейропатической боли, ожирения, боли, паранойи, болезни Паркинсона, постгерпетической нейропатической боли, психотических расстройств, синдрома PTEN-гамартомы, старческого слабоумия, расстройства сна, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, или униполярной депрессии.

[00247] В другом аспекте указанное соединение демонстрирует частичное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует полное ингибирование ответа mGlu5. В еще одном аспекте указанное соединение

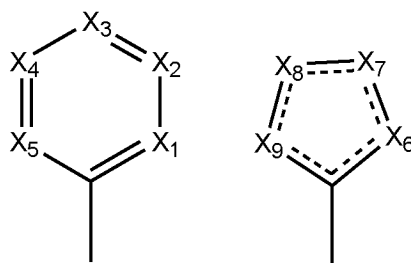
демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует отрицательную аллостерическую модуляцию с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $1 \times 10^{-7}$  М. В еще одном аспекте указанное соединение демонстрирует частичное или полное ингибирование с  $IC_{50}$  менее чем приблизительно  $5 \times 10^{-8}$  М.

#### 4. Наборы

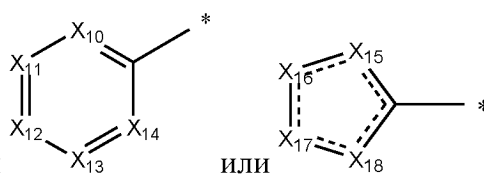
[00248] В одном из аспектов настоящее изобретение имеет отношение к набору, содержащему по меньшей мере одно соединение, имеющее структуру, представленную формулой:



где каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила или CN;



A представляет собой \* или \*, где X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \*, где X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>12</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>

или N; X<sub>13</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>14</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N; X<sub>15</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>16</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>17</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N; X<sub>18</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

где по меньшей мере один из X<sub>1</sub>-X<sub>5</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>6</sub>-X<sub>9</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N, и где по меньшей мере один из X<sub>10</sub>-X<sub>14</sub> представляет собой N, и где по меньшей мере один из X<sub>15</sub>-X<sub>18</sub> представляет собой O, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, NH<sub>2</sub>, NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси; R<sub>3</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>4</sub> выбран из H, алкила или циклоалкила; R<sub>5</sub> выбран из H или алкила; или его фармацевтически приемлемую соль; и один или несколько из следующих: (a) по меньшей мере одно средство, которое, как известно, увеличивает активность mGlu5; (b) по меньшей мере одно средство, которое, как известно, снижает активность mGlu5; (c) по меньшей мере одно средство, известное как средство лечения неврологического и/или психического расстройства; или (d) инструкцию по лечению расстройства, связанного с дисфункцией глутамата.

[00249] В другом аспекте для получения лекарственной формы совместно использованы по меньшей мере одно соединение и по меньшей мере один агент. В другом аспекте по меньшей мере одно соединение и по меньшей мере один агент упакованы в совместную упаковку.

[00250] В другом аспекте упомянутый набор, в котором присутствующее соединение представляет собой любое раскрытое соединение или по меньшей мере один продукт раскрытого способа получения.

[00251] В другом аспекте набор содержит раскрытое соединение или продукт раскрытого способа.

[00252] Наборы также могут включать соединения и/или продукты, совместно упакованные, совместно составленные и/или доставляемые совместно с другими компонентами. Например, производитель лекарств, лицо, занимающееся перепродажей лекарственных средств, врач, цех по производству композиций или фармацевт могут предоставить набор, содержащий раскрытое соединение и/или продукт и другой компонент, для доставки пациенту.

[00253] Предполагается, что раскрытые наборы можно использовать в связи с раскрытыми способами изготовления, раскрытыми способами применения и/или раскрытыми композициями.

## 5. Немедицинское применение

[00254] Также предложено применение раскрытых соединений и продуктов в качестве фармакологических инструментов при разработке и стандартизации тест-систем *in vitro* и *in vivo* для оценки эффектов потенциаторов активности, связанной с mGlu, на лабораторных животных, таких как кошки, собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши в рамках поиска новых терапевтических агентов mGlu. В другом аспекте настоящее изобретение имеет отношение к применению раскрытого соединения или раскрытого продукта в качестве фармакологического инструмента при разработке и стандартизации тест-систем *in vitro* и *in vivo* для оценки эффектов потенциаторов активности, связанной с mGlu5, на лабораторных животных, таких как кошки, собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, в рамках поиска новых терапевтических средств mGlu5.

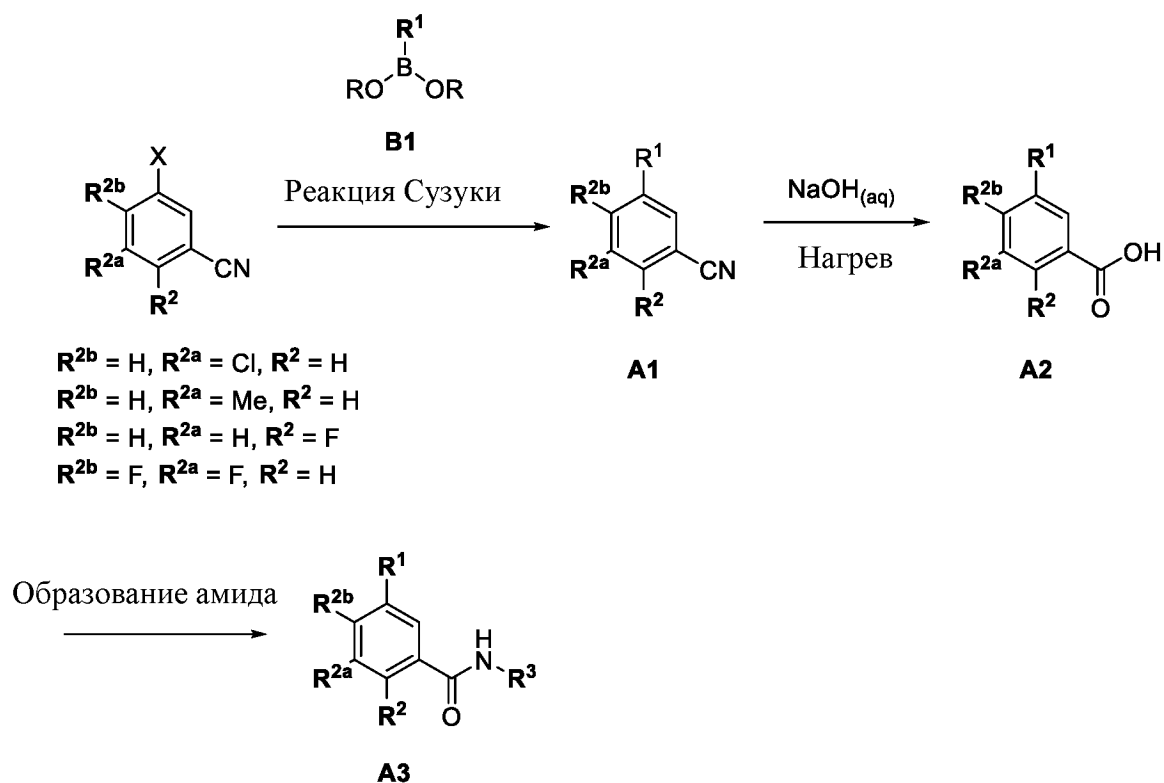
### Г. Экспериментальная часть

[00255] Следующие примеры приведены для того, чтобы предоставить специалистам в данной области полное раскрытие и описание того, как соединения, композиции, изделия, устройства и/или способы, заявленные в настоящем описании, изготавливаются и оцениваются, и предназначены исключительно в качестве примера изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что изобретатели считают своим изобретением. Были предприняты усилия для обеспечения точности цифр (например, количества, температуры и т.д.), но следует учитывать некоторые ошибки и отклонения. Если не указано иное, части представляют собой массовые части, температура выражена в °С или равна температуре окружающей среды, а давление равно атмосферному или близко к нему.

[00256] Несколько способов получения соединений, соответствующих настоящему изобретению, проиллюстрированы в следующих Примерах. Исходные материалы и необходимые промежуточные химические соединения в некоторых случаях коммерчески доступны или могут быть получены в соответствии с литературными методиками или как показано в настоящем описании. Все спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе при напряженности поля от 300 МГц до 500 МГц.

## 1. Общие схемы

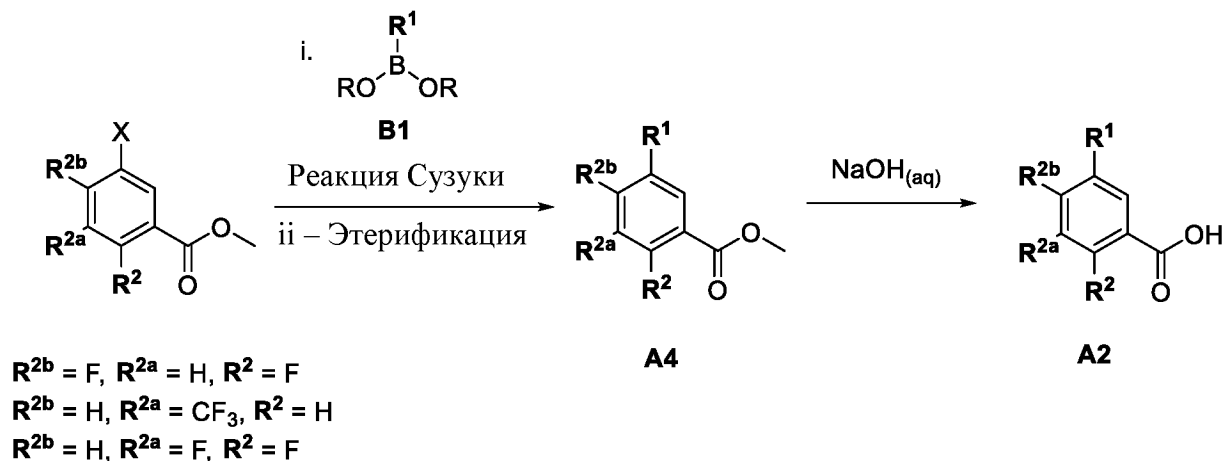
## Общая схема I



Общая схема I показывает способ получения соединений, соответствующих настоящему изобретению. Реакция 3-галогенированных бензонитрилов (например, X представляет собой галоген) с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты (**B1**) в стандартных условиях реакции Сузуки может привести к получению промежуточного химического соединения **A1**. Реакция промежуточных химических соединений **A1** и водного раствора гидроксида (например, NaOH) при нагревании (например, 100°C) может привести к образованию карбоновых кислот **A2**. Промежуточные химические соединения **A2** можно подвергнуть воздействию условий образования амидов (например, амина ( $\text{R}^3\text{-NH}_2$ ),  $\text{POCl}_3$  и пиридина; или амина ( $\text{R}^3\text{-NH}_2$ ) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида) с получением соединений **A3**.

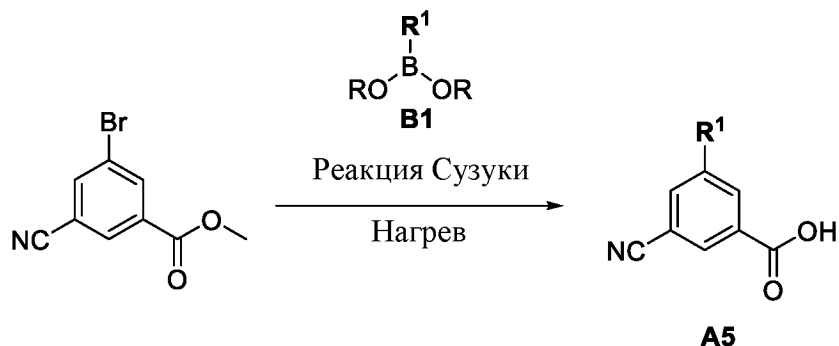


## Общая схема II



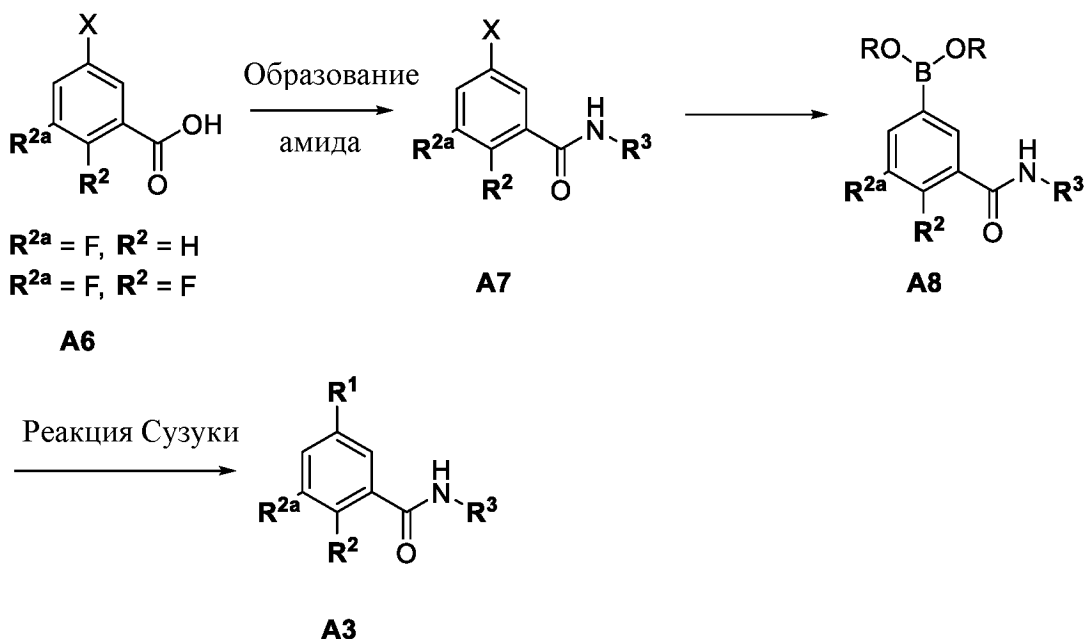
Общая схема II показывает альтернативный способ получения соединений, соответствующих настоящему изобретению. Реакция аналогов метил-3-галогенбензоата (например, X представляет собой галоген) с бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты (**B1**) в стандартных условиях реакции Сузуки может давать промежуточные химические соединения **A4**. Реакция промежуточных химических соединений **A4** в основных условиях гидролиза (например, NaOH) может привести к образованию карбоновых кислот **A2**.

