

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490848 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.05.28(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2022.09.28(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ  $\alpha 5$  РЕЦЕПТОРОВ GABA<sub>A</sub>

(31) P2100338

(32) 2021.09.29

(33) HU

(86) PCT/IB2022/059214

(87) WO 2023/053015 2023.04.06

(71) Заявитель:

РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

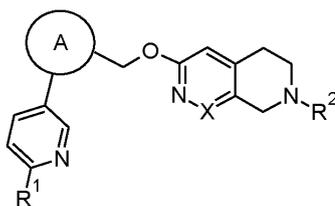
(72) Изобретатель:

Сабо Дьёрдь, Потор Агтила, Эрдейи  
Петер, Бата Имре, Турош Дьёрдь  
Иштван, Капуш Габор Ласло, Элиаш  
Оливер (HU)

(74) Представитель:

Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), и/или их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, и/или их диастереомерам, и/или их биологически активным метаболитам, и/или их пролекарствам, и/или их сольватам, и/или их гидратам, и/или их полиморфным формам, которые имеют сходство и селективность по отношению к субъединице альфа 5 рецептора гамма-аминомасляной кислоты A и действуют как позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> и поэтому подходят для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора; изобретение также относится к способу их получения и к промежуточным соединениям, применяемым в способе получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, и к их применению в качестве медикаментов.



A1

202490848

202490848

A1

## БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ $\alpha 5$ РЕЦЕПТОРОВ GABA<sub>A</sub>

### ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I),  
5 которые обладают сродством и селективностью к субъединицам альфа 5 рецептора  
A гамма-аминомасляной кислоты (англ. gamma-aminobutyric acid A receptor subunit  
alpha 5, сокращенно  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>) и действуют как позитивные (положительные)  
аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> (GABA<sub>A</sub>  $\alpha 5$  PAM (сокращение от англ.  
“positive allosteric modulator”)) и, таким образом, подходят для лечения или  
10 профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>; изобретение также  
относится к способу получения таких соединений и к промежуточным соединениям,  
применяемым в способе их получения, к фармацевтическим композициям,  
включающим такие соединения, и к их применению в качестве медикаментов.

### ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 В центральной нервной системе гамма-аминомасляная кислота (GABA)  
является основным нейромедиатором торможения. Рецепторы, чувствительные к  
GABA, делятся на два основных семейства: управляемые лигандами GABA<sub>A</sub>-  
рецепторы и связанные с G-белком GABA<sub>B</sub>-рецепторы.

Управляемый лигандами GABA<sub>A</sub>-рецептор опосредует большую часть  
20 тормозящих нейротрансмиттерных передач в мозгу взрослых млекопитающих. Этот рецептор  
образован пентамером, состоящим из совокупности субъединиц ( $\alpha 1-6$ ,  $\beta 1-3$ ,  $\gamma 1-3$ ,  $\delta$ ,  
 $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\rho 1-3$ ) (Olsen, Sieghart, *Pharmacol. Rev.* 2008, 60:243-260), образующих  
управляемый лигандами канал для хлорид-ионов. Распределение субъединиц  
варьируется в зависимости от участка мозга и стадии развития мозга. Такое  
25 серьезное разнообразие приводит к значительным вариациям нейронных  
механизмов торможения и в некоторых условиях нейронных механизмов  
возбуждения и создает возможности для определенных терапевтических  
вмешательств (Fritschy, Möhler, *J. Comp. Neurol.* 1995, 359:154-194; Jacob, *Front Mol  
Neurosci* 2019, 12: Art 179). Физиологическая роль и фармакологические профили  
30 GABA<sub>A</sub>-рецепторов сильно зависят от строения субъединиц. Эксперименты с  
генетически модифицированными мышами показали, что состав субъединиц  
рецептора, в частности, относящихся к субтипам  $\alpha$ , в значительной степени  
определяет фармакологию соединений, воздействующих на чувствительный к

бензодиазепину аллостерический модуляторный сайт (англ. benzodiazepine-sensitive allosteric modulatory site, сокращенно BDZ-сайт) (Rudolph, Knoflach, *Nat. Rev. Drug Discov.* 2011, 10:685-697). Широко распространенные  $\alpha 1$ -содержащие рецепторы опосредуют седативное и амнезирующее действие, в то время как  $\alpha 2$ - и  $\alpha 3$ -содержащие рецепторы отвечают за анксиолитическое, противосудорожное и миорелаксирующее действие (Sieghart, Sperk, *Curr. Top Med. Chem.* 2002, 2:795-816; Whiting с соавт., *Drug Discov. Today* 2003, 8:445-450). Рецепторы, содержащие  $\alpha 5$ -субъединицы ( $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>R), преимущественно экспрессируются в гиппокампе, префронтальной коре головного мозга, миндалевидном теле и прилежащем ядре (Olsen, Sieghart, *Neuropharmacology* 2009, 56:141-148; Sur с соавт., *Brain Res.* 1999, 822:265-270; Martin с соавт., *Biochem. Soc. Trans.* 2009, 37:1334-1337), и, полагают, что они задействованы при некоторых нарушениях (расстройствах) ЦНС (центральной нервной системы).

Рецепторы, содержащие  $\alpha 5$ , в основном являются внесинаптическими и опосредуют тоническое торможение (Caraiscos с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004, 101:3662-3667). В отличие от их тормозящего воздействия в нервной системе взрослого индивидуума, на ранних стадиях развития гиппокампальной цепи  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> могут вызывать возбуждение (Marchionni с соавт., *J. Physiol.* 2007, 581:515-528). Их модулирующее воздействие на способность к возбуждению главных нейронов гиппокампа и коры головного мозга может объяснять значительную роль, которую  $\alpha 5$  рецепторов GABA<sub>A</sub> играют в развитии нейронов, в когнитивной деятельности, способности к обучению и памяти, а также их потенциальную терапевтическую полезность при лечении различных нарушений, примеры которых включают инсульт, умеренные когнитивные нарушения, шизофрению, депрессию, состояния, связанные с деменцией, или заболевания, связанные с нарушением социальных когнитивных функций, или нарушения нервно-психического развития, такие как синдром Дауна или расстройства аутистического спектра (сокращенно: "РАС"; англ. autism spectrum disorder, сокращенно "ASD") (Jacob, *Front. Mol. Neurosci.* 2019, 12: Art 179; Mohamad, Tarmizi Che Has, *J. Mol. Neurosci.* 2019, 67:343-351; Soh, Lynch, *Curr. Drug. Targets* 2015, 16:735-746).

Генетическое и фармакологическое снижение опосредуемого  $\alpha 5$  тонического торможения может улучшать способность к обучению и память (Möhler и Rudolph, *F1000Res* 2017 Feb 3;6. pii: F1000 Faculty Rev-101) за счет повышенной способности нейронов к адаптации (Martin с соавт., *J. Neurosci.* 2010, 30:5269-5282) и повышения колебательной активности сети (Towers с соавт., *J. Physiol.* 2004, 559:721-728;

Glykis, Mody, *Neurophysiol.* 2008, 95:2796-2807). Однако гиперактивность гиппокампа и коры головного мозга, вызываемая снижением функции  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>, у грызунов также может приводить к гиперлокомотии и нарушению сенсомоторной синхронизации (Hauser с соавт., *Mol. Psychiatry* 2005, 10:201-207), нарушению социального поведения (Zurek с соавт., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016, 3:392-398) и нарушению познавательных способностей (Engin с соавт., *J. Neurosci.* 2015, 35:13698-13712; Martin с соавт., *J. Neurosci.* 2010, 30:5269-5282; Prut с соавт., *Genes Brain Behav.* 2010, 9:478-488), то есть к поведенческим изменениям, характерным для ряда нарушений ЦНС. В подобном патологическом состоянии перспективным воздействием на позитивные, негативные и когнитивные симптомы таких заболеваний может быть усиление, а не блокада функции  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>. Это положение подтверждается тем, что вызываемая вирусным заражением сверхэкспрессия субъединицы  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> в вентральном гиппокампе нормализовала физиологические и поведенческие недостатки в опытах с моделью шизофрении у крыс (Donegan с соавт., *Nature Communications* 2019, 10:2819).

Учеными Университета Wisconsin-Milwaukee в качестве позитивных аллостерических модуляторов, предпочтительно воздействующих на  $\alpha 5$ , были описаны некоторые производные 4*H*-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,4]дiazепина (WO 2017/161370 A1), такие как SH-053-2'*F*-R-CH<sub>3</sub>, MP-III-022 или GL-II-73 (Stamenic с соавт. *Eur. J. Pharmacol.* 2016, 791:433-433; Savic с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2008, 33:332-339; Prevot с соавт., *ACS Chem. Neurosci.* 2019, 10:2088-2090), которые в опытах с мышами, подвергавшимися стрессу, и в опытах с возрастными мышами действовали как агенты, улучшающие когнитивные способности, уменьшающие тревожность и депрессию (Prevot с соавт. *Mol. Neuropsychiatry* 2019, 5:84-97). MP-III-022 и 6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5*H*)-он, позитивный аллостерический модулятор  $\alpha 5$ , соединение 44 (Chambers с соавт., *J. Med. Chem.* 2003, 46:2227-2240) улучшали когнитивные способности у молодых и старых крыс, соответственно (Poe, Michael M., *Theses and Dissertations.* 1301 (2016) <https://dc.uwm.edu/etd/1301>; Koh с соавт. *Neuropharmacology* 2013, 64:145:152). Интенсивное лечение с применением GL-II-73 приводило к исправлению поведенческих дефицитных нарушений, вызванных химико-генетическими способами у мышей, в опытах с моделями депрессии у мышей (Fee с соавт., *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2021, 24:505-518), в то время как длительная терапия с применением GL-II-73 приводила к регрессии возрастной нейронной атрофии, а также к регрессии нарушения кратковременной памяти у взрослых мышей (Sibille с соавт., *Biol. Psychiatry* 2020, 87:Suppl1, стр. S85). Кроме

того, применение SH-053-2'F-R-CH<sub>3</sub> и MP-III-022 ослабляло патологические изменения двигательной активности у крыс в опытах по развитию шизофрении (Gill с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1903-1911; Vatinic с соавт. *Int. J. Dev. Neurosci.* 2017, 61:31-39).