## Общая схема III



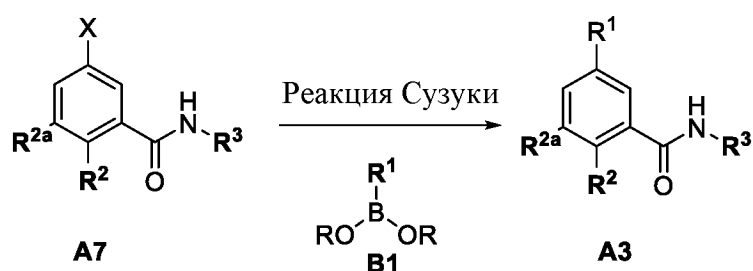
Как показано на Общей схеме III, промежуточные химические соединения, подобные соединению **A5**, могут быть получены в стандартных условиях реакции Сузуки с использованием метил-3-бром-5-цианобензоата, бороновых кислот или сложных эфиров бороновой кислоты (**B1**) и нагревания (например, микроволнового облучения) с получением промежуточных химических соединений **A5**.

## Общая схема IV



Общая схема IV показывает альтернативный способ получения соединений, соответствующих настоящему изобретению. Реакция промежуточных химических соединений **A6** (например,  $X$  представляет собой галоген) в стандартных условиях образования амида (например, амина ( $R^3-NH_2$ ),  $POCl_3$  и пиридина; или амина ( $R^3-NH_2$ ) и гидрохлорида 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида) дала промежуточные химические соединения **A7**. **A7** можно превратить в бороновую кислоту или сложный эфир **A8** с последующим применением стандартных условий реакции Сузуки с получением аналогов **A3**.

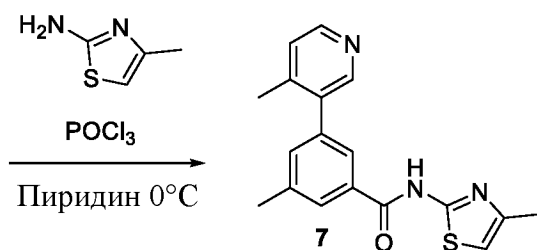
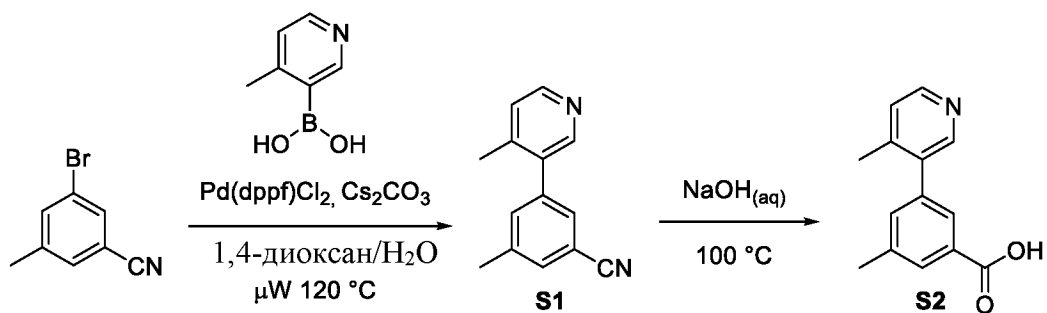
## Общая схема V



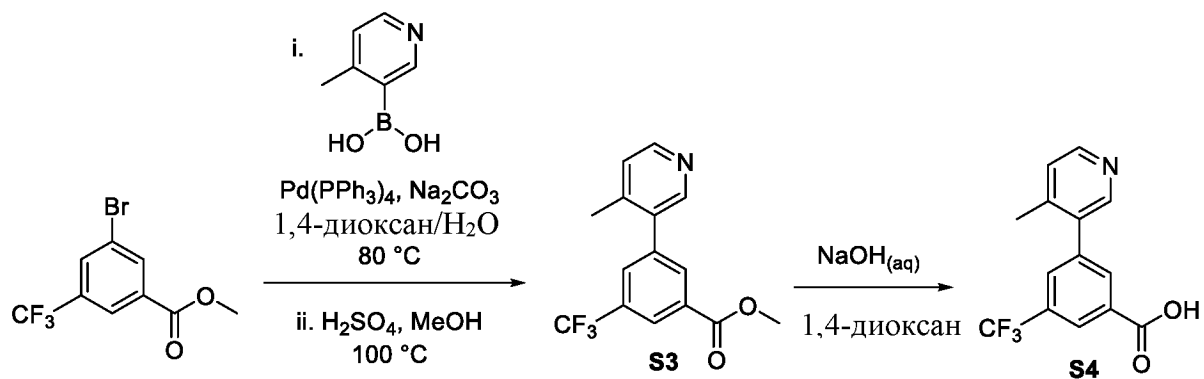
Как показано на Общей Схеме V, соединения типа **A3**, согласно альтернативному варианту, могут быть получены с использованием стандартных условий реакции Сузуки между промежуточными химическими соединениями **A7** (например,  $X$  представляет собой галоген) и бороновыми кислотами или сложными эфирами бороновой кислоты (**B1**) с получением аналогов **A3**.

## 2. Иллюстративные схемы

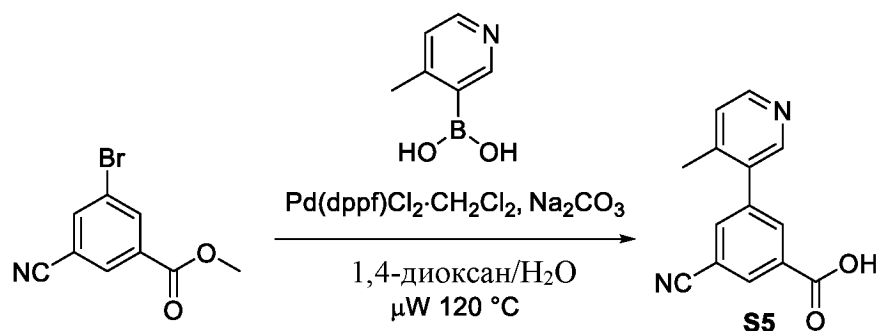
## Иллюстративная схема I



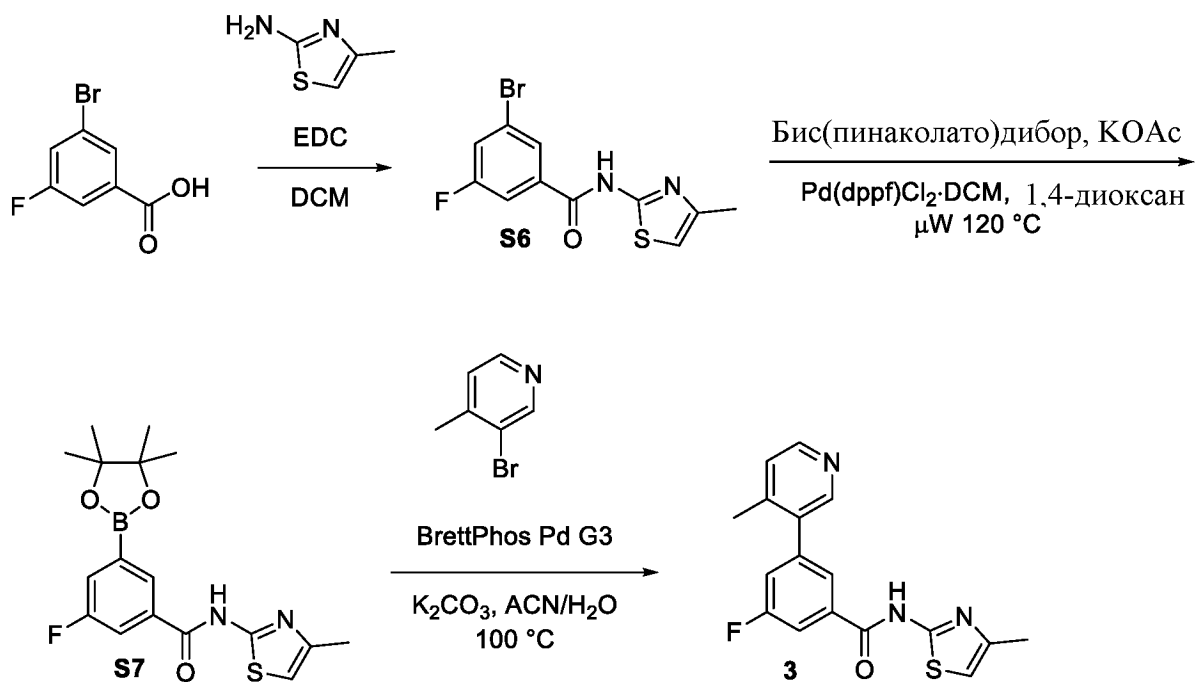
## Иллюстративная схема II



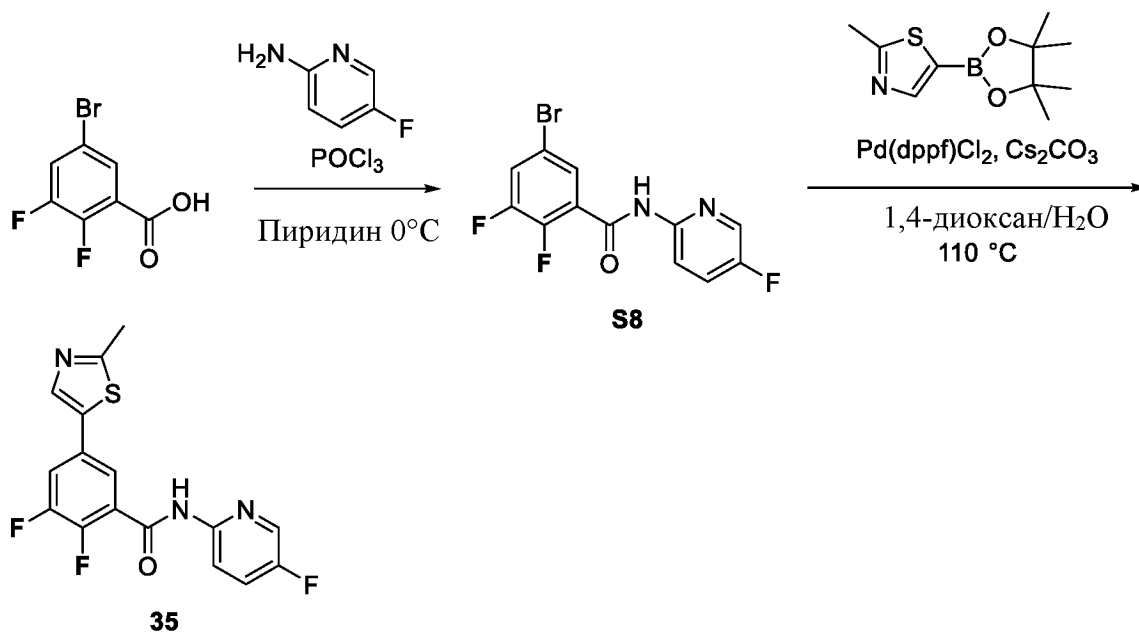
## Иллюстративная схема III



## Иллюстративная схема IV



## Иллюстративная схема V



## 3. Характеристика иллюстративных соединений

[00257] В представленной ниже Таблице 1 перечислены конкретные соединения, экспериментально определенная молекулярная масса и активность mGlu5, определенная в клеточном анализе. Активность mGlu5 определяли с использованием исследований активности метаботропных глутаматных рецепторов в клетках почек эмбриона человека, как раскрыто в настоящем описании, где клетки почек эмбриона человека трансфицировали mGlu5 крысы. Данные активности mGlu5 для некоторых соединений показаны как среднее значение по меньшей мере трех экспериментов со средней

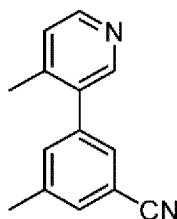
квадратической ошибкой в этих случаях. В случае, если для активности mGlu5 не указано никакой ошибки, приведенные значения представляют собой результаты одного эксперимента или среднее значение двух экспериментов. Соединения в Таблице 1 были синтезированы методами, идентичными или аналогичными показанным в настоящем описании. Необходимые исходные материалы были коммерчески доступны, описаны в литературе или легко синтезированы специалистом в области органического синтеза.

[00258] В настоящем описании могут быть использованы следующие сокращения:

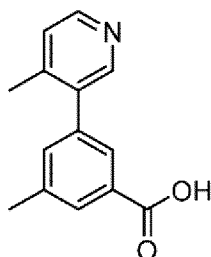
Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
aq	водный раствор
atm	атмосфера (атмосферы)
BrettPhos Pd G3	[(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) метансульфоната метансульфонат
CDCh	хлороформ-d
CD <sub>3</sub> OD	метанол-d <sub>4</sub>
Celite <sup>®</sup>	диатомовая земля
conc.	концентрированный
DCM	дихлорметан
d	дублет
δ	химический сдвиг в частях на миллион
dd	дублет дублетов
ddd	дублет дублета дублетов
dt	дублет триплетов
DMF	<i>N,N</i> -диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	диметилсульфоксид- <i>d</i> <sub>6</sub> (дейтерированный диметилсульфоксид)
dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
EDC	гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида
ES-MS	масс-спектрометрия с электрораспылением
Et	этил
EtOAc	этилацетат
экв.	эквиваленты
ч	час (часы)
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
Гц	Герц
IPA	изопропиловый спирт
J	константа взаимодействия в герцах
KOAc	ацетат калия
LCMS	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
M	молярность (по концентрации)
m	мультиплет
Me	метил
MeCN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MГц	мегагерц
мин	мина (мины)
μW	микроволна

ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Pd(dppf)Cl <sub>2</sub>	(1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладий(II) дихлорид
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)
млн <sup>-1</sup>	частей на миллион
q	квартет
RP	с обращенной фазой
к.т.	комнатная температура
s	синглет
насыщ.	насыщенный
раст.	раствор
t	триплет
td	триплет дублетов
TFA	трифторуксусная кислота

Схема 1

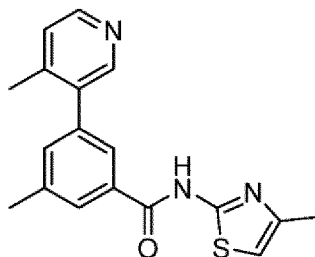


**3-Метил-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензонитрил (S1):** В микроволновой флякон сначала добавляли смесь 3-бром-5-метилбензонитрила (230 мг, 1,02 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (1,00 г, 3,06 ммоль, 3,0 экв.) и 4-пиколин-3-бороновой кислоты (280 мг, 2,04 ммоль, 2,0 экв.), а затем 1,4-диоксан (5 мл). Затем добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (75 мг, 0,1 ммоль, 0,10 экв.), флякон герметизировали, и подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали смесью 10% MeOH/DCM, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием системы Teledyne ISCO Combi-Flash (0-5% MeOH/DCM с добавкой 1% NH<sub>4</sub>OH) с получением твердого коричневого вещества. Твердое вещество собирали вакуумной фильтрацией, и промывали водой, получая 241 мг упомянутого в заголовке соединения (выход 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,42 (d, J=5,2 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,64 (td, J=1,6 Гц, 0,8 Гц, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (dt, J=5,2 Гц, 0,7 Гц, 1H), 2,48 (d, J=0,7 Гц, 3H), 2,31 (s, 3H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 209,2.

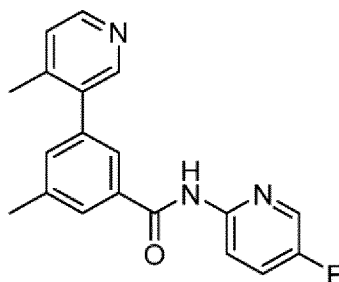


**3-Метил-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензойная кислота (S2):** Раствор промежуточного химического соединения S1 (212 мг, 1,02 ммоль, 1,0 экв.) и

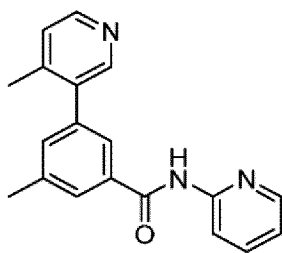
5M гидроксида натрия (1,02 мл, 5,09 ммоль, 5,0 экв.) нагревали до 100°C в течение 18 ч. Используя 2 M HCl, pH довели до pH=4, и растворители концентрировали в вакууме. Твердые вещества повторно растворяли в 10% MeOH/DCM, и фильтровали для удаления нерастворимых солей. Фильтрат концентрировали с получением 217 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого коричневого вещества (выход 94%). Продукт использовали без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,41 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (d, *J*=5,0 Гц, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 228,2.



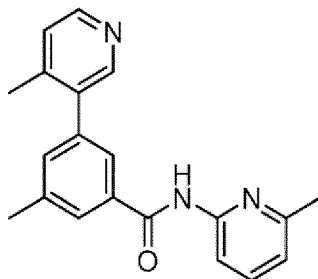
**3-Метил-5-(4-метилпиридин-3-ил)-N-(4-метилтиазол-2-ил)бензамидкарбоксамид (7):** Смесь промежуточного химического соединения **S2** (15 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и 2-амино-4-метилтиазола (15 мг, 0,14 ммоль, 2,0 экв.) в пиридине (0,25 мл) охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли оксихлорид фосфора(V) (15 мкл, 0,16 ммоль, 2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали, и выдерживали с нагреванием до комнатной температуры в течение 30 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли воду. Раствор концентрировали, неочищенный продукт растворяли в DMSO, фильтровали шприцевым фильтром, и очищали с использованием RP-HPLC (20-80% MeCN в 0,05% водном растворе NH<sub>4</sub>OH) с получением 3,8 мг упомянутого в заголовке соединения в виде желтого масла (выход 18%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,86 (s, 1H), 8,50 (d, *J*=5,1 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,71 (td, *J*=1,8, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (t, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,33 (td, *J*=1,7, 0,8 Гц, 1H), 7,20 (dt, *J*=5,1, 0,8 Гц, 1H), 6,54 (d, *J*=1,1 Гц, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (d, *J*=1,0 Гц, 3H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 324,2.



**N-(5-Фторпиридин-2-ил)-3-метил-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид (6):** Синтезирован аналогично соединению **7**, с получением 6,1 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого не совсем белого вещества (выход 29%). ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 322,2.

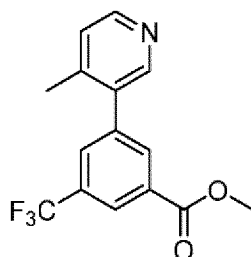


**3-Метил-5-(4-метилпиридин-3-ил)-N-(пиридин-2-ил)бензамид (5):** Синтезирован аналогично соединению 7 с получением 5,1 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого желтовато-коричневого вещества (выход 24%). ES-MS  $[M+1]^+$ : 304,4.



**3-Метил-N-(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид:** Синтезирован аналогично соединению 7 с получением 5 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 22%). ES-MS  $[M+1]^+$ : 318,4.

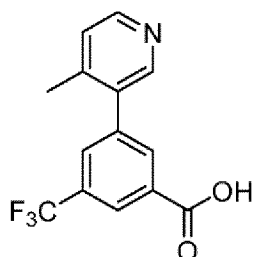
#### Схема 2



**Метил-3-(4-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)бензоат (S3): В** микроволновый флакон добавляли метил-3-бром-5-(трифторметил)бензоат (200 мг, 0,71 ммоль, 1 экв.), 4-пиколин-3-бороновую кислоту (145,15 мг, 1,06 ммоль, 1,5 экв.),  $Pd(PPh_3)_4$  (81,65 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.), 1,4-диоксан (10 мл) и 2*M* раствор натрия карбонат (1,77 мл, 3,53 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь продували азотом, и нагревали при 80°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли этилацетатом, и промывали водой. Органические слои объединяли, и концентрировали. Полученный остаток затем разбавляли MeOH (10 мл), добавляли серную кислоту (100 мкл, 1,87 ммоль, 2,6 экв.), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и очищали с использованием системы Teledyne ISCO Combi-Flash (0-50% EtOAc/гексаны) с получением 192 мг упомянутого в заголовке соединения (выход 92%).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,55 (d,

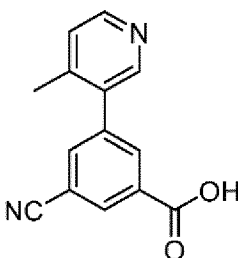


$J=5,1$  Гц, 1H),  $\delta$  8,47 (s, 1H),  $\delta$  8,37 (s, 1H),  $\delta$  8,23 (s, 1H),  $\delta$  7,80 (s, 1H),  $\delta$  7,27 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H),  $\delta$  4,00 (s, 3H),  $\delta$  2,32 (s, 3H); ES-MS  $[M+1]^+$ : 296,4.



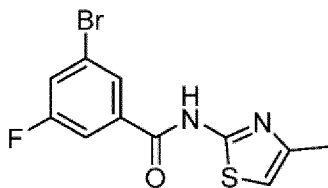
**3-(4-Метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)бензойная кислота (S4):** В круглодонную колбу добавляли промежуточное химическое соединение **S3** (192 мг, 0,65 ммоль, 1 экв.), 1,4-диоксан (3 мл) и водный 1M раствор NaOH (1,3 мл, 1,30 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, после чего реакционную смесь нейтрализовали до pH 5 2M водным раствором HCl, и концентрировали. Полученный остаток растворяли в растворе 5% MeOH/DCM, и фильтровали для удаления нерастворимых солей. Фильтрат концентрировали, получая 255 мг упомянутого в заголовке соединения (выход 99%), которое использовали без дальнейшей очистки. ES-MS  $[M+1]^+$ : 282,4.

**Схема 3**

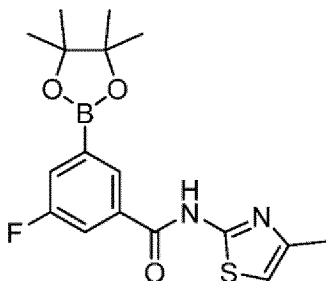


**3-Циано-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензойная кислота (S5):** В микроволновый флакон добавляли 3-бром-5-цианобензойную кислоту (100 мг, 0,44 ммоль, 1 экв.), 4-пиколин-3-бороновую кислоту (127 мг, 0,92 ммоль, 2,1 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM (36,22 мг, 0,44 ммоль, 0,1 экв.), 1,4-диоксан (5 мл) и 1M водный раствор карбоната натрия (1,33 мл, 1,33 ммоль, 3 экв.). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при температуре 120°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, и промывали водой. Объединенные органические слои концентрировали, и очищали с использованием системы Teledyne ISCO Combi-Flash (0-80% EtOAc/гексаны) с получением 80 мг упомянутого в заголовке соединения (выход 76%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,47 (d,  $J=5,0$  Гц, 1H),  $\delta$  8,39 (s, 1H), 8,21 (t,  $J=1,5$  Гц, 1H),  $\delta$  8,11 (t,  $J=1,6$  Гц, 1H),  $\delta$  7,90 (t,  $J=1,7$  Гц, 1H),  $\delta$  7,37 (d,  $J=5,1$  Гц, 1H),  $\delta$  2,26 (s, 3H); ES-MS  $[M+1]^+$ : 239,4.

## Схема 4

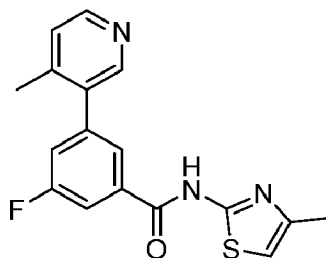


**3-Бром-5-фтор-N-(4-метилтиазол-2-ил)бензамид (S6):** 3-Бром-5-фторбензойную кислоту (100 мг, 0,46 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в DCM (5 мл), затем добавляли гидрохлорид 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида (131 мг, 0,68 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, после чего добавляли 2-амино-4-метилтиазол (104 мг, 0,91 ммоль, 2 экв.), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM, и промывали водой (2×). Водные смывы подвергали обратной экстракции DCM, а объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, и концентрировали в вакууме. Очистка с использованием системы Teledyne ISCO Combi-Flash (0-50% EtOAc/гексаны) дала 130 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,09-8,04 (m, 1H), 7,79 (ddd, J=9,2 Гц, 2,2 Гц, 1,4 Гц, 1H), 7,62 (dt, J=8,1 Гц, 2,2 Гц, 1H), 6,71 (q, J=1,0 Гц, 1H), 2,35 (d, J=1,0 Гц, 3H); ES-MS [M]<sup>+</sup> и [M+2]<sup>+</sup>: 315,2 и 137,2.



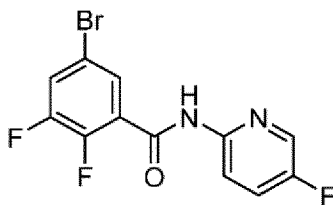
**3-Фтор-N-(4-метилтиазол-2-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамид (S7):** Промежуточное химическое соединение S6 (130 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дифторид (157 мг, 0,62 ммоль, 1,5 экв.), ацетат калия (121 мг, 1,24 ммоль, 3 экв.), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> DCM (34 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) и 1,4-диоксан (2,5 мл) добавляли в микроволновый флакон. Флакон герметизировали, затем вакуумировали, и заполняли азотом (3×). Смесь подвергали микроволновому облучению при 120°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и фильтровали через слой целита, промывая этилацетатом и DCM. Фильтрат очищали с использованием системы Teledyne ISCO Combi-Flash (0-30% EtOAc/гексаны) с получением 120 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 80%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,24-8,18 (m, 1H), 7,85 (ddd, J=9,5 Гц, 2,7 Гц, 1,7 Гц, 1H), 7,68-7,60 (m, 1H), 6,72 (q, J=1,0 Гц, 1H), 2,36 (d, J=1,0 Гц, 3H), 1,39 (s, 12H); ES-MS

[M+1]<sup>+</sup>: 363,2.



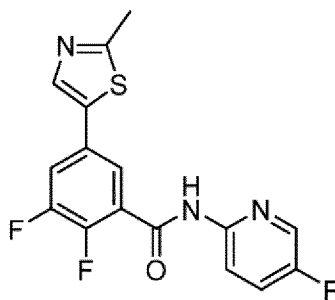
**3-Фтор-5-(4-метил-3-пиридил)-N-(4-метилтиазол-2-ил)бензамид (3):** 3-Бром-4-пиколин (15 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.), промежуточное химическое соединение **S7** (28 мг, 0,08 ммоль, 0,9 экв.), Brettphos Palladacycle G3 (8 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.), карбонат калия (37 мг, 0,26 ммоль, 3 экв.) и смесь ацетонитрил:вода в соотношении 9:1 (1 мл) добавляли в реакционный сосуд высокого давления. Реакционный сосуд герметизировали, вакуумировали, и заполняли азотом (3 раза). Смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DCM, и промывали водой (2×). Водные смывы подвергали обратному экстрагированию DCM, а объединенные органические слои сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, и концентрировали. Материал растворяли в DMSO (мл), и очищали с использованием RP-HPLC (колонка 30×100 мм, 15-46% ACN/0,1% водный раствор TFA) с получением 25 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 83%). . <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,48-8,42 (m, 2H), 7,91-7,83 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,72 (d, J=1,1 Гц, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,36 (d, J=1,1 Гц, 3H); ES-MS [M+1]<sup>+</sup>: 328,4.

#### Схема 5



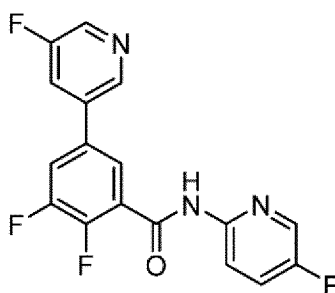
**5-Бром-2,3-дифтор-N-(5-фторпиридин-2-ил)бензамид (S8):** Смесь 5-бром-2,3-дифторбензойной кислоты (300 мг, 1,27 ммоль, 1,0 экв.) и 2-амино-5-фторпиридина (284 мг, 2,53 ммоль, 2,0 экв.) в пиридине (5,2 мл) охлаждали до 0°C, после чего по каплям добавляли оксихлорид фосфора(V) (283 мкл, 3,04 ммоль, 2,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали, и выдерживали с нагреванием до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, и медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали CHCl<sub>3</sub> /IPA (3:1) (3×), сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием системы Teledyne ISCO Combi-Flash (0-10% EtOAc/DCM) с получением 167 мг

упомянутого в заголовке соединения (выход 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31-8,23 (m, 2H), 7,79-7,61 (m, 3H); ES-MS  $[\text{M}+1]^+$ : 332,3.