5 AgeneBio Inc. были описаны производные имидазо[1,5-а][1,2,4]-триазоло[1,5-*d*][1,4]бензодиазепина (WO 2015/095783 A1) в качестве позитивных аллостерических модуляторов  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, и в доклинических результатах биологических исследований возрастных когнитивных нарушений было показано, что в условиях гиппокампальной гиперактивности такие соединения заселяют  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>  
10 в гиппокампе (пресс-релиз, AgeneBio, 11 Sep 2019; <https://www.agenebio.com/agenebio-announces-additional-funding-to-advance-novel-gaba-a-therapeutic-program-to-address-alzheimers-and-other-cns-conditions/>), поскольку их основная серия включает действенные и селективные соединения, которые проявляли высокую эффективность *in vivo* в опытах с состарившимися крысами  
15 (<https://grantome.com/grant/NIH/R44-AG063607-01>).

Наиболее предпочтительным показанием согласно настоящему изобретению является наличие расстройства аутистического спектра (РАС). РАС представляет собой сложное, гетерогенное нарушение нервно-психического развития, характеризуемое разложением социальных связей, снижением коммуникативной  
20 активности, типичным повторяющимся поведением и нарушением исполнительных функций (Anagnostou с соавт., *CMAJ* 2014, 186:509-519; Diagnostic and statistical manual of mental disorders (Диагностическое и статистическое руководство по ментальным нарушениям). 5-е изд. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013 - Diagnostic Criteria for 299.00 Autism Spectrum Disorder). Для лечения основных  
25 симптомов РАС не существует одобренного медикаментозного лечения. Имеющиеся в настоящее время фармакологические средства лечения ограничиваются атипичными нейролептиками рисперидоном и арипипразолом, которые были одобрены для лечения раздражительности и агрессии, связанной с РАС (Anagnostou с соавт., *Curr. Opin. Neurol.* 2018, 31:119-125). Для облегчения  
30 обсессивно-компульсивных симптомов при РАС "вне инструкции" применяют антидепрессанты; эффективность и переносимость такого лечения невысока (Carrasco с соавт., *Pediatrics* 2012, 129:e1301-e1310); таким образом, все еще имеется необходимость создания более селективных, основанных на знании патофизиологии схем лечения вышеуказанных состояний.

Расстройство аутистического спектра может быть связано с изменениями генома, сопряженными с субъединицами рецептора GABA<sub>A</sub>. Сообщали о хромосомных аномалиях, а именно, об удвоении вариаций числа копий в области q11.2-13 хромосомы 15 у пациентов с РАС. У человека эта область содержит гены, кодирующие  $\alpha 5$ ,  $\beta 3$  и  $\gamma 3$  субъединицы рецептора GABA<sub>A</sub> (Coghlan с соавт., *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012, 36:2044-2055). Исследование экзозома у пациентов с аутизмом позволило выявить миссенс-мутации (мутации с изменением смысла) в участках *Gabra5*<sup>-/-</sup> и *RDX*, т.е. в генах, отвечающих за  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> и его якорный белок радиксин, что также подтверждает гипотезу о дефиците  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> при РАС (Zurek с соавт., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016, 3:392-398). Появляется все больше подтверждений дисбаланса возбуждения/торможения (В/Т), обусловленного нарушенной GABA-эргической функцией при РАС. Сообщали, что при посмертном исследовании мозга пациента с РАС была обнаружена пониженная экспрессия ферментов GAD65 и GAD67, отвечающих за синтез GABA, и снижение плотности рецептора GABA<sub>A</sub> (Fatemi с соавт., *Biol. Psychiatry* 2002 52:805-810; Oblak с соавт., *Autism Res.* 2009, 2:205-219). Сообщали, что визуализирующие исследования с применением позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) позволили обнаружить у пациентов с РАС снижение концентрации GABA и доступности рецептора GABA<sub>A</sub> (Mori с соавт., *Brain Dev.* 2011, 34:648-654; Puts с соавт., *Autism Res.* 2016, 10:608-619; Robertson с соавт., *Curr. Biol.* 2016, 26:80-85). Пилотное исследование способом ПЭТ выявило снижение связывания селективной метки [<sup>11</sup>C]Ro154513  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub> во множестве отделов мозга, что говорит о пониженном уровне  $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>R у пациентов с РАС (Mendez с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 68:195-201). В другом исследовании у пациентов с РАС были выявлены изменения в задаче на восприятие, зависимое от GABA (Horder с соавт., *Sci. Transl. Med.* 2018, pii: eaam8434). В дополнение к изложенным результатам посмертные анализы выявили снижение экспрессии  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора (Blatt с соавт., *J. Autism Dev. Disord.* 2001, 31:537-54; Fatemi с соавт. *J. Autism Dev. Disord.*, 2010, 40:743-750). Таким образом, можно считать, что у пациентов с РАС нарушена GABA-эргическая функция, и, следовательно, усиление коркового торможения и восстановление баланса возбуждения/торможения за счет введения позитивного аллостерического модулятора (сокращенно "РАМ")  $\alpha 5$  может оказаться полезной терапевтической стратегией при лечении указанного нарушения.

У грызунов повышенная нейронная возбудимость коры головного мозга может приводить к поведенческим нарушениям, подобным аутистическим (Yizhar с соавт., *Nature* 2011, 477:171-178). Результаты клинических наблюдений подтверждают тем, что генетическое снижение количества  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>D</sub> приводит к снижению тонических токов и усилению возбудимости главных нейронов гиппокампа у мышей породы *Gabra5<sup>-/-</sup>* (Bonin с соавт., *J. Neurophysiol.* 2007, 98:2244-2254). Кроме ухудшения способности к целенаправленной деятельности, у мышей породы *Gabra5<sup>-/-</sup>* наблюдали устойчивое подобное аутистическому поведение и соответствующие патологии (Zurek с соавт., *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2016, 3:392-398; Mesbah-Oskui с соавт., *Neurotoxicol. Teratol.* 2017, 61:115-122). Аналогично, у мышей с синдромом ломкой X-хромосомы (*Fmr1<sup>-/-</sup>*) наблюдали снижение количества  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>D</sub> и дефицит тонического торможения (Curia с соавт., *Cereb. Cortex* 2009, 19:1515-1520), которые сопровождались поведенческими признаками PAC (Bakker, Oostra, *Cytogenet. Genome Res.* 2003, 100:111-123).

Эксперименты с пренатальным введением вальпроата отличаются удобной конструкцией и внешней достоверностью, и, таким образом, их широко применяют в качестве модели PAC (Christensen с соавт., *JAMA* 2013, 309:1696-1703; Rouillet с соавт., *Neurotox. Teratol.* 2013, 36:45-56). Согласно этому способу, одновременно оплодотворенным самкам крыс породы *Wistar* вводят единственную дозу вальпроевой кислоты в сутки 12,5 беременности. После введения исследуемого лекарственного средства, поведение родившихся детенышей исследуют в опытах по социальному предпочтению на 59 сутки после рождения. Исследование социальных предпочтений является широко применяемым экспериментом для оценки аутистического поведения у грызунов (Nadler с соавт., *Genes Brain Behav.* 2007, 3:303-314; Bambini-Junior с соавт., *Brain Res.* 2011, 1408:8-16). Вкратце, в этом исследовании подопытному животному разрешают исследовать представителя того же вида, который находится за разделяющей перфорированной стенкой или в аналогичном пространстве, которое, однако, не содержит целевого представителя того же вида. В период проведения опыта животное с аутистическим расстройством (такое как крыса, в пренатальный период подвергшаяся воздействию вальпроата) затрачивает на социальное исследование довольно мало времени. Полагают, что пониженный социальный интерес животных, подвергшихся воздействию вальпроата, может быть повышен до нормального уровня посредством восстановления ингибиторной синаптической передачи, опосредуемой рецептором  $\alpha 5$ GABA<sub>D</sub> (Wang с соавт., *Front. Neurol.* 2018, 9:Article 1052). Таким образом,

примеры осуществления настоящего изобретения могут быть весьма полезны для исправления поведения в таких доклинических моделях заболевания, которые воспроизводят основные симптомы РАС. Итак, можно предположить, что соединения согласно изобретению, в частности, позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, потенциально могут оказывать терапевтическое воздействие на ключевые симптомы расстройства аутистического спектра у людей.

Также было показано, что в доклинических моделях РАС позитивные модуляторы рецептора GABA-A, такие как неселективный клоназепам в малых дозах, облегчают симптомы расстройства (Han с соавт., *Nature* 2012, 489:385-390; Okamoto с соавт., *J. Neuroimmunol.* 2018, 321:92-96), что увеличивает вероятность того, что в клинической практике бензодиазепины можно будет применять для лечения указанного заболевания в чрезвычайно малых дозировках. Кроме того, эти соединения, селективные по отношению к целевым субъединицам, такие как  $\alpha 2/3$  модуляторы (AZD7325; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03678129>) или позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$ , могут стать альтернативой при лечении РАС и, возможно, будут иметь расширенный терапевтический диапазон. Соответственно, соединение RG7816 (RO7017773), которое представляет собой селективный позитивный аллостерический модулятор  $\alpha 5$ , находится в Фазе II клинической разработки с целью применения в лечении РАС (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299464>).

Таким образом, соединения, обладающие высоким сродством и селективностью к  $\alpha 5$  рецепторам GABA<sub>A</sub>, т.е. PAM  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>, соответственно, могут быть применены как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами для лечения или профилактики нарушений центральной нервной системы, в которых один из симптомов и/или синдромов заболевания может быть связан с  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>. Такие нарушения включают, без ограничений, нарушения нервно-психического развития, такие как расстройство аутистического спектра (РАС) (Mendez с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 68:195-201), синдром ломкой X-хромосомы (Curia с соавт., *Cereb. Cortex* 2009, 19:1515-1520), синдром Прадера-Вилли (Bittel с соавт., *J. Med. Genet.* 2003, 40:568-574) или синдром Дауна (Braudeau с соавт., *J. Psychopharmacology* 2011, 25:1030-1042; Martinez-Cue с соавт., *J. Neurosci.* 2013, 33: 953-966), нейрокогнитивные нарушения (Collinson с соавт., *J. Neurosci.* 2002, 22:5572-5580), такие как болезнь Альцгеймера (AD) (Kwakowsky с соавт., *J. Neurochem.* 2018, 145:374-392; Solas с соавт., *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21:4960-4971; Wu с соавт., *Nat. Commun.* 2014, 4159),

продромальный период БА и умеренное когнитивное нарушение (Maubach, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2003, 2:233-239), сосудистое когнитивное нарушение и сосудистую деменцию (Gacsályi с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2018, 834:118-125), лобно-височную лобарную дегенерацию, включающую лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальный синдром (Murley, Rowe, *Brain* 2018, 5:1263-1285), болезнь диффузных телец Леви (Khundakar с соавт., *Acta Neuropathol. Commun.* 2016, 4:66), возрастные нарушения памяти и снижение когнитивных способностей (Koh с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 64:142-152), когнитивные нарушения, связанные с раком мозга, который включает, без ограничений, медуллобластомы (Sengupta с соавт., *CNS Oncol.* 2014, 3:245-247), послеоперационную деменцию (Cheng с соавт., *J. Neurosci.* 2006, 26:3713-3720), вызванную воспалением деменцию (Wang с соавт., *Cell Rep.* 2012, 2:488-496), нейрокогнитивные нарушения, связанные с ВИЧ-инфекцией (Green, Thayer, *Neuropharmacology* 2019, 149:161-168), когнитивные нарушения, связанные с заболеваниями, включающими, без ограничений, мигрень и тензионную головную боль (Russo с соавт., *Am. J. Hum. Genet.* 2005, 76:327-333), рассеянный склероз (Kammel с соавт., *Neuroscience* 2018, 395:89-100), болезнь Паркинсона (Blaszczyk, *Front. Neurosci.* 2016, 10:269-277), эпилепсию (McGinnity с соавт., *Brain Commun.* 2021, 3(1):fcaa190; Schipper с соавт., *Mol. Neurobiol.* 2016, 53:5252-5265), синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых (Bollmann с соавт., *Transl. Psychiatry* 2015, 8:e589; Edden с соавт., *Arch. Gen. Psychiatry* 2014, 69:750-753) или другие заболевания ЦНС, включающие, без ограничений, посттравматическое стрессовое расстройство (Lu с соавт., *Neuronal Plast.* 2017, 2017:5715816), шизофрению (Guidotti с соавт., *Psychopharmacology* 2005, 180:191-205), положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией (Asai с соавт., *Schizophrenia Res.* 2008, 99:333-340; Donegan с соавт., *Nature Communications* 2019, 10: номер статьи 2819; Gill с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1903-1911; Hauser с соавт., *Mol. Psychiatry* 2005, 10:201-207; Marques с соавт., *Mol. Psychiatry* 2021, 26:2616-2625; Redrobe с соавт., *Psychopharmacology* 2012, 221: 451-468), биполярные расстройства (Otani с соавт., *Neurosci. Lett.* 2005, 381:108-113), болезнь Хантингтона (Du с соавт., *Front. Mol. Neurosci.* 2017, 10:198), нейрофиброматоз типа I (Ribeiro с соавт., *Cortex* 2015, 64:194-208), нарушения сна (Mesbah-Oskui с соавт., *Neurotoxicol. Teratol.* 2017, 61:115-122), расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивные расстройства, включающие, без ограничений, злоупотребление алкоголем или патологическое влечение к азартным играм (Mick с соавт., *Addict.*

*Biol.* 2017, 22:1601-1609; Stephens с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 526:240-250),  
фетальный алкогольный спектр нарушений (Toso с соавт., *Am. J. Obstet. Gynecol.*  
2006, 195:522-527), аффективные расстройства (Bugay с соавт.,  
*Neuropsychopharmacology* 2020, 45:2289-2298; Carreno с соавт., *Int. J.*  
5 *Neuropsychopharmacology* 2017, 20:504-509; Choudary с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci.*  
*USA* 2005, 102:15653-15658; Fischell с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2015;  
40:2499-2509), психотические расстройства (Wearne с соавт., *Neuropharmacology*  
2016, 111:107-118), психотические расстройства, вызванные употреблением  
психоактивных веществ (Neugebauer с соавт., *Behav. Brain Res.* 2018, 342:11-18),  
10 тревожные расстройства (Behlke с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2016, 41:2492-  
2501; Botta с соавт., *Nat. Neuroscience* 2015, 18:1493-1500), нарушения, связанные  
со страхами (Botta с соавт., *Nat. Neuroscience* 2015, 18:1493-1500; Crestani с соавт.,  
*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99:8980-8985), нарушения, связанные со стрессом  
(Fischell с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2015; 40:2499-2509),  
15 нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера (Xu с соавт.,  
*Psychopharmacology* 2018, 235:1151-1161), инсульт (Clarkson с соавт., *Nature* 2010,  
468:305-309; Lake с соавт., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015, 35:1601-1609),  
травматическое повреждение мозга (Khodaei с соавт., *Crit. Care Med.* 2020, 48:533-  
544), невропатические боли (Hernandez-Reyes с соавт., *Pain* 2019, 160:1448-1458) и  
20 воспалительные боли (Bravo-Hernández с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2014, 734:91-97;  
Munro с соавт., *Neuropharmacology* 2011, 61:121-132). Модулирование  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$   
также может быть полезным при лечении заболеваний и состояний, примеры  
которых включают, без ограничений, бронхосуживающие заболевания, такие как,  
например, астма, хроническое обструктивное заболевание легких и  
25 бронхопульмональная дисплазия (Gallos с соавт., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol.*  
*Physiol.* 2015, 308:L931-942; Mizuta с соавт., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*  
2008, 294:L1206-1216) и ожирение (Xia с соавт., *Mol Psychiatry* 2021, doi:  
10.1038/s41380-021-01053-w). В частности, ожидается, что соединения, способные  
модулировать  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$ , будут перспективными кандидатами для лечения  
30 нарушений нервно-психического развития, нейрокогнитивных нарушений,  
аффективных расстройств и шизофрении.

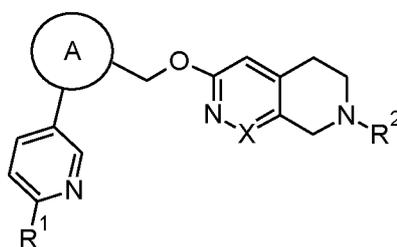
В данной области техники известно множество структурно различающихся  
соединений, воздействующих на субъединицу  $\alpha 5$  рецептора  $\text{GABA}_A$  (Guerrini с  
соавт., *Expert Opin. Ther. Patents* 2013, 23(7):843-866), которые включают  
35 производные изоксазола (например, WO 2009/071477 A1, WO 2018/104419 A1, WO

2019/238633 A1) и триазола (например, WO 2012/062687 A1, WO 2014/001278 A1, WO 2014/001279 A1, WO 2014/001282 A1, WO 2020/016443 A1).

Несмотря на многочисленность исследований и модуляторов  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, все еще имеется необходимость получения соединений, которые могут  
5 быть подходящими для лечения или профилактики заболеваний, опосредуемых  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I):



10

(I),

где

A представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой алкильную, алкоксильную или галогеналкильную группу;

15 R<sup>2</sup> представляет собой водород; алкильную группу, необязательно замещенную -S(O)<sub>2</sub>-алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкильную группу; гетероциклическую группу, необязательно замещенную алкилом; или гетероарильную группу;

X представляет собой CH или N;

20 и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, или их диастереомерам и/или их биологически активным метаболитам, или их пролекарствам, или их сольватам, или их гидратам, и/или их полиморфным формам.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, подходящему для применения в качестве медикамента.

5 Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, подходящему для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора (т.е. к субъединицам  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>).

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для изготовления медикамента для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

10 Настоящее изобретение относится к способу лечения или предотвращения заболевания, связанного с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, где способ включает введение субъекту, включая человека, нуждающемуся в таком лечении или предотвращении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше.

15 Настоящее изобретение относится к комбинированному применению соединений, имеющих формулу (I), приведенную выше, с одним или более другими активными ингредиентами для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

20 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, в качестве активного ингредиента.

Настоящее изобретение относится к медикаментам (комбинированным фармацевтическим композициям), включающим комбинацию соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, и одного или более других активных ингредиентов.

25 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, как таковое или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, где композиции применяют для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

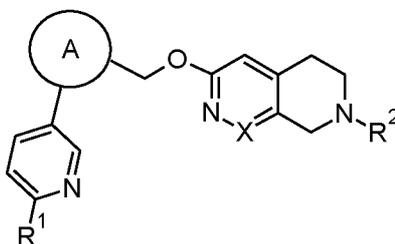
30 Настоящее изобретение относится к способу получения соединений, имеющих формулу (I), приведенную выше, а также промежуточных соединений, используемых в способе получения.