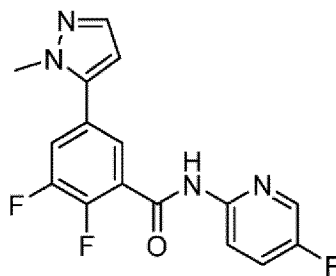
**2,3-Дифтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(2-метилтиазол-5-ил)бензамид (35):**

Вначале в сосуд добавляли смесь 5-бром-2,3-дифтор-*N*-(5-фтор-2-пиридил)бензамида (15 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (45 мг, 0,14 ммоль, 3,0 экв.) и пинаколового сложного эфира 2-метилтиазол-5-бороновой кислоты (20 мг, 0,09 ммоль, 2,0 экв.), а затем 1,4-диоксан (0,5 мл). Затем добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (4 мг, 0,005 ммоль, 0,10 экв.), и смесь нагревали до  $110^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали смесью  $\text{MeOH}/\text{DCM}$ , и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с использованием RP-HPLC (колонка  $30 \times 100$  мм, 25-65%  $\text{ACN}/0,1\%$  водный раствор TFA). Фракции, содержащие продукт, подщелачивали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , и экстрагировали смесью (3:1) хлороформ/ $\text{IPA}$ . Растворители концентрировали с получением 7,3 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 46%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,94 (d,  $J=12,1$  Гц, 1H), 8,39 (ddd,  $J=9,1, 4,1, 0,6$  Гц, 1H), 8,20 (d,  $J=3,0$  Гц, 1H), 8,00 (dt,  $J=6,0, 2,2$  Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 2,75 (s, 3H); ES-MS  $[\text{M}+1]^+$ : 350,0.



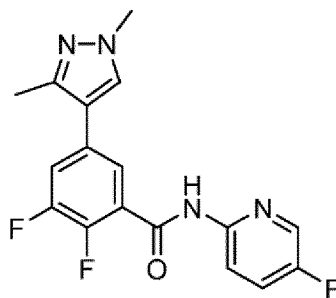
**2,3-Дифтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)бензамид (34):**

Синтезирован аналогично соединению 35 с получением 2,4 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого светло-коричневого вещества (выход 15%). ES-MS  $[\text{M}+1]^+$ : 348,0.



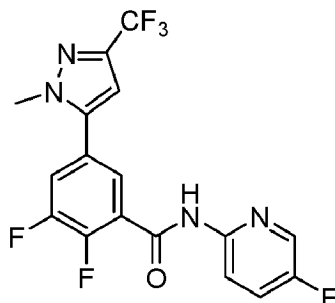
**2,3-Дифтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(1-метил-1Н-пиразол-5-ил)бензамид (32):**

Синтезирован аналогично соединению **35** с получением 3,9 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 26%). ES-MS  $[M+1]^+$ : 333,4.



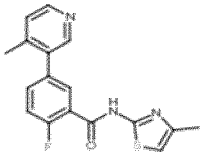
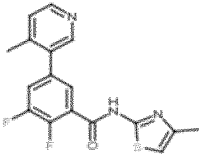
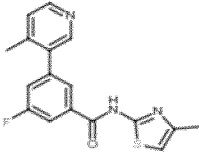
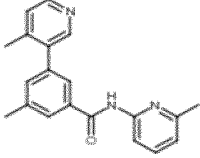
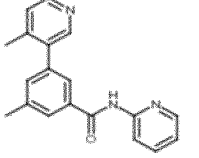
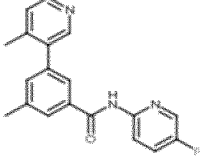
**5-(1,3-Диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2,3-дифтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)бензамид (33):**

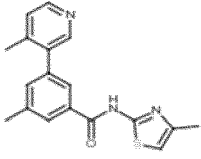
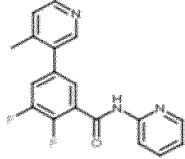
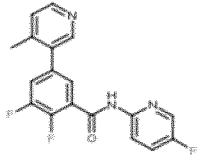
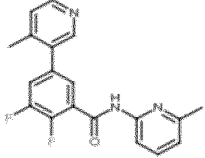
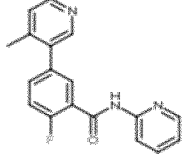
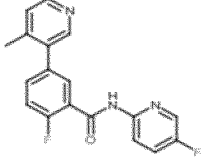
Синтезирован аналогично соединению **35** с получением 6 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого белого вещества (выход 38%). ES-MS  $[M+1]^+$ : 347,4.

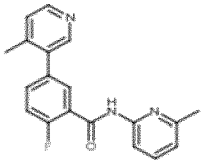
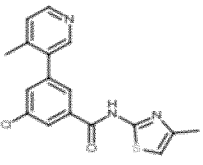
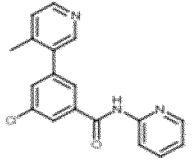
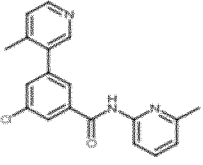
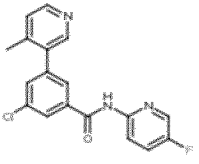
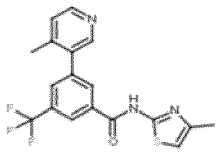


**2,3-Дифтор-*N*-(5-фторпиридин-2-ил)-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)бензамид (44):** Синтезирован аналогично соединению **35** с получением 2,5 мг упомянутого в заголовке соединения в виде твердого светло-коричневого вещества (выход 14%). ES-MS  $[M+1]^+$ : 401,4.

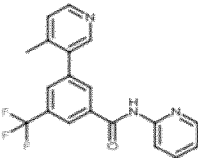
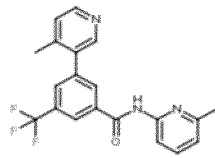
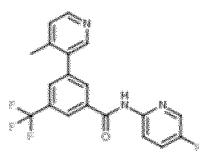
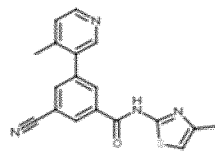
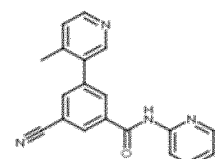
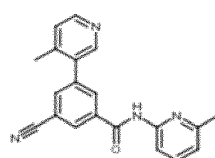
ТАБЛИЦА 1

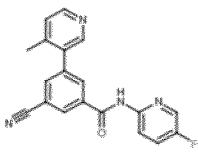
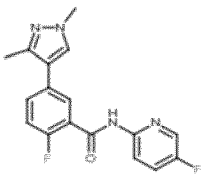
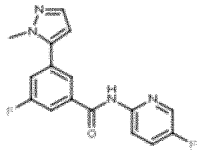
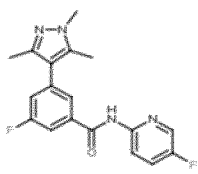
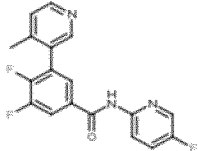
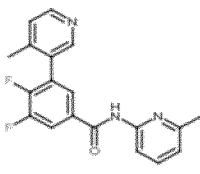
Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
1		2-фтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	328,3	734
2		2,3-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	346,2	136
3		3-фтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	328,4	540
4		3-метил- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	318,4	43
5		3-метил- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	304,4	95
6		<i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-3-метил-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	322,2	370

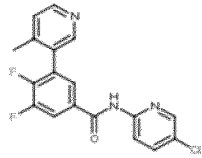
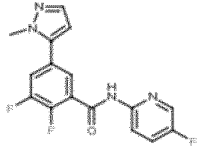
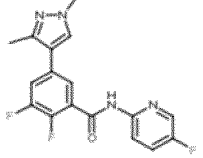
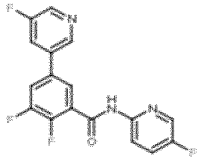
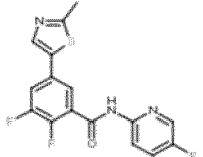
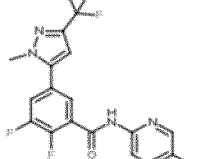
Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
7		6-(4-метил-3-пиридил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)пиразин-2-карбоксамид	324,2	127
8		2,3-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)бензамид	326,2	>10000
9		2,3-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	344,2	1028
10		2,3-дифтор- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	340,3	322
11		2-фтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)бензамид	308,4	1884
12		2-фтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	326,3	1061

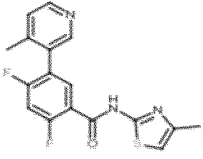
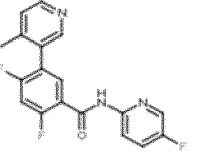
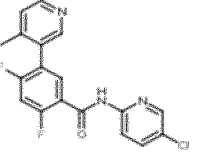
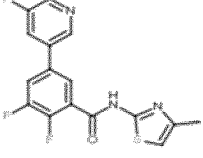
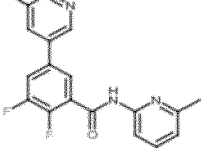
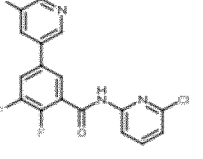
Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
13		2-фтор- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	322,4	366
14		3-хлор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	344,2	631
15		3-хлор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)бензамид	324,3	328
16		3-хлор- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	338,3	104
17		3-хлор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	342,2	1855
18		3-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)-5-(трифторметил)бензамид	378,2	>10000

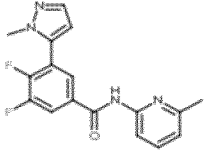
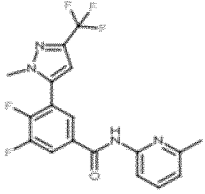
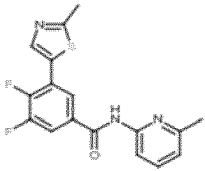
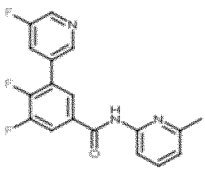
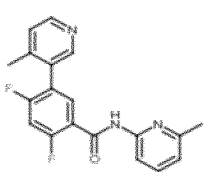
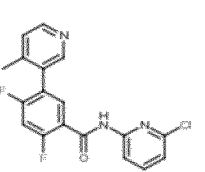


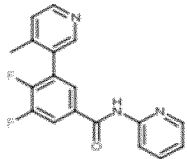
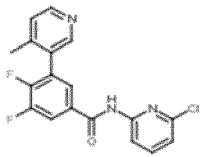
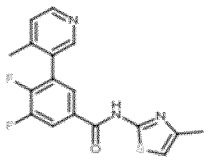
Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
19		3-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)-5-(трифторметил)бензамид	358,2	2591
20		<i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-3-(4-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)бензамид	372,2	1158
21		<i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-3-(4-метилпиридин-3-ил)-5-(трифторметил)бензамид	376,2	3369
22		3-циано-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	335,3	198
23		3-циано-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)бензамид	315,3	1206
24		3-циано- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	329,4	273

Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
25		3-циано- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	333,4	989
26		5-(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2-фтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)бензамид	329,2	>10000
27		3-фтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(1-метил-1 <i>H</i> -имидазол-5-ил)бензамид	315,2	>10000
28		3-фтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(1,3,5-триметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)бензамид	343,2	>10000
29		3,4-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	344,4	2243
30		3,4-дифтор- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	340,5	101

Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
31		<i>N</i> -(5-хлорпиридин-2-ил)-3,4-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	360,2	677
32		2,3-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)бензамид	333,4	4891
33		5-(1,3-диметил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)-2,3-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)бензамид	347,4	3455
34		2,3-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(5-фторпиридин-3-ил)бензамид	348,00	161
35		2,3-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(2-метилтиазол-5-ил)бензамид	350,0	4168
36		2,3-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)бензамид	401,4	>10000

Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
37		2,4-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	346,3	437
38		2,4-дифтор- <i>N</i> -(5-фторпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	344,2	6424
39		<i>N</i> -(5-хлорпиридин-2-ил)-2,4-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	360,3	974
40		2,3-дифтор-5-(5-фторпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	350,3	93
41		2,3-дифтор-5-(5-фторпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)бензамид	344,2	48
42		<i>N</i> -(6-хлорпиридин-2-ил)-2,3-дифтор-5-(5-фторпиридин-3-ил)бензамид	364,2	193

Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
43		3,4-дифтор-5-(1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)бензамид	329,4	4442
44		3,4-дифтор-5-(1-метил-3-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-5-ил)- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)бензамид	397,3	3513
45		3,4-дифтор- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(2-метилтиазол-5-ил)бензамид	346,3	1234
46		3,4-дифтор-5-(5-фторпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)бензамид	344,2	94
47		2,4-дифтор- <i>N</i> -(6-метилпиридин-2-ил)-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	340,3	105
48		<i>N</i> -(6-хлорпиридин-2-ил)-2,4-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	360,2	192

Соединение	Структура	Химическое название	ES-MS	Негативный аллостерический модулятор hmGlu5
			MS+1	IC <sub>50</sub> (нМ)
49		3,4-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(пиридин-2-ил)бензамид	326,3	412
50		<i>N</i> -(6-хлорпиридин-2-ил)-3,4-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)бензамид	360,2	79
51		3,4-дифтор-5-(4-метилпиридин-3-ил)- <i>N</i> -(4-метилтиазол-2-ил)бензамид	346,3	437

#### 4. Исследование активности метаботропных глутаматных рецепторов

[00259] Пригодность соединений, соответствующих настоящему изобретению, в качестве отрицательных аллостерических модуляторов активности метаботропных глутаматных рецепторов, в частности активности mGlu5, может быть продемонстрирована с использованием методологии, известной в данной области. Клетки НЕК 293А, стабильно экспрессирующие крысиный или человеческий mGlu5, высевали на 384-луночные планшеты с черными стенками и прозрачным дном, сенсibilизированные поли-D-лизином, в 20 мкл аналитической среды (DMEM, содержащая 10% диализированной FBS, 20 mM HEPES, 100 единиц/мл пенициллина/стрептомицина плюс 250 нг/мл фунгизона и 1 mM пирувата натрия) из расчета 20 тыс. клеток на лунку. Клетки выращивали в течение ночи при 37°C в присутствии 5% CO<sub>2</sub>. На следующий день среду удаляли, и клетки инкубировали с 20 мкл 2,3 мкМ Fluo-4, AM, приготовленного в виде 2,3 mM исходного раствора в DMSO и смешанного в соотношении 1:1 с 10% (в отношении массы к объему) плюроновой кислоты F-127, и разбавляли в аналитическом буфере (сбалансированный солевой раствор Хэнкса, 20 mM HEPES и 2,5 mM пробенецид) в течение 45 мин при 37°C. Краситель удаляли, добавляли 20 мкл аналитического буфера, и планшет инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре.