Настоящее изобретение также относится к получению фармацевтических композиций, содержащих соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше, как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.

5 СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ  
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), имеющим сродство и селективность по отношению к содержащему субъединицы альфа 5 рецептору А гамма-аминомасляной кислоты ( $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>) и  
10 действующим как позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>, которые, таким образом, подходят для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора; изобретение также относится к способу получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения как таковые или в комбинации с одним или более другими активными  
15 ингредиентами, и к их применению в качестве медикаментов.

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I):



(I),

где

20 А представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой алкильную, алкоксильную или галогеналкильную группу;

R<sup>2</sup> представляет собой водород; алкильную группу, необязательно замещенную -S(O)<sub>2</sub>-алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкильную группу;

гетероциклическую группу, необязательно замещенную алкилом; или гетероарильную группу;

X представляет собой СН или N;

5 и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, или их диастереомерам, и/или их биологически активным метаболитам, или их пролекарствам, или их сольватам, или их гидратам, и/или их полиморфным формам.

10 Если не указано иное, все технические и научные термины, упоминаемые в настоящей работе, имеют значение, известное специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Несмотря на то, что для осуществления или анализа изобретения могут быть применены способы и материалы, аналогичные или эквивалентные способам и материалам, рассмотренным в настоящей работе, подходящие способы и материалы рассмотрены ниже.

15 Если не указано иное, используемая номенклатура основана на систематической номенклатуре IUPAC.

Если не указано иное, любая открытая валентность на атоме углерода, кислорода, серы или азота в структурах, приведенных в настоящей работе, указывает на присутствие водорода.

20 Ниже приведены определения общих терминов, упоминаемых в настоящей работе, независимо от того, приведены ли такие термины как таковые или в комбинации с другими группами.

25 “Необязательный” или “необязательно” означает, что рассматриваемое далее событие или обстоятельство могут не происходить, и что описание включает примеры, в которых событие или обстоятельство происходит, и примеры, в которых событие или обстоятельство не происходит.

Термин “заместитель” означает атом или группу атомов, замещающих атом водорода в исходной молекуле.

Термин “замещенный” указывает на то, что определенная группа имеет один или более заместителей.

Если группа может иметь множество заместителей, и приведена совокупность возможных заместителей, то заместители выбирают независимо, и они не обязательно должны быть одинаковыми.

5 Термин “незамещенный” означает, что определяемая группа не имеет заместителей.

Термин “необязательно замещенный” означает, что любой атом определяемой группы не имеет заместителей или замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы возможных заместителей. При указании количества заместителей термин “один или более” означает от одного  
10 заместителя до максимально возможного количества заместителей, т.е. от замещения одного атома водорода до замещения всех атомов водорода заместителями. Возможные заместители включают, без ограничений,  $C_{1-4}$ алкил, оксогруппу и подобные заместители.

Термин “алкил”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает  
15 неразветвленный или разветвленный, имеющий одно или множество разветвлений углеводородный радикал, который содержит от 1 до 6 атомов углерода. Предпочтительно алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода. Примеры таких групп включают, без ограничений, метил, этил, пропил, *i*-пропил (изопропил), *n*-бутил, 2-бутил (*втор*-бутил) или *t*-бутил (*трет*-бутил). Более предпочтительными  
20 являются  $C_{1-2}$ алкильные группы. Наиболее предпочтительной является метильная группа.

Термин “алкокси”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает -O-алкильную группу, для которой определение алкила приведено выше. Предпочтительно, алкоксигруппа представляет собой -O-алкильную группу, в  
25 которой алкильная группа содержит от 1 до 4 атомов углерода. Примеры таких групп включают, без ограничений, метокси-, этокси-, *i*-пропокси-, *n*-пропокси- или *t*-бутоксигруппу. Более предпочтительными являются  $C_{1-2}$ алкоксигруппы. Наиболее предпочтительной является метоксигруппа.

Термин “галоген”, “галогено” или “галогенид”, как таковой или в комбинации с  
30 другими группами, означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительно галоген представляет собой фтор.

Термин “галогеналкил”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает алкил, определение которого приведено выше, замещенный одним или

более одинаковыми или различными галогенами у любого из атомов углерода указанного алкила, также включая вицинальные и/или геминальные замещения галогеном, такие как пергалогеналкильные группы. Термин “пергалогеналкил” означает алкил, в котором все атомы водорода замещены одинаковыми или различными атомами галогена. Примеры таких групп включают, без ограничений, тригалоген-, дигалоген- или моногалогеналкильные группы, например, 3,3,3-трифторпропил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, фторметил, дифторметил или трифторметил. Предпочтительно галогеналкильная группа представляет собой галоген-С<sub>1-2</sub>алкильную группу, более предпочтительно дифторметил или трифторметил, наиболее предпочтительно – трифторметил.

Термин “циклоалкил” относится к одновалентным моноциклическим насыщенным карбоциклическим группам, включающим от 3 до 7 атомов углерода в цикле. Примеры таких групп включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан. Предпочтительно циклоалкильная группа включает от 4 до 6 атомов углерода в цикле. Наиболее предпочтительный циклоалкил представляет собой циклобутан или циклопентан.

Термин “гетероцикл”, как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую, конденсированную, соединенную мостиками или спироциклическую систему, имеющую от 3 до 10 атомов в цикле, включающую в цикле 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, а оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Примерами моноциклических гетероциклов являются: азиридин, 2*H*-азиридин, оксиран, тиран, азетидин, оксетан, тиетан, азетидин-2-он, пирролидин, пирролидинон, пирролин, пиразолидин, имидазолин, пиразолин, тетрагидрофуран, дигидрофуран, диоксолан, тетрагидротиофен, оксазолидин, дигидрооксазол, изоксазолидин, оксатиолан, сульфолан, тиазолидин, тиазолидиндион, сукцинимид, оксазолидон, гидантоин, пиперидин, пиперидинон, пиперазин, тетрагидропиран, тетрагидротиопиран, дигидропиран, тетрагидропиридин, диоксан, тиан, дитиан, 1,1-диоксотиан, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотиоморфолин, азепан, диазепан, гомопиперазин, оксазепанил и подобные группы. Предпочтительно, гетероцикл, как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающих 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранных из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Более

предпочтительно, гетероцикл, как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающую один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Наиболее предпочтительно, гетероцикл, как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 6 атомов цикла, включающую один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, такой как оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидротиофен, тетрагидропиран.

10 Термин "гетероарил", как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моно- или бициклическую систему циклов, содержащую от 5 до 10 атомов в цикле, включающую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Примерами гетероариллов являются: пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, изоксазол, 15 тиазол, изотиазол, триазол, тетразол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиразол, пиридазин, пиримидин, триазин, азепин, диазепин, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, изобензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензоизотиазол, бензооксадиазол, бензотиадиазол, 20 бензотриазол, пурин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, карбазол или акридин. Предпочтительно, гетероарил, как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему, содержащую от 5 до 6 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла 25 представляют собой атомы углерода. Более предпочтительно, гетероарил, как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему, содержащую 6 атомов в цикле, включающую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Наиболее предпочтительно, гетероарил, как таковой или в комбинации с другими группами, 30 означает одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему, содержащую 6 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома, которые представляют собой N, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, такой как пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин.

Термины “соединение (соединения) согласно изобретению”, “соединение (соединения) согласно настоящему изобретению” или “соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше” относятся к соединениям, имеющим формулу (I), и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, или их диастереомерам, и/или их биологически активным метаболитам, или их пролекарствам, или их сольватам, или их гидратам, и/или их полиморфным формам.

Термин “соль” относится к фармацевтически приемлемым или фармацевтически неприемлемым солям.

10 Термин “фармацевтически приемлемая соль” означает традиционную соль присоединения кислоты или основания, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства соединений, имеющих формулу (I), и которая может быть образована подходящими нетоксичными органическими или неорганическими кислотами или органическими или неорганическими основаниями. Примеры солей

15 присоединения кислот включают соли, образованные неорганическими кислотами, примеры которых включают, без ограничений, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, серную кислоту, сульфаминовую кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и перхлорную кислоту, и образованные различными органическими кислотами, примеры которых включают, без

20 ограничений, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бензойную кислоту, гликолевую кислоту, фенилуксусную кислоту, салициловую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, олеиновую кислоту, памовую кислоту, пальмитиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту,

25 нафталиндисульфоновую кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, глутаминовую кислоту, фумаровую кислоту, и подобными кислотами. Примерами солей присоединения оснований являются соли, образованные гидроксидами аммония, калия, натрия и четвертичным аммониевым основанием, таким как гидроксид тетраметиламмония.

30 “Фармацевтически неприемлемые соли” могут быть предпочтительными при очистке или выделении соединений, имеющих формулу (I), и, таким образом, также включены в объем изобретения.

Термин “пролекарство” относится к производным соединений согласно изобретению, имеющих формулу (I), которые сами не оказывают терапевтического

действия, но содержат такие группы, которые после химического или метаболического разложения *in vivo* (биопревращения) становятся “биологически активным метаболитом”, который оказывает терапевтическое действие.