[00260] Поток  $\text{Ca}^{2+}$  измеряли с использованием системы функционального скрининга лекарственных средств (FDSS7000, Hamamatsu, Япония). После установления базовой линии флуоресценции в течение приблизительно 3 с, к клеткам добавляли соединения, соответствующие настоящему изобретению, и измеряли ответ в клетках. Через 2,3 мин к клеткам добавляли концентрацию  $\text{EC}_{20}$  агониста глутаматного рецептора mGlu5, и реакцию клеток измеряли в течение 1,9 мин; добавляли  $\text{EC}_{80}$  концентрацию агониста, и снимали показания еще в течение 1,7 мин. Все тестируемые соединения растворяли, и разбавляли до концентрации 10 мМ в 100% DMSO. Затем соединения серийно разводили 1:3 в DMSO с получением 10-точечных кривых зависимости "концентрация-эффект", переносили на дочерние планшеты, и далее разводили в аналитическом буфере до 2× исходного раствора. Показатели флуоресценции кальция регистрировали как кратность базовой флуоресценции; затем необработанные данные нормализовали по максимальной реакции на глутамат. Антагонизм агонистической реакции рецептора mGlu5 в настоящем изобретении наблюдали как снижение реакции на почти максимальные концентрации глутамата в присутствии соединения по сравнению с реакцией на глутамат в отсутствие соединения.

[00261] Файл необработанных данных, содержащий все моменты времени, использовали в качестве источника данных в шаблоне анализа. Он был сохранен FDSS как текстовый файл, разделенный табуляцией. Данные были нормализованы с использованием функции статического отношения ( $F/F_0$ ) для каждого измерения общего количества 360 значений на лунку, разделенного на начальное значение каждой лунки. Затем данные приводили к пиковым амплитудам (максимум - начальный минимум) с использованием временного диапазона, который начинается за приблизительно 3 с до добавления  $\text{EC}_{20}/\text{EC}_{80}$  глутамата и продолжается приблизительно 90-120 с. Этого времени достаточно, чтобы уловить пиковую амплитуду клеточного ответа кальция. Отдельные амплитуды выражали в виде %  $E_{\text{Max}}$  путем умножения каждой амплитуды на 100 и затем деления произведения на среднее значение амплитуд, полученных из лунок, обработанных  $\text{EC}_{\text{Max}}$  глутамата. Значения  $\text{IC}_{50}$  для тестируемых соединений получали путем подгонки нормализованных значений с  $\log$  концентрации тестируемого соединения (в моль/л) с использованием четырехпараметрического логистического уравнения, в котором ни один из параметров не был фиксированным. Каждую из трех величин, полученных при каждой концентрации тестируемого соединения, взвешивали равномерно.

[00262] Соединение обозначали как отрицательный аллостерический модулятор (NAM), если соединение демонстрировало зависимое от концентрации снижение при

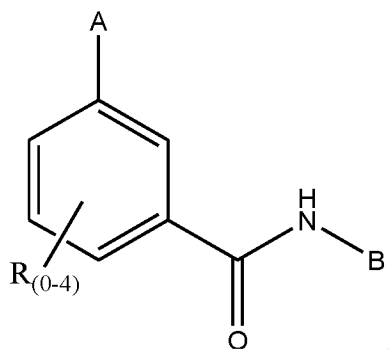
добавлении  $EC_{80}$  глутамата. Для NAM с CRC (кривая зависимости "концентрация-эффект", которая достигала плато при Glu Max (т.е. амплитуде ответа в присутствии соединения в процентах от максимального ответа на глутамат) ниже 10%, сообщали значения  $IC_{50}$ . Для NAM с CRC, который достигал плато выше 10% Glu Max, сообщали значения  $IC_{50}$ , соединение обозначали как "частичный NAM" и указывали % Glu Max. Для отрицательных аллостерических модуляторов, которые демонстрировали снижение ответа  $EC_{80}$ , но не достигали плато, определяли, и сообщали среднее значение Glu Max при одной концентрации (30 пМ) (% Glu Max), а значения  $IC_{50}$  сообщали как ">10000 нМ". Соединения без измеримой активности обозначали как ">30000 нМ", поскольку максимальная концентрация соединения, тестируемого в анализе, составляет 30 пМ. Примерные данные показаны в представленных выше Таблице 1 и Таблице 2.

[00263] Специалистам в данной области будет очевидно, что в настоящее изобретение могут быть внесены различные модификации и вариации без отклонения от объема или сущности изобретения. Другие варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны специалистам в данной области из рассмотрения описания и практического осуществления изобретения, раскрытого в настоящем описании. Предполагается, что описание и примеры рассматриваются только как иллюстративные, при этом истинный объем и суть изобретения указываются в нижеследующей формуле изобретения.



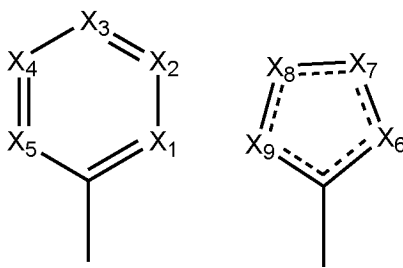
### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру, представленную следующей формулой:



где:

каждый R, в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;



A представляет собой \* или \* ;

где:

X<sub>1</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

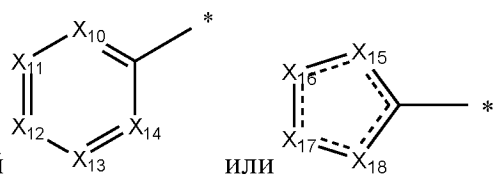
X<sub>5</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;

X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, O, NR<sub>1</sub> или N;



B представляет собой \* или \* ;

где:

X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>11</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

$X_{12}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{13}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{14}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{15}$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S, O,  $NR_1$  или N;

$X_{16}$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S, O,  $NR_1$  или N;

$X_{17}$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S, O,  $NR_1$  или N;

$X_{18}$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S, O,  $NR_1$  или N;

где по меньшей мере один из  $X_1$ - $X_5$  представляет собой N, и где по меньшей мере один из  $X_6$ - $X_9$  представляет собой O, S,  $NR_1$  или N, и где по меньшей мере один из  $X_{10}$ - $X_{14}$  представляет собой N, и где по меньшей мере один из  $X_{15}$ - $X_{18}$  представляет собой O, S,  $NR_1$  или N;

каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH,  $NH_2$ ,  $NR_3R_4$ ,  $OR_5$ ,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , галогена, F, Cl,  $CH_3$ , алкила, алкилгалогена,  $CD_3$ , циклоалкила, CN, метокси или алкокси;

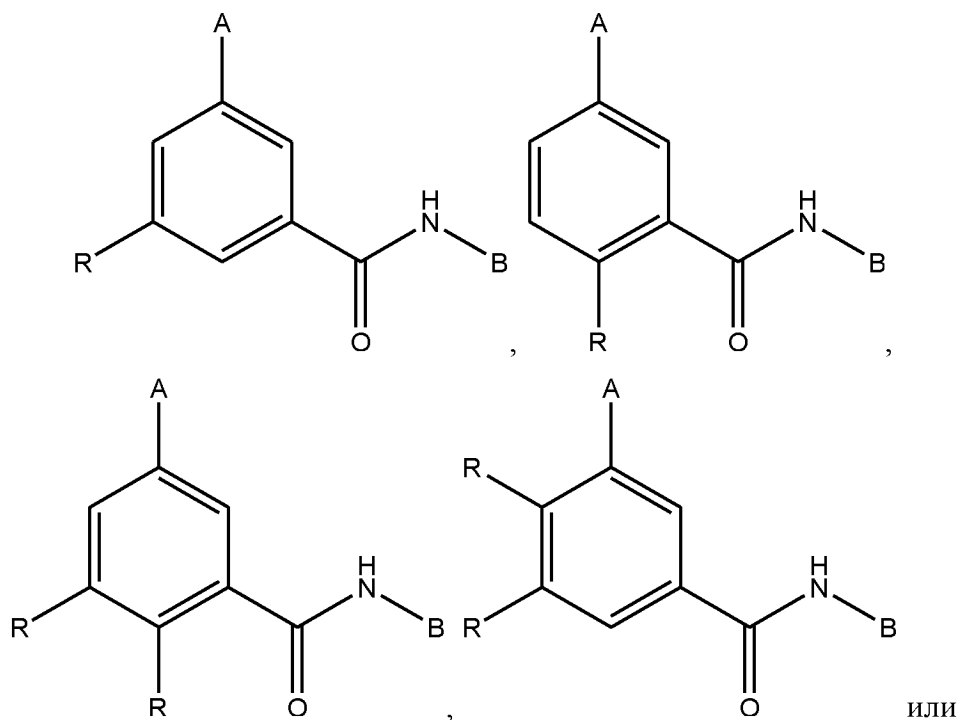
$R_3$  выбран из H, алкила или циклоалкила;

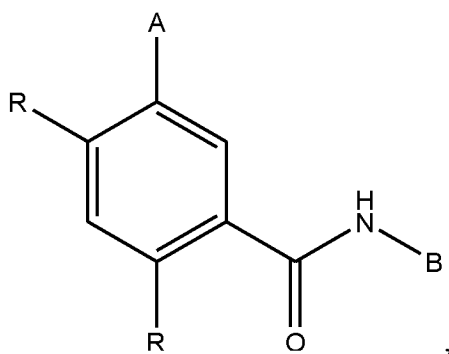
$R_4$  выбран из H, алкила или циклоалкила;

$R_5$  выбран из H или алкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

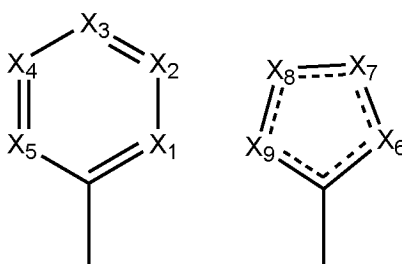
2. Соединение по п. 1, имеющее следующую формулу:





где каждый R независим, и выбран из H, D, OH, OR<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;  
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 1, где:



A представляет собой \* или \*, где:

X<sub>1</sub> представляет собой CH или CR<sub>1</sub>;

X<sub>2</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>3</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>4</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

X<sub>5</sub> представляет собой CH или CR<sub>1</sub>;

X<sub>6</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, NR<sub>1</sub> или N;

X<sub>7</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, NR<sub>1</sub> или N;

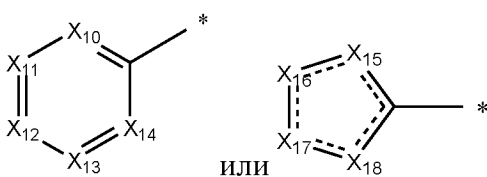
X<sub>8</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, NR<sub>1</sub> или N;

X<sub>9</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub>, S, NR<sub>1</sub> или N;

каждый R<sub>1</sub>, в случае его присутствия, является независимым и выбран из H, D, OH, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, галогена, F, Cl, CH<sub>3</sub>, алкила, алкилгалогена, CD<sub>3</sub>, циклоалкила, CN, метокси или алкокси;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п. 1, где:



B представляет собой \* или \*, где:

X<sub>10</sub> представляет собой CH, CR<sub>1</sub> или N;

$X_{11}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{12}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{13}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{14}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{15}$  представляет собой S, O или N;

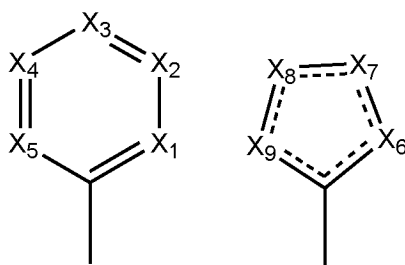
$X_{16}$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;

$X_{17}$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;

$X_{18}$  представляет собой S, O, N;

каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , галогена, F, Cl,  $CH_3$ , алкила,  $CD_3$ , CN, циклоалкила, метокси или алкокси, или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п. 1 или п. 2, где:



(i) A представляет собой \* или \*, где

$X_1$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;

$X_2$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_3$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_4$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

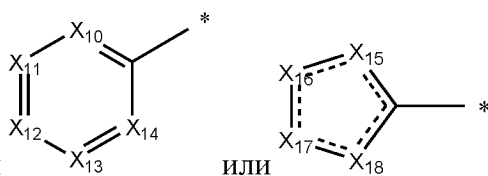
$X_5$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;

$X_6$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;

$X_7$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;

$X_8$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;

$X_9$  представляет собой CH,  $CR_1$ , S,  $NR_1$  или N;



(ii) B представляет собой \* или \*, где:

$X_{10}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{11}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{12}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{13}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{14}$  представляет собой CH,  $CR_1$  или N;

$X_{15}$  представляет собой S, O или N;