Оптические изомеры могут быть получены разделением рацемических смесей известными способами, например, с помощью оптически активной кислоты или основания, образующих диастереоизомерные соли, или посредством образования ковалентных диастереомеров. Подходящие кислоты включают, например, винную кислоту, диацетилвинную кислоту, дибензоилвинную кислоту, дитолуоилвинную кислоту и камфорсульфоновую кислоту. Диастереоизомерные смеси могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры на основании физических и/или химических различий последними способами, известными специалистам в данной области техники, такими как хроматография или фракционная кристаллизация. Затем оптически активные основания или кислоты отщепляют от разделенных диастереоизомерных солей. Различные способы разделения оптических изомеров включают хиральную хроматографию (например, на хиральных колонках для ВЭЖХ) с необязательным образованием производных для повышения степени разделения энантиомеров. При необходимости могут быть обычным образом выбраны подходящие хиральные колонки для ВЭЖХ. Если это возможно, то также может быть проведено ферментативное разделение с образованием производных. Оптически активные соединения, имеющие общую формулу (I), также могут быть получены из оптически активных исходных материалов хиральным синтезом в условиях реакции, не приводящих к рацемизации.

Абсолютная конфигурация хиральных соединений может быть определена, например, вращением плоскости поляризации света, спектроскопией колебательного кругового дихроизма (сокр. VCD, от англ. “vibrational circular dichroism spectroscopy”) и/или рентгеноструктурным анализом монокристаллов, или спектроскопическим  $^1\text{H}$  ЯМР анализом диастереомерной пары соединений, синтезированных из хиральных соединений.

Соединения, имеющие формулу (I), могут существовать в различных полиморфных формах. Как известно в данной области техники, полиморфизм – это способность соединения кристаллизоваться в более чем одной кристаллической форме, т.е. в полиморфной форме. Полиморфным формам конкретного соединения может быть приписана одинаковая химическая формула или состав, но они

отличаются по химической структуре как кристаллические структуры двух разных химических соединений.

Соединения, имеющие формулу (I), и их соли также могут присутствовать в виде сольватов или гидратов, которые также включены в объем изобретения.

5 Термин "сольват" означает связанную нековалентной связью стехиометрическую или нестехиометрическую комбинацию растворителя и растворенного вещества. Термин "гидрат" означает связанную нековалентной связью стехиометрическую или нестехиометрическую комбинацию воды и растворенного вещества.

10 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим по меньшей мере одно соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, в качестве активного ингредиента.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, включающим комбинацию соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, с одним или более другими активными ингредиентами. Фармацевтическая композиция может включать по меньшей мере одно соединение согласно изобретению вместе с одним или более другими активными ингредиентами в одной лекарственной форме или в отдельных формах. Комбинированная композиция может быть введена одновременно, по отдельности или последовательно.

20 Термин "фармацевтическая композиция" (или "композиция") означает смесь или раствор, включающий терапевтически эффективное количество активного ингредиента и фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, предназначенная для введения субъекту, например, человеку, нуждающемуся в таком введении.

25 Настоящее изобретение также относится к получению фармацевтических композиций.

30 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических составов, примеры которых включают, без ограничений, твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки (например, буккальные, сублингвальные, шипучие, жевательные, диспергируемые в полости рта), капсулы, пилюли, диспергируемые в полости рта пленки, гранулы, порошки; жидкие композиции, такие как растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, капли; парентеральные лекарственные формы, такие как внутривенные инъекции,

внутримышечные инъекции, подкожные инъекции; другие формы медикаментов, такие как глазные капли, полутвердые офтальмологические препараты, полутвердые кожные препараты (такие как мази, кремы, пасты), трансдермальные терапевтические системы, суппозитории, ректальные капсулы, ректальные  
5 растворы, эмульсии, суспензии и т.д.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены различными путями, примеры которых включают, без ограничений пероральное, ректальное введение, введение через слизистые оболочки, трансдермальное или желудочно-кишечное введение; парентеральное введение,  
10 включающее внутримышечные, подкожные, внутривенные, внутримозговые инъекции, а также внутрисуставное, подоболочечное, прямое интравентрикулярное введение, интраперитонеальное введение, интраназальные или интраглазные инъекции и глазные капли.

В альтернативном варианте соединения могут быть введены локально, а не  
15 системно, например, непосредственной инъекцией соединения в почку или сердце, часто в виде композиции с модифицированным высвобождением. Кроме того, лекарственное средство может быть введено в виде системы с адресуемым носителем, например, в липосоме, в которой заключено (инкапсулировано) ткань-специфичное антитело.

20 Фармацевтическая композиция может быть введена различными способами и в различных фармацевтических формах. Соединение согласно изобретению может быть введено как таковое или в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, в виде одной или множества доз.

При простом введении фармацевтические композиции предпочтительно  
25 состоят из стандартных лекарственных форм, которые содержат количество активного ингредиента (ингредиентов), подходящее для однократного введения, или в виде небольшой совокупности кратных доз, или в виде половин, одной трети, четверти. Такими стандартными лекарственными формами являются, например, таблетки, в которых могут быть изготовлены желобки, разделяющие их пополам или  
30 на четыре части для удобства разделения таблетки пополам или на четыре части для дозирования требуемого количества активного ингредиента (ингредиентов).

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент (ингредиенты) согласно изобретению, обычно содержат от 0,001 до 500 мг активного

ингредиента (ингредиентов) в стандартной лекарственной форме. Разумеется, количество активного ингредиента (ингредиентов) в каждой композиции также может превышать указанные выше пределы или быть меньше указанных выше пределов.

5 Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, подходящим для применения в педиатрии, таким как, без ограничений, растворы, сиропы, эликсиры, суспензии, порошки для получения суспензий, диспергируемые или шипучие таблетки, жевательные таблетки, дезинтегрируемые в полости рта таблетки или гранулы, таблетки или таблетки с покрытием, шипучие порошки или гранулы, капсулы.

10 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть получены известными способами, такими как традиционное смешивание, растворение, эмульгирование, суспендирование, микрокапсулирование, лиофилизация, экструзия и окатывание, ламинирование, нанесение пленочного покрытия, гранулирование, капсулирование, дражирование или прессование.

15 Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть составлены обычными способами с добавлением одного или более физиологически или фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, которые способствуют введению активного ингредиента в фармацевтически приемлемые фармацевтические формы. Термин “физиологически или  
20 фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество” означает любой ингредиент, применяемый для приготовления фармацевтических продуктов, который не имеет терапевтического действия и нетоксичен. Вид композиции зависит от выбранного типа введения. Может быть применена любая из методик и любое из вспомогательных веществ, хорошо известных в данной области техники.

25 Вспомогательные вещества, которые могут быть включены в препарат, могут быть выбраны из следующих категорий, примеры которых включают, без ограничений: наполнители таблеток и капсул, связующие вещества таблеток и капсул, агенты, модифицирующие высвобождение лекарственного средства, дезинтегрирующие агенты, скользящие средства, смазывающие средства,  
30 подсластители, агенты, маскирующие вкус, вкусовые добавки, материалы покрытия, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, консерванты или антиоксиданты, буферные агенты, комплексообразующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, вспомогательные вещества для лиофилизации, агенты для микрокапсуляции, материалы для мазей,

усилители проникновения, солюбилизирующие вещества, растворители, материалы для суппозитория, суспендирующие агенты.

Рассмотренные выше вспомогательные вещества и различные способы получения являются лишь репрезентативными примерами. Также могут быть применены другие материалы и методики, известные в данной области техники.

Термин “другой активный ингредиент” относится к терапевтическим агентам, примеры которых включают, без ограничений, антагонисты или агонисты 5-HT<sub>1A</sub> (такие как лекозотан, NLX 101, саризотан); агонисты 5-HT<sub>1B</sub> и 5-HT<sub>1D</sub> (такие как ризатриптан, золмитриптан, наратриптан и суматриптан); антагонисты 5-HT<sub>2</sub>; агонисты 5-HT<sub>4</sub> (такие как PRX-03140); антагонисты 5-HT<sub>6</sub> (такие как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 и ксалипроден); антагонисты A<sub>2a</sub> рецептора аденозина; ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такие как галантамин, ривастигмин, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и АВТ-089); лиганды ADAM-10; агонисты альфа-адренорецептора; агонисты или модуляторы AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол-пропионовой кислоты) (такие как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986); модуляторы андрогенового рецептора (такие как SFX 01); анти-амилоидные антитела, включающие анти-амилоидные гуманизированные моноклональные антитела (такие как бапинеузумаб, ACCOOI, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); антихолинергические средства (такие как бипериден); противосудорожные средства (такие как ацетазоламид, карбамазепин, эсикарбазепина ацетат, этосуксимид, лакозамид, нитразепам, окскарбазепин, перампанел, фенобарбитал, фенитоин, примидон, руфинамид, стирипентол, топирамат, вальпроат); противовоспалительные соединения (такие как (R)-флурбипрофен, нитрофлурбипрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 и EHT-202); модуляторы конформации AroE<sub>4</sub>; атипичные нейролептики (такие как арипипразол, азенарин, брекспипразол, брилароксазин, карипразин, илоперидон, локсапин, луматепера тозилат, луразидона гидрохлорид, молиндон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, сульпирид и ципразидон); барбитураты; ингибиторы или модуляторы бета-секретазы (такие как верубесестат и AZD3293) и гамма-секретазы (такие как LY450139 и TAK 070); блокаторы образования Aβ олигомера; антагонисты рецептора B<sub>1</sub> брадикинина (такие как SSR240612, NVPSAA164 или любые из соединений, описанных в документах WO 2007/072092 A2, WO 2008/068540 A1, WO 2008/050167 A1, WO 2008/050168 A1); бутирофенон (такой как галоперидол); блокаторы кальциевых каналов (такие как циклотид и NMED160); антагонисты или обратные агонисты рецептора CB-1 (такие как