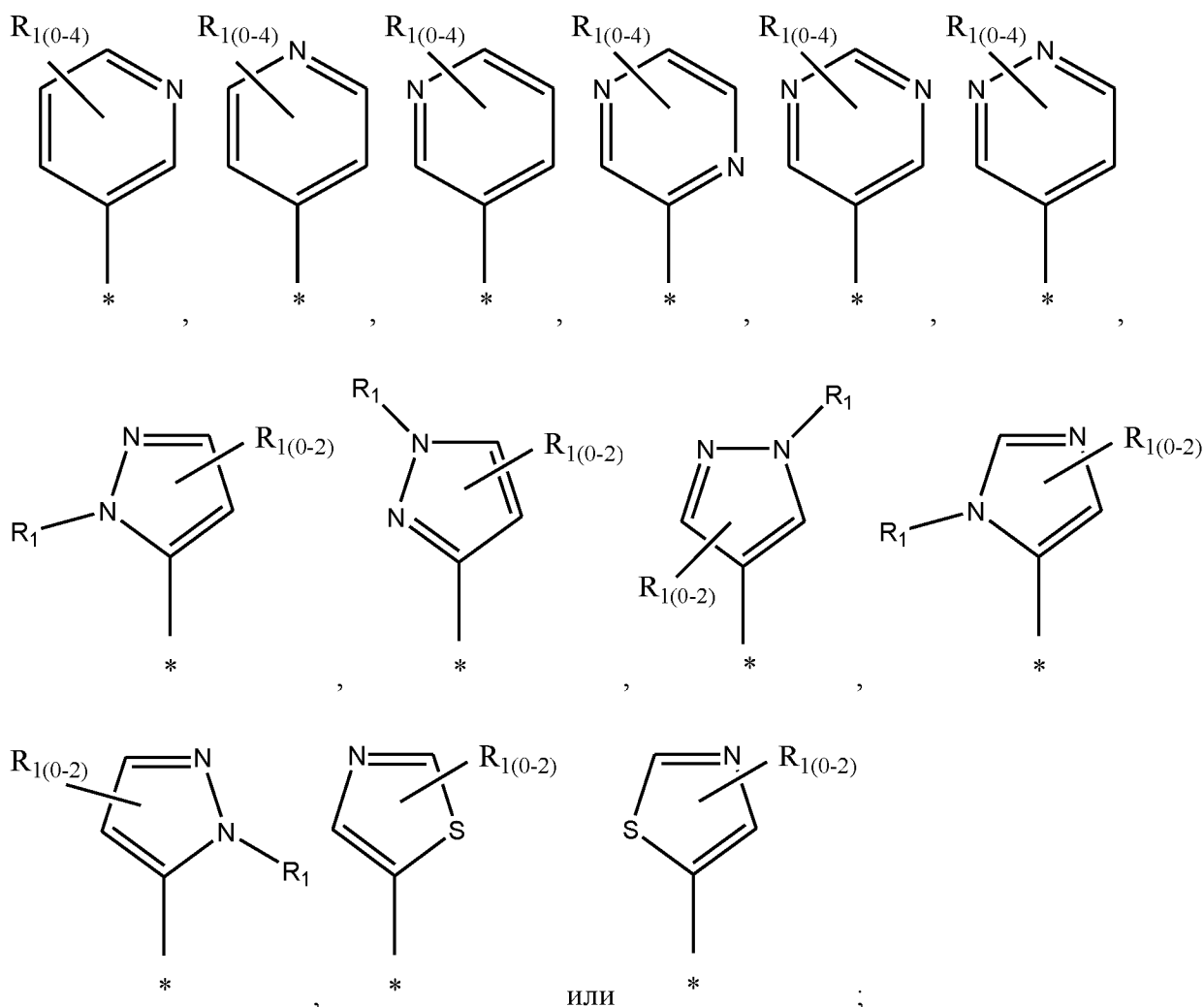
$X_{16}$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;

$X_{17}$  представляет собой CH или  $CR_1$ ;

$X_{18}$  представляет собой S, O, N; и

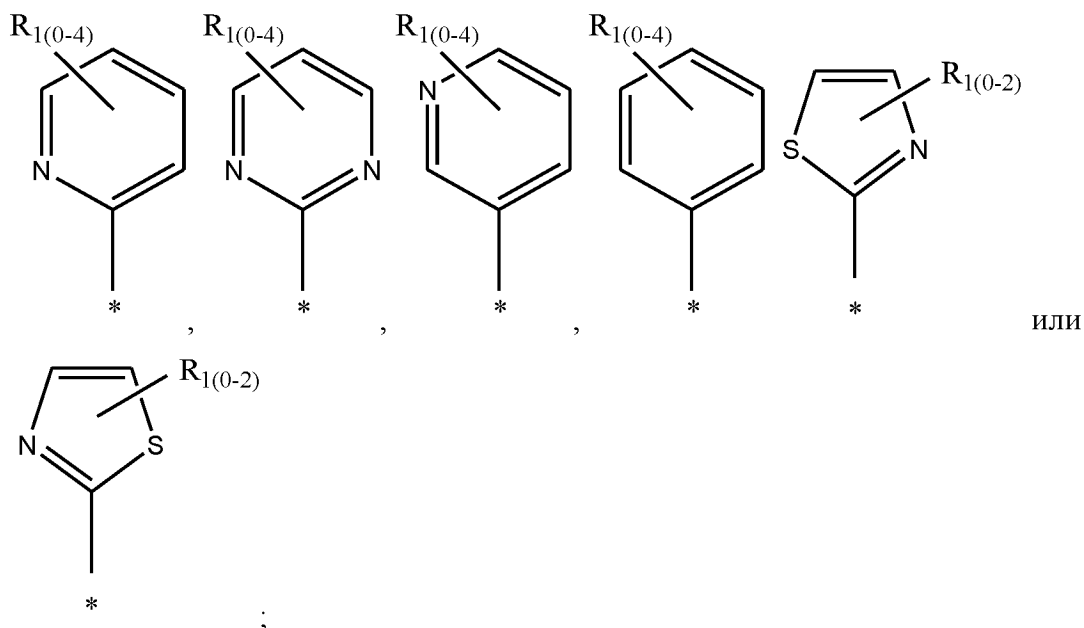
(iii) каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , галогена, F, Cl,  $CH_3$ , алкила,  $CD_3$ , CN, циклоалкила, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1 или п. 2, где A выбрано из:



каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH, F,  $CHF_2$ ,  $CF_3$ , галогена, F, Cl,  $CH_3$ , алкила,  $CD_3$ , CN, циклоалкила, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

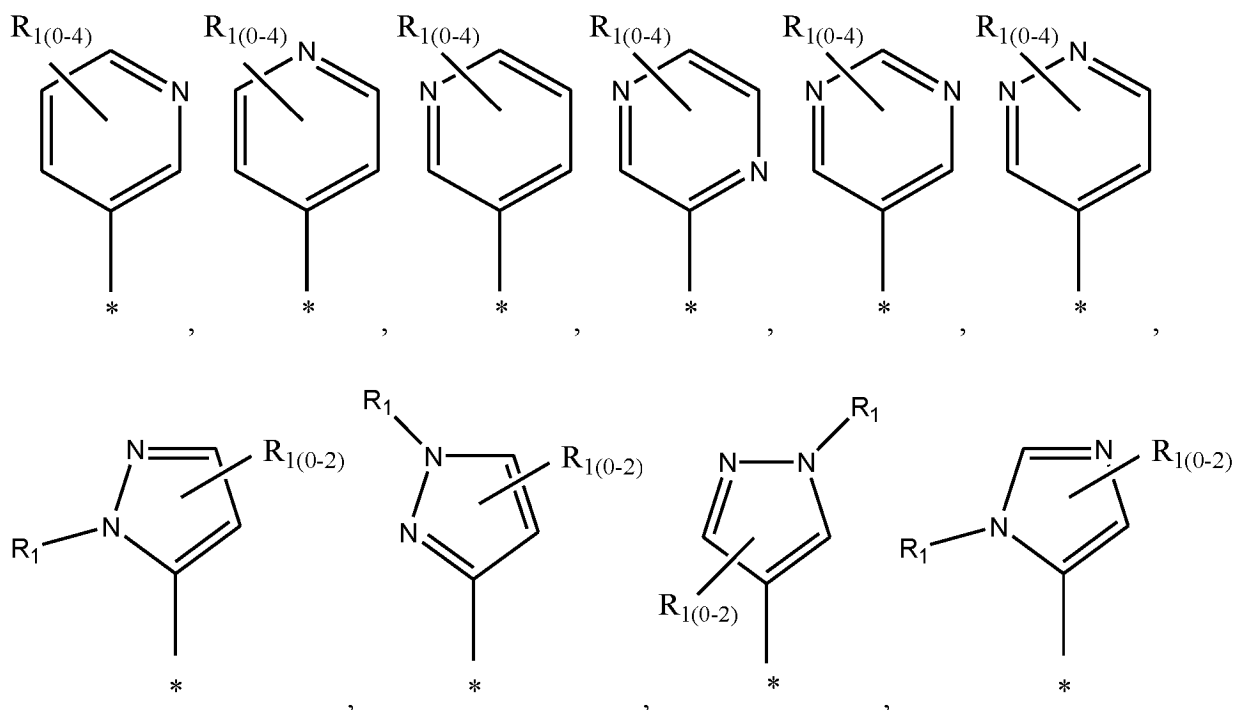
7. Соединение по п. 1 или п. 2, где В выбран из:

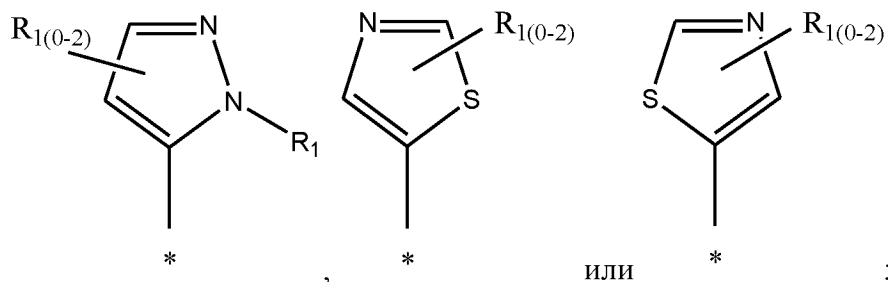


каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , галогена, F, Cl,  $\text{CH}_3$ , алкила,  $\text{CD}_3$ , циклоалкила, CN, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

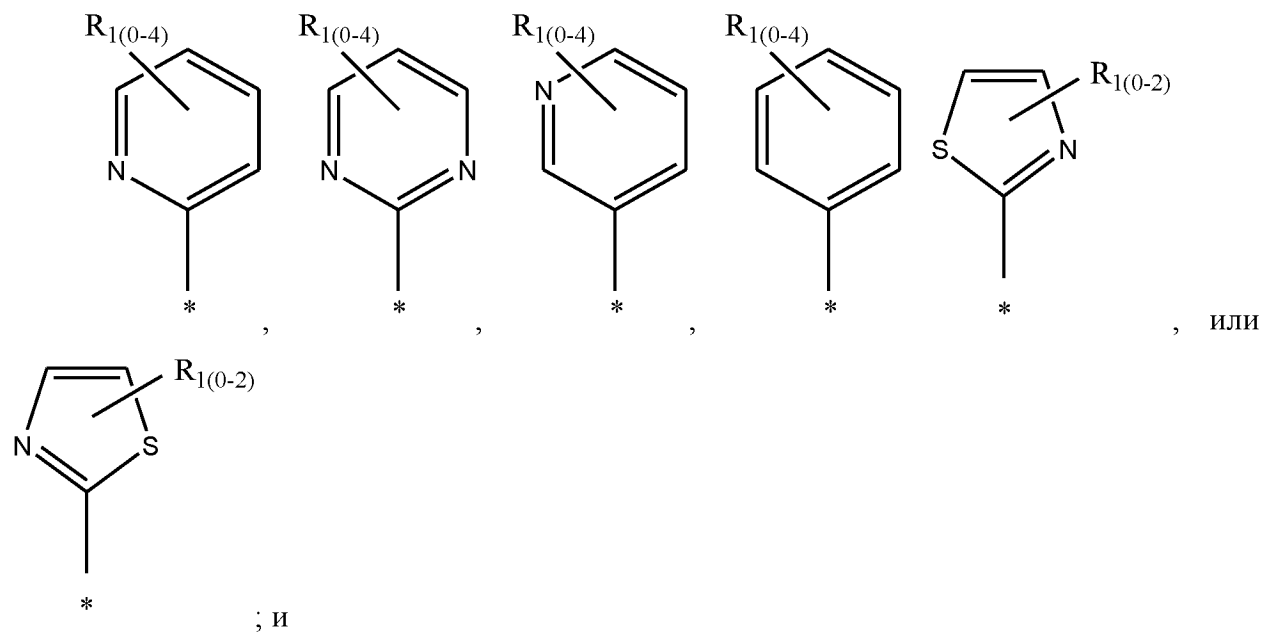
8. Соединение по п. 1 или п. 2, где:

(i) А выбран из





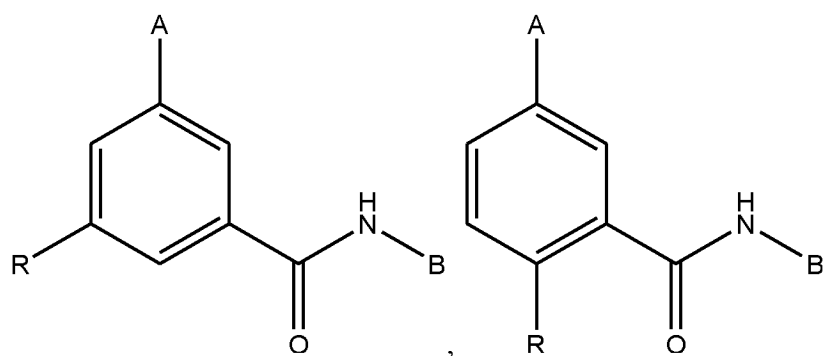
(ii) В выбран из

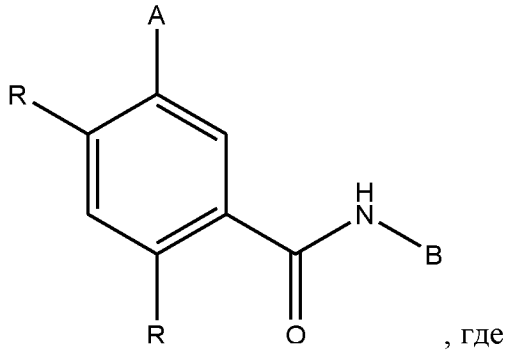
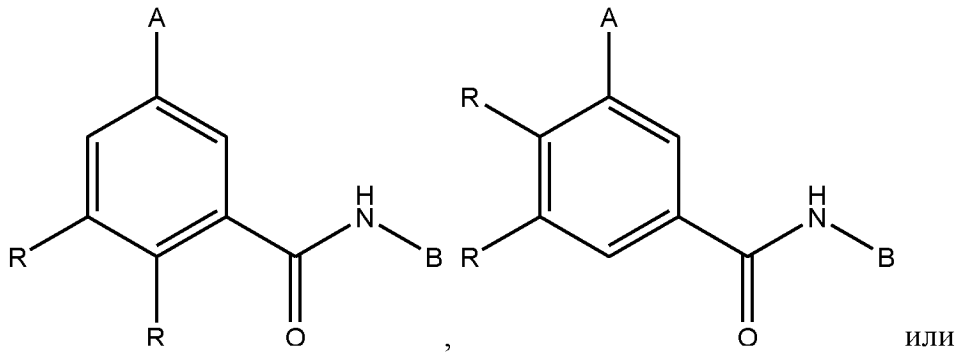


(iii) каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , галогена, F, Cl,  $\text{CH}_3$ , алкила,  $\text{CD}_3$ , циклоалкила, CN, метокси или алкокси;