дринабант, каннабидиол); агонисты CB-2 (такие как GW-842166X и SAB378) или модуляторы CB (каннабидиварин, T1/C20, конъюгат тетрагидроканнабинола, ZYN-002); холинергический агонист; фенотиазины (так как хлорпромазин, флуфеназин, мезоридазин, перфеназин, тиоридазин, трифлуоперазин); тиоксантены (так как хлорпротиксен и тиотиксен); ингибиторы COMT (катехол-О-метилтрансферазы) (такие как энтакапон); циклопирролоны; классы нейролептических агентов типа дифенилбутилпиперидина (такого как пимозид) и индолона (такого как молиндолон); нацеленные на ДНК ингибиторы ДНК-полимеразы (такие как сурамин натрия); агонисты и частичные агонисты допамина (такие как прамипексол, ропинирол); предшественники допамина (такие как карбидопа, леводопа); ингибиторы транспорта допамина; модуляторы или заменители ферментов (такие как CM-AT, CM-4612 и CM-182); ингибиторы гидролазы амидов жирных кислот (такие как JNJ 42165279); заменители жирных кислот или триглицеридов (такие как тригептаноин); соединения типа фенаматов (такие как ASD-002); блокаторы GABA<sub>A</sub> (такие как S44819, NGD 97-1,  $\alpha$ 5IA,  $\alpha$ 5IA-II, MRK-016, басмисанил или любые из соединений, описанных в документе PCT/IB2019/058208); агонисты рецепторов GABA<sub>A</sub> (такие как акампросат); энхансеры сигнальной функции GABA<sub>A</sub> (такие как AZD-7325, PF-06372865, L-838,417, TPA-023, брексанолон, зуранолон, альфаксалон, ганаксолон, габоксадол, тиагабин, вигабатрин, буметанид); агонисты рецепторов GABA<sub>B</sub> (такие как арбаклофен или любые из соединений, описанных в документах WO 2018/167629 A1 или WO 2018/167630 A1); габапентиноиды (такие как прегабалин, габапентин); модуляторы глутамата (такие как AMO 04); ингибиторы транспорта глицина; бета-ингибиторы киназы-3 гликогенсинтазы (такие как тидеглусиб, AZD1080, SAR502250 и CEP16805); секретагоги гормона роста (такие как ибутаморен, ибутаморена мезилат и капроморелин); ингибиторы HDAC (гистондеацеталазы); гетероциклические дибензазепины (такие как клозапин); антагонисты и обратные агонисты рецептора H3 гистамина (такие как S38093, ABT-834, ABT 829, GSK 189254, CEP16795 или любые из соединений, описанных в документе WO 2014/136075 A1); ингибиторы редуктазы HMG-CoA; имидазопиридины (такие как золпидем); иммуномодуляторы (такие как IMM-124E); антагонисты KCNQ; литий; ингибиторы LRRK2; агонисты LXR  $\beta$ ; ингибиторы лизин-специфичной деметилазы 1 (такие как вафидемстат); агонисты или PAM для M1 или M4 mAChR; лиганды MARK; мелатонергетические агенты; агонисты и антагонисты мелатонина; средства генной заместительной терапии метил-CpG связывающего белка 2 (MECP2) (такие как AVXS 201); антагонисты или модуляторы mGluR2; позитивные аллостерические модуляторы mGluR4 (такие как ADX-88178,

фолиглуракс); антагонисты mGluR5 (такие как HTL-14242, AZD9272, мавоглурант); модуляторы микробиома (такие как АВ-2004, СР-101, SB-121); слабые транквилизаторы; ингибиторы MMP (матриксной металлопротеиназы); агонисты или позитивные аллостерические модуляторы  $\alpha 7$  nAChR (такие как АВТ-126, AZD0328, 5 EVP-6124, AVL-3288, PNU-120596 или любые из соединений, описанных в документах WO 2020/012422 A1, WO 2020/012423 A1 или WO 2020/012424 A1) или антагонисты  $\alpha 7$  nAChR (такие как мекамиламина гидрохлорид); модуляторы рецепторов нейропептидов (такие как трофинетид, давунетид, NNZ-2591); ингибитор миграции нейтрофилов; антагонисты рецептора NK1/NK3; агонисты или антагонисты 10 рецептора NMDA (N-метил-D-аспартата) (такие как мемантин, нерамексан, EVT101, AZD4282, BHV 5000); ингибиторы транспорта норадреналина; модуляторы норэпинефрина; ингибиторы NOS (синтазы оксида азота) (такие как SD6010 и 274150); модуляторы NQO1 (такие как нопалин-синтазы); антагонисты NR2B (такие как радипродил); НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) (такие как 15 ибупрофен); опиоидные обезболивающие средства (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен); антагонисты и агонисты орексина; окситоцин ингибиторы; p25/CDK5; ингибиторы PDE10; ингибиторы PDE4 (такие как HT0712); ингибиторы PDE9 (такие как BI40936); PI3KB ингибиторы (такие как BBP-472); 20 агенты, открывающие калиевые каналы; агонисты PPAR-гамма (агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) (такие как пиоглитазон и розиглитазон); агонисты и антагонисты прокинетицина; пиразолопиримидины; производные пирролидона, модулирующие холинергические/метаботропные рецепторы глутамата (такие как фазорацетам, леветирацетам, бриварацетам, 25 пипацетам); агонисты рецептора сигма-1 (такие как бларкамезин); блокаторы и антагонисты натриевых каналов (такие как ламотриджин, VX409 и SPI860); модуляторы рецептора сфингозин-1 фосфата (такие как финголимод, озанимод, сипонимод, понезимод); SSRI (англ. selective serotonin reuptake inhibitor, т.е. селективный ингибитор обратного захвата серотонина) или SSNRI (англ. selective 30 serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, т.е. селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина) (такие как флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин, сертралин; или десвенлафаксин, дулоксетин, венлафаксин); сульфонамиды (такие как зонисамид); ингибиторы гиперфосфорилирования тау-белка; тромболитические средства; 35 триазолопиримидины; бензодиазепины; трициклические антидепрессанты; антагонисты кальциевых каналов Т-типа; ингибиторы тирозин-гидроксилазы (такие

как L1-79); вазопрессин; антагонисты рецептора V1a (такие как баловаптан, BTRX-323511 или любые из соединений, описанных в документах WO 2019/116324 A1 или WO 2019/116325 A1); витамин E; антагонисты VR-1 (такие как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 и A425619) или другие лекарственные средства, которые влияют на рецепторы или ферменты, которые либо повышают эффективность, безопасность, удобство введения, либо снижают нежелательные побочные явления или токсичность соединений согласно настоящему изобретению.

В одном из примеров осуществления другой активный ингредиент представляет собой антагонисты или агонисты 5-HT<sub>1A</sub> (такие как лекозотан, NLX 101, саризотан); атипичные нейролептики (такие как арипипразол, азенапин, брекспипразол, брилароксазин, карипразин, илоперидон, локсапин, луматеперона тозилат, луразидона гидрохлорид, молиндон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон, сульпирид и ципразидон); антагонисты или обратные агонисты рецептора CB-1 (такие как дринабант, каннабидиол); агонисты CB-2 (такие как GW-842166X и SAB378) или модуляторы CB (каннабидиварин, T1/C20, конъюгат тетрагидроканнабинола, ZYN-002); нацеленные на ДНК ингибиторы ДНК-полимеразы (такие как сурамин натрия); ингибиторы гидролазы амидов жирных кислот (такие как JNJ 42165279); заменители жирных кислот или триглицеридов (такие как тригептаноин); агонисты рецепторов GABA<sub>A</sub> (такие как акампросат); энхансеры сигнальной функции GABA<sub>A</sub> (такие как AZD-7325, PF-06372865, L-838,417, TPA-023, брексанолон, зуранолон, альфаксалон, ганаксолон, габоксадол, тиагабин, вигабатрин, буметанид); агонисты рецепторов GABA<sub>B</sub> (такие как арбаклофен или любые из соединений, описанных в документах WO 2018/167629 A1 или WO 2018/167630 A1); модуляторы глутамата (такие как AMO 04); бета-ингибиторы киназы-3 гликогенсинтазы (такие как тидеглусиб, AZD1080, SAR502250 и CEP16805); ингибиторы лизин-специфичной деметилазы 1 (такие как вафидемстат); средства генной заместительной терапии метил-CpG связывающего белка 2 (MECP2) (такие как AVXS 201); модуляторы микробиома (такие как AB-2004, CP-101, SB-121); модуляторы рецепторов нейропептидов (такие как трофинетид, давунетид, NNZ-2591); агонисты или антагонисты рецептора NMDA (такие как мемантин, нерамексан, EVT101, AZD4282, BHV 5000); модуляторы NQO1 (такие как ватихинон); окситоцин; производные пирролидона, модулирующие холинергические/метаботропные рецепторы глутамата (такие как фазорацетам, леветирацетам, бриварацетам, пипацетам); агонисты рецептора сигма-1 (такие как бларкамезин); модуляторы рецептора сфингозин-1 фосфата (такие как финголимод,

озанимод, сипонимод, понезимод); SSRI (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) или SSNRI (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) (такие как флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, пароксетин, сертралин; или десвенлафаксин, дулоксетин, венлафаксин); ингибиторы тирозин-гидроксилазы (такие как L1-79); вазопрессин; или антагонисты рецептора V1a (такие как баловаптан, BTRX-323511 или любые из соединений, описанных в документах WO 2019/116324 A1 или WO 2019/116325 A1).

10 Термин “модуляторы” означает молекулы, взаимодействующие с целевым рецептором, и при этом взаимодействие может быть, например, агонистическим, антагонистическим или обратным агонистическим.

Термин “ингибиторы” относится к молекулам, конкурирующим с, уменьшающим или предотвращающим связывание конкретного лиганда с конкретным рецептором или уменьшающим или предотвращающим ингибирование функции конкретного белка.