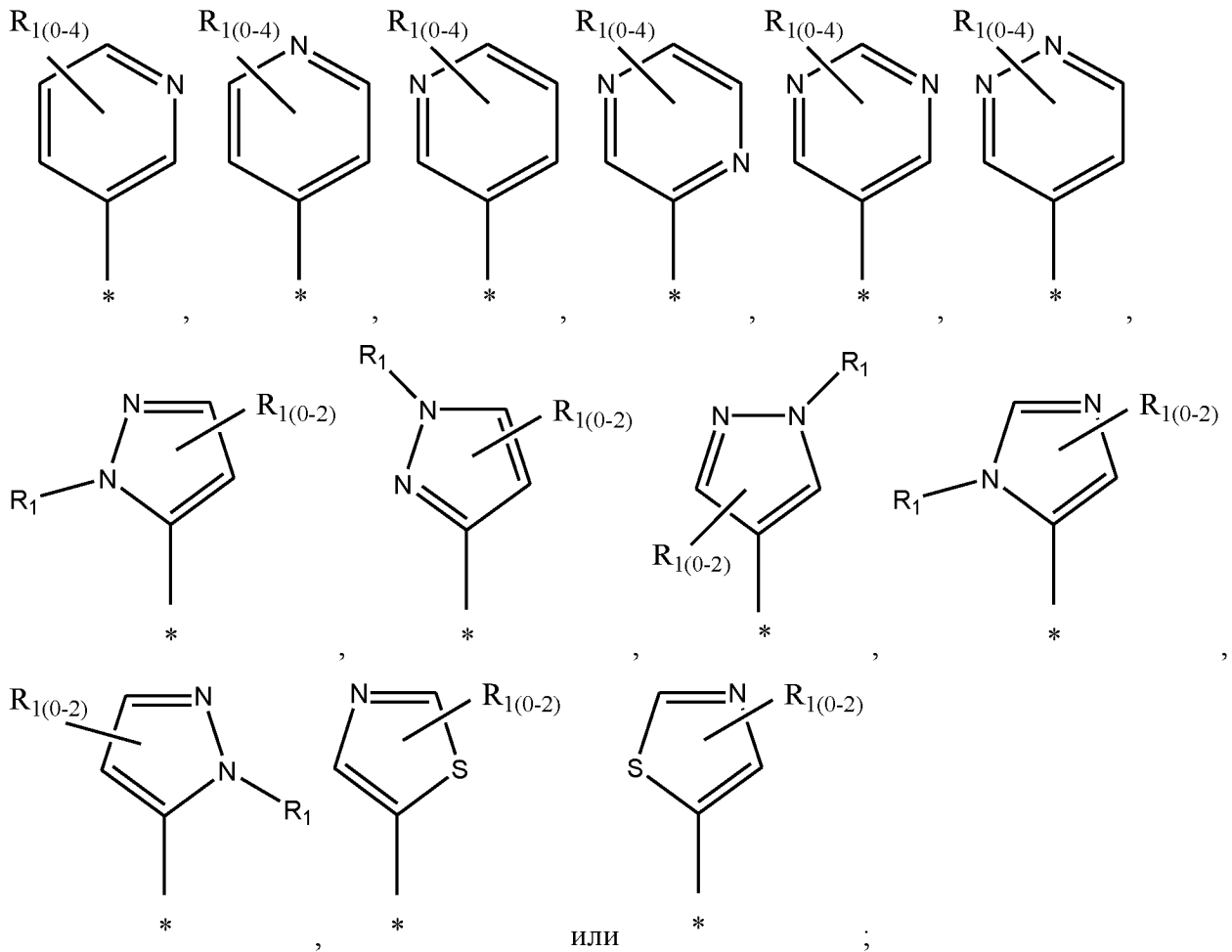
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение, имеющее следующую формулу:



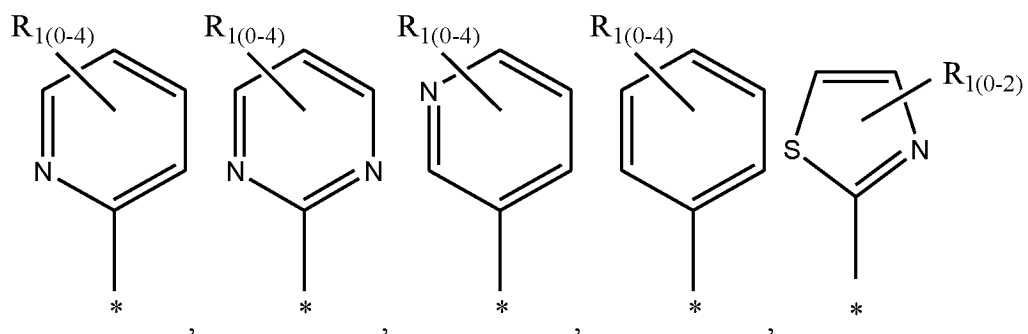


(i) A выбран из:

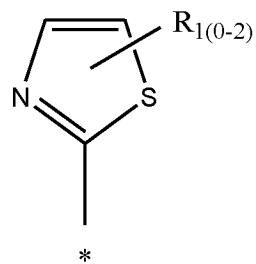


(ii) B выбран из:





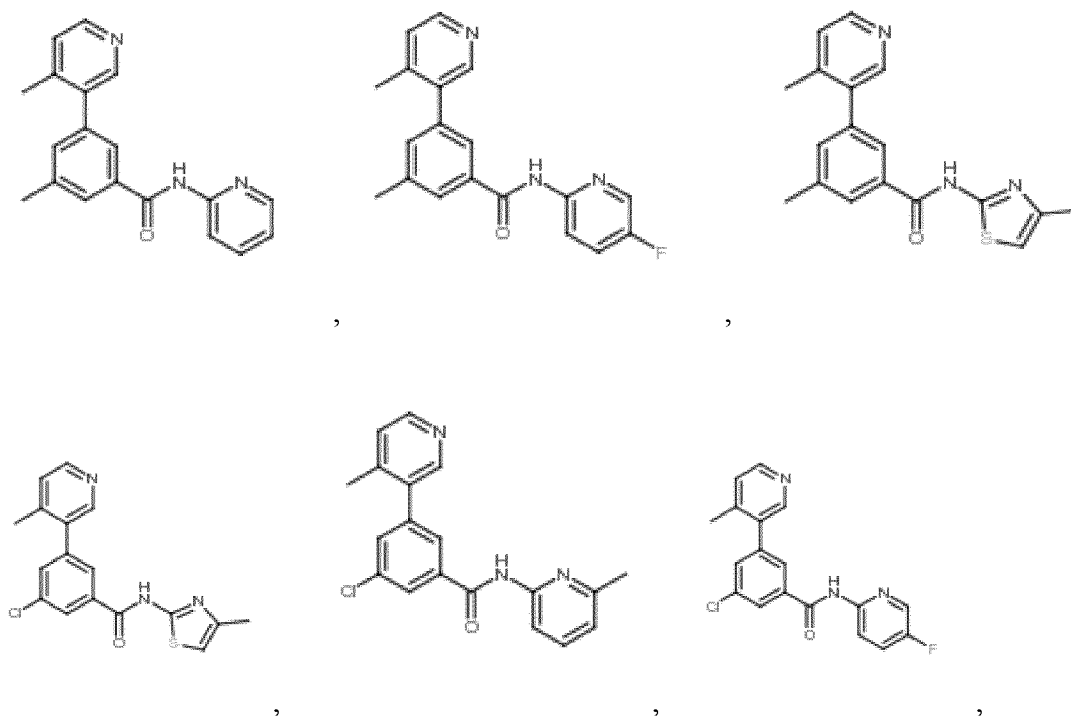
или

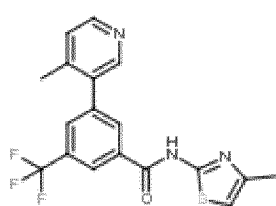


; и

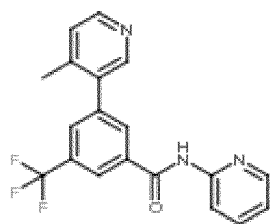
(iii) каждый  $R_1$ , в случае его присутствия, независим, и выбран из H, D, OH,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CF}_3$ , галогена, F, Cl,  $\text{CH}_3$ , алкила,  $\text{CD}_3$ , циклоалкила, CN, метокси или алкокси; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1, имеющее следующую формулу:

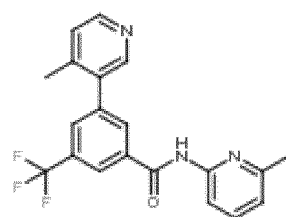




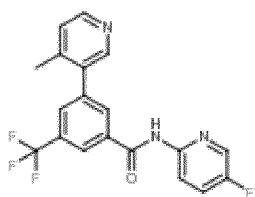
,



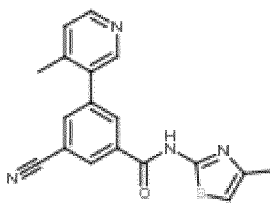
,



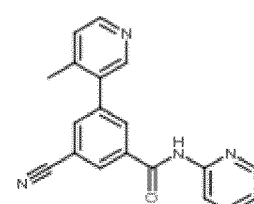
,



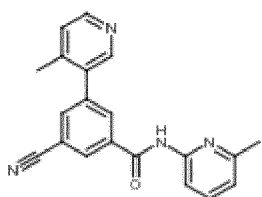
,



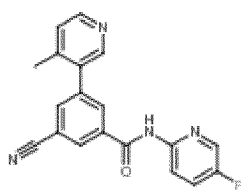
,



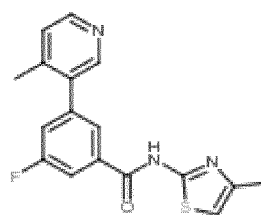
,



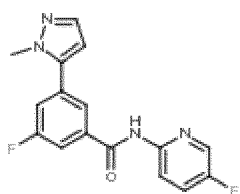
,



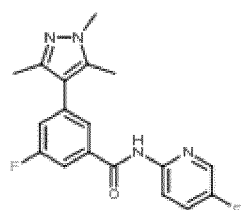
,



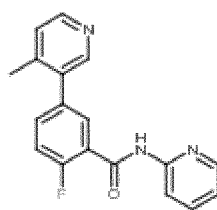
,



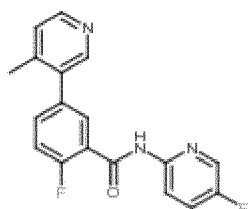
,



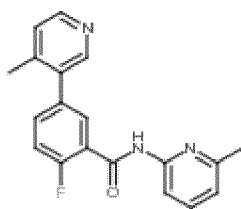
,



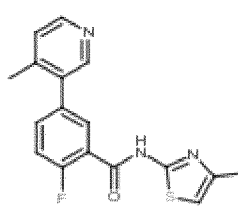
,



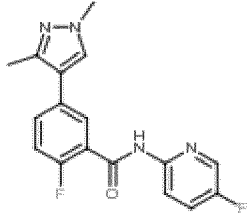
,



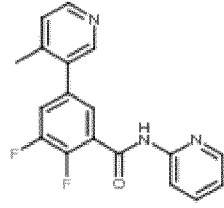
,



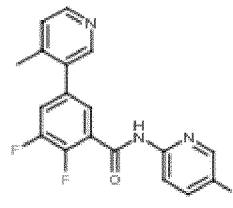
,



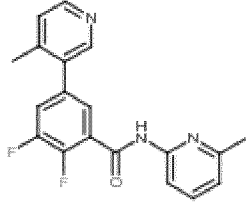
,



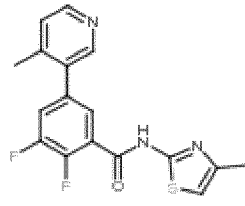
,



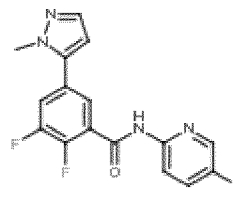
,



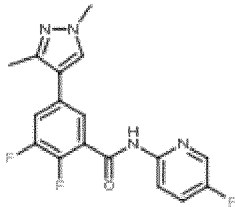
,



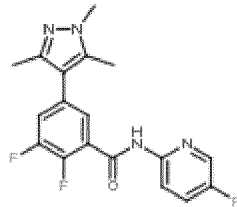
,



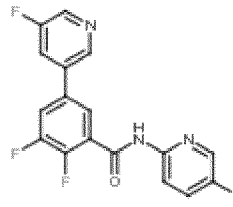
,



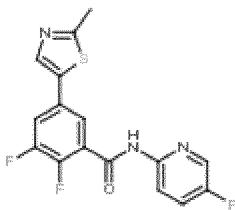
,



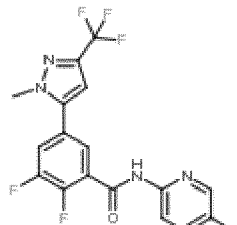
,



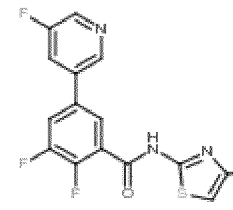
,



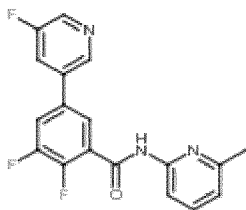
,



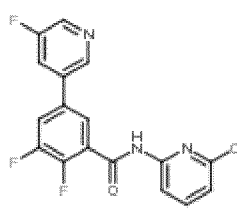
,



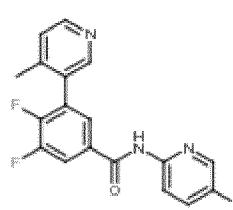
,



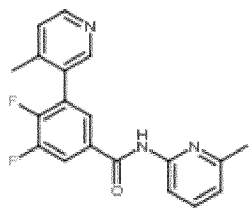
,



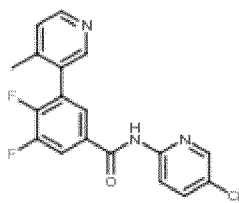
,



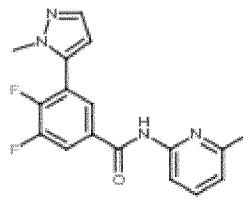
,



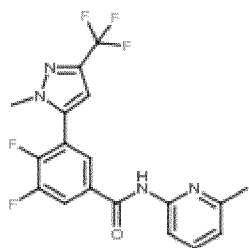
,



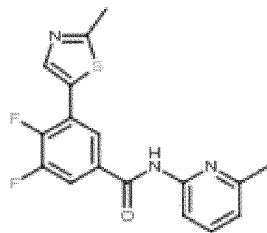
,



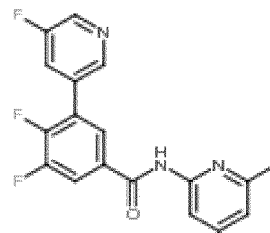
,



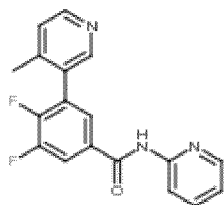
,



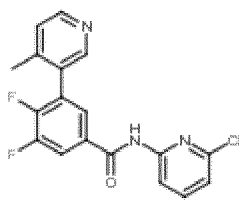
,



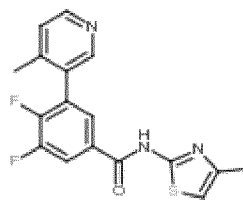
,



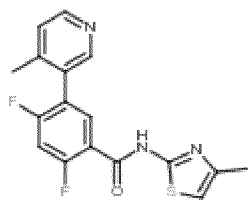
,



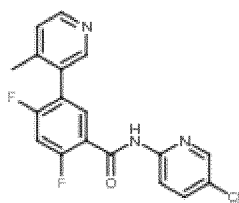
,



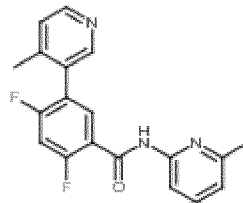
,



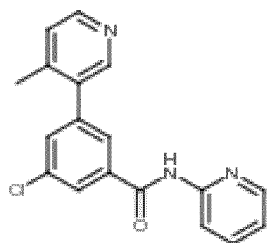
,



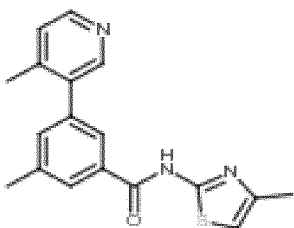
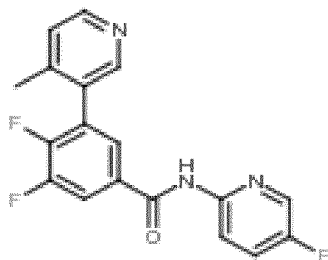
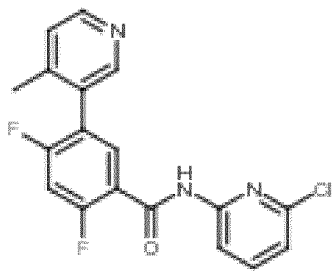
,



,



,



; или его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтически приемлемое производное.

11. Соединение, описанное в ТАБЛИЦЕ 1.
12. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из пп. 1-11 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.
13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.
14. Способ лечения нарушения, связанного с активностью метаботропного глутаматного рецептора, у субъекта, при этом упомянутый способ включает этап введения субъекту эффективного количества по меньшей мере одного соединения по одному из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли, с лечением тем самым расстройства, связанного с активностью метаботропных глутаматных рецепторов у субъекта.
15. Способ по п. 14, отличающийся тем, что метаботропным глутаматным рецептором является mGlu5.
16. Способ по п. 14, отличающийся тем, что субъектом является человек.
17. Способ по п. 14, отличающийся тем, что у субъекта была диагностирована необходимость лечения расстройства до этапа введения.
18. Способ по п. 14, дополнительно включающий этап выявления субъекта, нуждающегося в лечении расстройства.
19. Способ по п. 14, отличающийся тем, что расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем, что неврологическое и/или психическое расстройство выбрано из аффективного расстройства, возрастного снижения когнитивных функций, болезни Альцгеймера, амнестических расстройств, бокового амиотрофического склероза, тревожного расстройства, синдрома Ангельмана, синдрома Аспергера, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, биполярного расстройства, отека головного мозга, хронической боли, делирия, деменции, депрессии, диабета, синдрома Дауна, дистонии, расстройства пищевого поведения, эпилепсии, фибромиалгии, хореи Хантингтона, дискинезии, вызванной леводопой, маниакально-депрессивной болезни, мигрени, двигательных расстройств, рассеянного склероза, нарколепсии, нейрофиброматоза 1 типа, нейропатической боли, ожирения, боли, паранойи, болезни Паркинсона, постгерпетической нейропатической боли, психотических расстройств, синдрома PTEN-гамартомы, старческого слабоумия, расстройства сна, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, или униполярной депрессии.

21. Способ по п. 19, отличающийся тем, что неврологическое и/или психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра.

22. Способ по п. 21, в котором расстройство аутистического спектра выбрано из аутизма, классического аутизма, синдрома Аспергера, общего расстройства развития, не уточненного иначе (PDD-NOS), иногда называемого атипичным аутизмом, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Ретта и детского дезинтегративного расстройства.

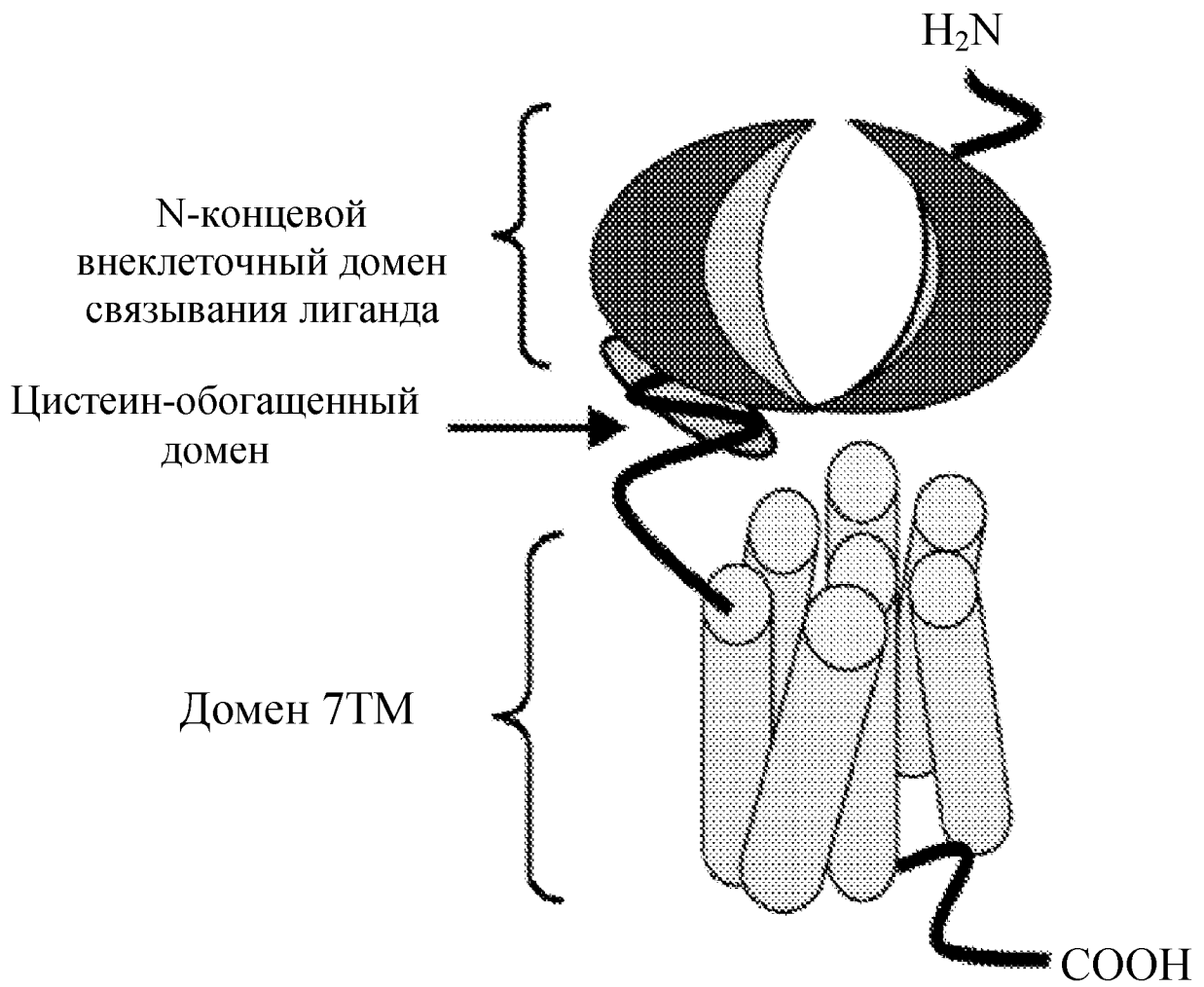
23. Соединение по одному из пп. 1-11 для применения при лечении расстройства, связанного с активностью метаболитного глутаматного рецептора, такого как mGlu5, у субъекта.

24. Соединение по п. 23, при этом расстройство представляет собой неврологическое и/или психическое расстройство, такое как аффективное расстройство, возрастное снижение когнитивных функций, болезнь Альцгеймера, амнестические расстройства, боковой амиотрофический склероз, тревожные расстройства, синдром Ангельмана, синдром Аспергера, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, биполярное расстройство, отек головного мозга, хроническая боль, делирий, деменция, депрессия, диабет, синдром Дауна, дистония, расстройства пищевого поведения, эпилепсия, фибромиалгия, хорея Хантингтона, дискинезия, вызванная леводопой, маниакально-депрессивная болезнь, мигрень, двигательные расстройства, рассеянный склероз, нарколепсия, нейрофиброматоз 1 типа, нейропатическая боль, ожирение, боль, паранойя, болезнь Паркинсона, постгерпетическая нейропатическая боль, психотические расстройства, синдром PTEN-гамартомы, старческое слабоумие, расстройство сна, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, или униполярная

депрессия.

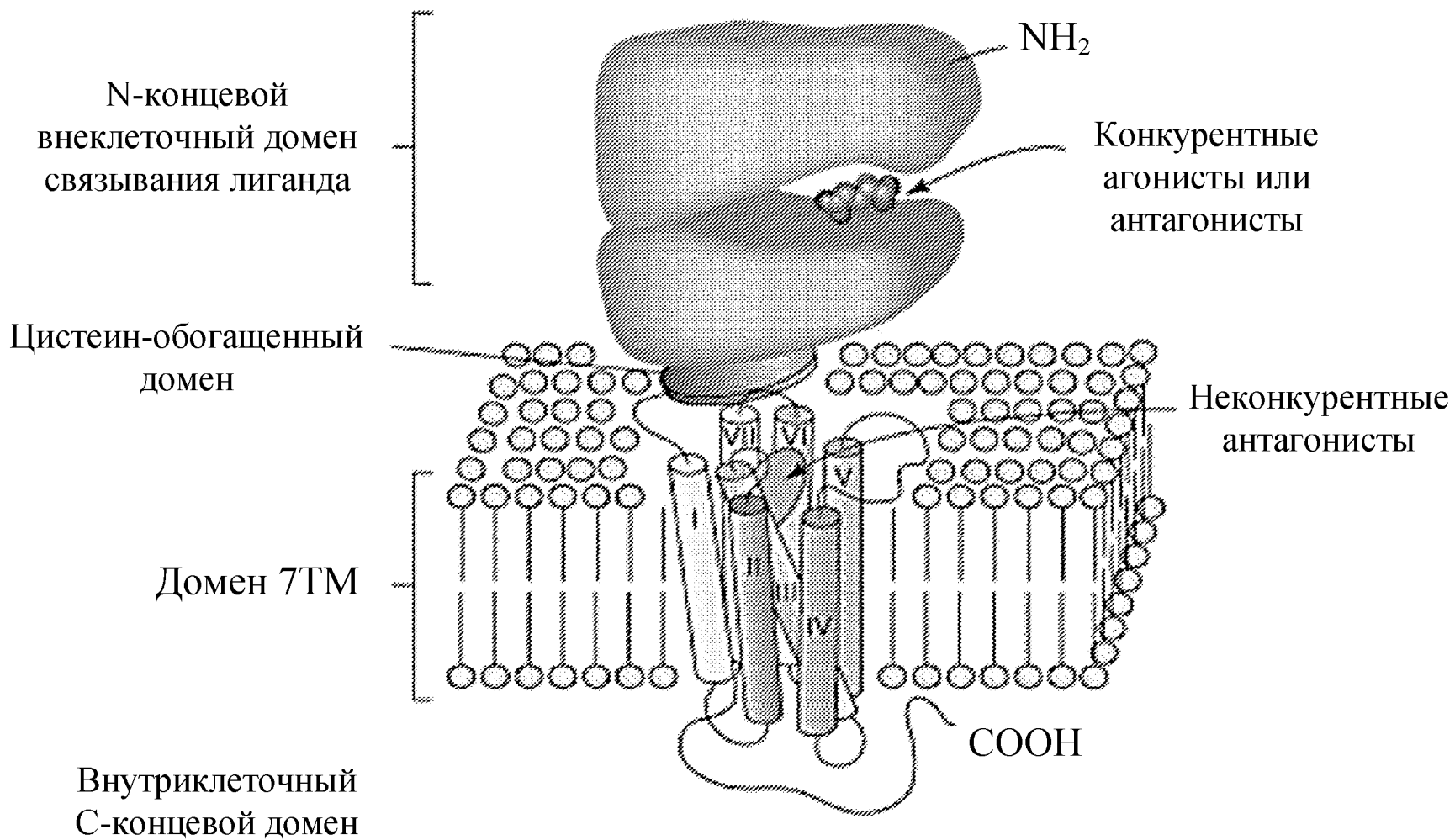
25. Соединение по п. 24, при этом неврологическое и/или психическое расстройство представляет собой расстройство аутистического спектра, такое как аутизм, классический аутизм, синдром Аспергера, первазивное нарушение развития, не уточненное иначе (PDD-NOS), иногда называемое атипичным аутизмом, синдромом ломкой X-хромосомы, синдром Ретта и детское дезинтегративное расстройство.

СОЕДИНЕНИЯ С ФЕНИЛЬНЫМ ЯДРОМ КАК  
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ  
МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА MGLU5, СПОСОБЫ  
ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ



ФИГ. 1





ФИГ. 2

СОЕДИНЕНИЯ С ФЕНИЛЬНЫМ ЯДРОМ КАК  
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ  
МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА MGLU5, СПОСОБЫ  
ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