15 Термин “агонисты” относится к соединениям, имеющим сродство к сайту связывания рецептора и усиливающим активность опосредуемой рецептором ответной реакции. “Полные агонисты” вызывают полную ответную реакцию, “частичные агонисты” вызывают не совсем полную активацию, даже если они занимают всю популяцию рецепторов.

20 Термин “обратные агонисты” относится к соединениям, вызывающим эффект, противоположный эффекту агониста, при связывании с сайтом, с которым связывается агонист, или снижающим действие агониста посредством связывания с другим аллостерическим сайтом связывания.

25 Термин “антагонисты” относится к соединениям, снижающим или предотвращающим воздействие другого соединения или сайта рецептора или снижающим воздействие агониста. “Конкурирующие антагонисты” связываются тем же сайтом, что и агонисты, но не активируют его, блокируя, таким образом, действие агонистов. “Неконкурирующие антагонисты” связываются с аллостерическим сайтом рецептора и предотвращают активацию рецептора. “Обратимые антагонисты”  
30 связываются с рецептором нековалентной связью (могут быть удалены промывкой), в то время как “необратимые антагонисты” связываются с рецептором ковалентной связью (не могут быть удалены промывкой).

Термин “аллостерические модуляторы” относится к соединениям, связывающимся с рецептором на сайте, отличном от сайта связывания агониста, т.е. с аллостерическим сайтом, что приводит к конформационному изменению рецептора и, как следствие, изменению сродства и/или активности рецептора в отношении эндогенного лиганда или агониста. “Позитивные (положительные) аллостерические модуляторы” или “РАМ (от англ. positive allosteric modulator)” усиливают сродство и/или активность, в то время как “отрицательные аллостерические модуляторы” или “НАМ (от англ. negative allosteric modulator)” ослабляют сродство и/или активность рецептора. Соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше, представляют собой позитивные аллостерические модуляторы.

Термин “константа ингибирования” ( $K_i$ ) означает абсолютное сродство к связыванию определенного ингибитора с рецептором. Ее определяют с помощью конкурентных анализов связывания и вычисляют из концентрации, при которой определенный ингибитор будет занимать половину рецепторов ( $IC_{50}$ ) в отсутствие конкурирующего лиганда, по уравнению Ченга-Пруссоффа:

$$K_i = IC_{50} / [1 + ([L] / K_D)],$$

где  $[L]$  – это концентрация радиолиганда, и  $K_D$  - сродство меченого лиганда к сайту связывания рецептора. Логарифмированием величины  $K_i$  могут быть превращены в значения  $pK_i$  ( $-\log K_i$ ), причем более высокие величины указывают на экспоненциально большую эффективность.

Термин “субмаксимальная эффективная концентрация” означает концентрацию определенного соединения, требуемую для достижения 10% от максимума определенного эффекта.

Термины “состояние”, “дефект”, “дефицит”, “несостоятельность”, “нарушение”, “расстройство”, “заболевание” или “болезненное состояние” используются взаимозаменяемо для обозначения любого заболевания, состояния, симптома, синдрома, нарушения или показания.

Термин “заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора” относится к заболеванию, состоянию или нарушению (расстройству) центральной нервной системы, при котором один из симптомов и/или синдромов заболевания может быть связан с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора. Такое заболевание включает, без ограничений, нарушение нервно-психического развития, нейродегенеративное нарушение,

нейрокогнитивное нарушение, шизофрению, аффективное расстройство, болевое расстройство, расстройство, связанное с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивное расстройство, или другие заболевания.

5            Заболевания, связанные с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, могут сопутствовать друг  
другу. Сопутствие указывает на медицинское состояние, существующее  
одновременно, но независимо с другим состоянием пациента, или на медицинское  
состояние пациента, которое вызывает, вызвано или иным образом связано с  
другим состоянием того же пациента. Однако сопутствие при психиатрических и  
10           психологических заболеваниях или состояниях психического здоровья не  
обязательно подразумевает наличие множества заболеваний, а, напротив, может  
отражать временную невозможность поставить единственный диагноз,  
объясняющий все симптомы.

          Термин “нарушение нервно-психического развития” включает, без  
ограничений расстройство аутистического спектра (РАС), синдром Эйнджелмена,  
15           синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли, синдром Ретта или  
синдром Дауна.

          Термин “нейродегенеративное нарушение” включает, без ограничений,  
болезнь Альцгеймера (англ. Alzheimer's disease, сокращенно AD), болезнь  
Хантингтона (англ. Huntington's disease, сокращенно HD), болезнь Паркинсона (англ.  
20           Parkinson's disease, сокращенно PD) или амиотрофический латеральный склероз  
(англ. amyotrophic lateral sclerosis, сокращенно ALS).

          Термин “нейрокогнитивное нарушение” включает, без ограничений,  
недостаток когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения  
памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию (или ее различные  
25           формы, такие как деменция при болезни Альцгеймера, болезни Ниманна-Пика,  
болезни Паркинсона или болезни Хантингтона, деменция с тельцами Леви (англ.  
dementia with Lewy bodies, сокращенно DLB), лобно-височная деменция,  
вазкулярная деменция (англ. vascular dementia, сокращенно VaD), субкортикальная  
деменция, смешанная вазкулярная и субкортикальная деменция,  
30           мультиинфарктная деменция, послеоперационная деменция или вызываемая  
воспалением деменция), нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью  
Альцгеймера, умеренное когнитивное расстройство (англ. mild cognitive impairment,  
сокращенно MCI), вазкулярное когнитивное нарушение (англ. vascular cognitive  
impairment, сокращенно VCI), состояния ЦНС, возникающие после инсульта,

когнитивные нарушения, связанные с раком мозга (включающие, без ограничений, медуллобластомы), снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (англ. Down Syndrome, сокращенно DS), когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (англ. major depressive disorder, сокращенно MDD) или связанное с ВИЧ нейрокогнитивное нарушение.

Термин “шизофрения” включает, без ограничений, различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения.

Термин “болевое расстройство” включает, без ограничений, ноцицептивные, нейропатические или воспалительные боли.

Термин “аффективное расстройство” включает, без ограничений, связанные с депрессией нарушения (такие как большое депрессивное расстройство (MDD), дистимию, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонную депрессию, депрессию после травматического повреждения мозга (англ. traumatic brain injury, сокращенно TBI), послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные симптомы, связанные с менопаузой, депрессию после злоупотребления психоактивными веществами/синдром отмены психоактивного вещества, биполярные расстройства (биполярное расстройство в стадии ремиссии или депрессивные эпизоды биполярного расстройства), нарушения, вызванные веществом, вызывающим привыкание (алкоголем или наркотиком), или неуточненные аффективные расстройства (англ. not otherwise specified mood disorders, сокращенно MD-NOS).

Термин “другие заболевания” включает, без ограничений, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых, другие связанные со стрессом состояния, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, злоупотребление алкоголем, фетальный алкогольный спектр нарушений, бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия) или ожирение.

В одном из примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает расстройство аутистического спектра (РАС); синдром Эйнджелмена, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли, синдром Ретта, синдром Дауна, болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Хантингтона (HD),

болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз (ALS), дефициты когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию или ее различные формы, такие как деменция при болезни Альцгеймера, болезни Ниманна-Пика, болезни Паркинсона или болезни Хантингтона, деменцию с тельцами Леви (DLB), лобно-височную деменцию, васкулярную деменцию (VaD), субкортикальную деменцию, смешанную васкулярную и субкортикальную деменцию, мультиинфарктную деменцию, послеоперационную деменцию или вызываемую воспалением деменцию, нейропсихиатрические симптомы, связанные с болезнью Альцгеймера, умеренное когнитивное расстройство (MCI), васкулярное когнитивное нарушение (VCI), состояния ЦНС, возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга (включая, без ограничений, медуллобластомы), снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (MDD); связанное с ВИЧ нейрокогнитивное нарушение; различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения; ноцицептивные, нейропатические или воспалительные боли; связанные с депрессией нарушения (такие как большое депрессивное расстройство (MDD), дистимию, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонную депрессию, депрессию после травматического повреждения мозга (TBI), послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные симптомы, связанные с менопаузой, депрессию после злоупотребления психоактивными веществами/синдром отмены психоактивного вещества, биполярные расстройства (биполярное расстройство в стадии ремиссии или депрессивные эпизоды биполярного расстройства), нарушения, вызванные веществом, вызывающим привыкание (алкоголем или наркотиком), неуточненные аффективные расстройства (MD-NOS), синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых, другие состояния, связанные со стрессом, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, злоупотребление алкоголем, фетальный алкогольный спектр нарушений, бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия) или ожирение.

В одном из предпочтительных примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает расстройство аутистического спектра

(РАС), синдром Эйнджелмена, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Прадера-Вилли, синдром Ретта, болезнь Альцгеймера (AD), дефициты когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию, умеренное когнитивное расстройство (MCI),

5 биполярные расстройства, негативные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания, связанного с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, где способ включает введение

10 субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, профилактике или улучшении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, как такового или с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом в виде фармацевтической композиции.

15 Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики заболевания, связанного с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, где способ включает введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, профилактике или улучшении, терапевтически

20 эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративного нарушения, нейрокогнитивного нарушения, шизофрении, аффективного расстройства, болевого расстройства, нарушения или другого заболевания, связанного с употреблением и

25 злоупотреблением психоактивным веществом, и аддиктивного расстройства, или по меньшей мере одного из их симптомов и/или синдромов, где один из симптомов и/или синдромов заболевания может быть связан с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, у субъекта, предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего от указанного заболевания или состояния. Способ лечения включает

30 введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше. Способ лечения может включать введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком

лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше.

Настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний, у субъекта, предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего от указанного заболевания или состояния, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, которое применяют в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, которое применяют, в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, для применения в лечении или профилактике нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративного нарушения, нейрокогнитивного нарушения, шизофрении, аффективного расстройства, болевого расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного расстройства или другого заболевания, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, для применения в лечении или профилактике расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD),

дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, 5 посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для изготовления медикамента, предназначенного 10 для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для изготовления медикамента, предназначенного для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

15 Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для изготовления медикамента, предназначенного для лечения или профилактики нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративного нарушения, нейрокогнитивного нарушения, шизофрении, аффективного расстройства, болевого расстройства, расстройства, связанного с 20 употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного расстройства или другого заболевания, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для изготовления медикамента, предназначенного 25 для лечения или профилактики расстройства аутистического спектра (РАС), синдром Эйнделмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных 30 расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, которое применяют в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

- 5 Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, а также один или более других активных ингредиентов, которую применяют в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

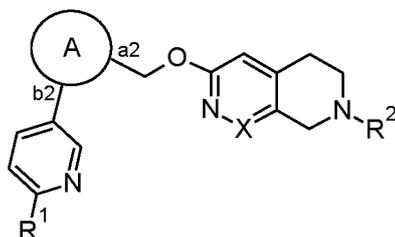
10 Термин “лечение” (“терапия”) означает облегчение специфического патологического состояния, устранение или смягчение одного или более симптомов состояния, замедление или прекращение прогрессирования болезненного состояния и предотвращение или отсрочку возобновления патологического состояния пациента или субъекта, уже страдающего заболеванием или получившего диагноз. “Предотвращение” (или профилактику или отсрочку  
15 воздействия заболевания) обычно производят введением лекарственного средства тем же или аналогичным путем, каким его вводят пациенту с уже развившимся заболеванием или состоянием.

Термин “терапевтически эффективное количество” означает количество  
20 активного ингредиента – по сравнению с соответствующим субъектом, не получавшим этого количества – которое приводит к лечению, излечению, предотвращению или изменению в лучшую сторону заболевания или болезненного состояния или побочного явления и замедляет прогрессирование заболевания или патологического состояния. Этот термин также включает эффективные количества, подходящие для улучшения нормальной физиологической функции. Для  
25 применения в терапии соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, а также любые его соли, и/или его соли, и/или его стереоизомеры, и/или его энантиомеры, и/или его рацематы, или его диастереомеры, и/или его биологически активные метаболиты, или его пролекарства, или его сольваты, или его гидраты, и/или его полиморфные формы могут быть введены в терапевтически эффективном  
30 количестве в виде неочищенного (необработанного) химического вещества. Кроме того, активный ингредиент доступен в виде фармацевтической композиции.

Термин “субъект” означает позвоночное. В некоторых примерах осуществления, позвоночное представляет собой млекопитающее. Млекопитающие включают человека, приматов, не относящихся к человеку, таких как шимпанзе и

другие человекообразные и нечеловекообразные обезьяны, сельскохозяйственных животных, таких как крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы и свиньи, домашних животных, таких как кролики, собаки и кошки, лабораторных животных, включающих грызунов, таких как крысы, мыши и морские свинки. В некоторых примерах осуществления млекопитающее представляет собой человека. Термин субъект не включает уточнения возраста или пола.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I'):



10

(I'),

где

A представляет собой

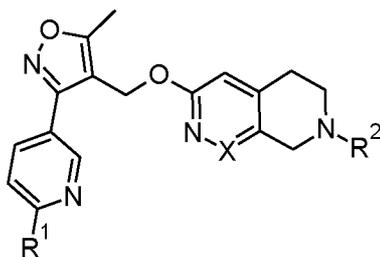


15

где точка "a1" любого цикла A присоединена к точке "a2", и где точка "b1" любого цикла A присоединена к точке "b2"; R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и X определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I), и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, или их диастереомерам, и/или их биологически активным метаболитам, или их пролекарствам, или их сольватам, или их гидратам, и/или их полиморфным формам.

20

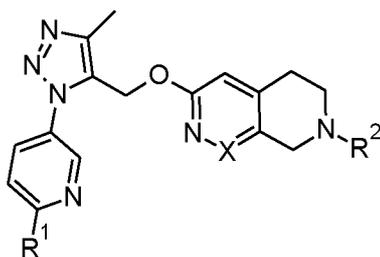
Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I-a):



(I-a),

5 где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $X$  определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I), и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, или их диастереомерам, и/или их биологически активным метаболитам, или их пролекарствам, или их сольватам, или их гидратам, и/или их полиморфным формам.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I-b):



10

(I-b),

15 где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $X$  определены выше при описании соединений, имеющих формулу (I), и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, или их диастереомерам, и/или их биологически активным метаболитам, или их пролекарствам, или их сольватам, или их гидратам, и/или их полиморфным формам.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкокси или галоген- $C_{1-6}$ алкильную группу.

20 Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-6}$ алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2-C_{1-6}$ алкилом,  $C_{3-7}$ циклоалкилом или одновалентной насыщенной или частично ненасыщенной

моноциклической, бициклической, конденсированной, соединенной мостиком или спироциклической системой циклов, содержащей от 3 до 10 атомов цикла, включающей 1, 2, 3 или 4 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;

5 C<sub>3-7</sub>-циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую, конденсированную, соединенную мостиком или спироциклическую систему циклов, содержащую от 3 до 10 атомов цикла, включающую 1, 2, 3 или 4 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода,

10 необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>-алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моно- или бициклическую систему, содержащую от 5 до 10 атомов цикла, включающую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых:

15

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>1-6</sub>-алкокси или галоген-C<sub>1-6</sub>-алкильную группу;

R<sup>2</sup> представляет собой водород; C<sub>1-6</sub>-алкильную группу, необязательно замещенную -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-алкилом, C<sub>3-7</sub>-циклоалкилом или одновалентной насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической, конденсированной, соединенной мостиком или спироциклической системой циклов, содержащей от 3 до 10 атомов цикла, включающей 1, 2, 3 или 4 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;

20 C<sub>3-7</sub>-циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую, конденсированную, соединенную мостиком или спироциклическую систему циклов, содержащую от 3 до 10 атомов цикла, включающую 1, 2, 3 или 4 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода,

25 необязательно замещенную C<sub>1-6</sub>-алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моно- или бициклическую систему, содержащую от 5 до 10 атомов

30 цикла, включающую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>-алкил, C<sub>1-4</sub>-алкокси или галоген-C<sub>1-4</sub>-алкильную группу.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкилом,  $C_{4-6}$ циклоалкилом или одновалентной насыщенной моноциклической группой, содержащей от 3 до 7 атомов цикла, включающей 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;  $C_{4-6}$ циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, необязательно замещенную  $C_{1-4}$ алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему, содержащую от 5 до 6 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси или галоген- $C_{1-4}$ алкильную группу;

$R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкилом,  $C_{4-6}$ циклоалкилом или одновалентной насыщенной моноциклической группой, содержащей от 3 до 7 атомов цикла, включающей 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;  $C_{4-6}$ циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, необязательно замещенную  $C_{1-4}$ алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему, содержащую от 5 до 6 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкокси или галоген- $C_{1-2}$ алкильную группу.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой водород;

$C_{1-4}$ алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2-C_{1-2}$ алкилом,  $C_{4-6}$ циклоалкилом или одновалентной насыщенной моноциклической группой, содержащей от 3 до 7 атомов цикла, включающей один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;  $C_{4-6}$ циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающую один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, необязательно замещенную  $C_{1-4}$ алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему, содержащую 6 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкокси или галоген- $C_{1-2}$ алкильную группу;

$R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2-C_{1-2}$ алкилом,  $C_{4-6}$ циклоалкилом или одновалентной насыщенной моноциклической группой, содержащей от 3 до 7 атомов цикла, включающей один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;  $C_{4-6}$ циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающую один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, необязательно замещенную  $C_{1-4}$ алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему, содержащую 6 атомов цикла, включающую 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых X представляет собой СН.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых X представляет собой N.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^2$  представляет собой водород.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой алкильную, алкоксильную или галогеналкильную группу;  $R^2$  представляет собой водород; и X представляет собой CH или N.

5 Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси или галоген- $C_{1-4}$ алкильную группу;  $R^2$  представляет собой водород; и X представляет собой CH или N.

10 Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I-a), в которых  $R^1$  представляет собой  $C_{1-2}$ алкил или галоген- $C_{1-2}$ алкильную группу;  $R^2$  представляет собой водород; и X представляет собой CH или N.

15 Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), определение которых приведено выше, выбранным из группы, состоящей из:

6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

20 2-метил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-циклобутил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

25 2-(циклобутилметил)-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-циклопентил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

30 6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

- 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 5 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 2-(1-метансульфонилпропан-2-ил)-6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 10 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 2-метил-5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси)метил]-1,2-оксазол-3-ил]пиридина,
- 5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси)метил]-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина,
- 15 2-метил-5-{5-метил-4-[[7-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил]окси)метил]-1,2-оксазол-3-ил}пиридина,
- 5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси)метил]-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина,
- 5-[5-метил-4-({[7-(оксолан-3-ил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил]окси)метил]-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина,
- 20 3-{{3-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил}метил]-1лямбдаб-тиолан-1,1-диона,
- 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 25 2-метил-6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-
- 30 метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

- 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 5 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 2-метил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-
- 10 (пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 15 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(оксан-4-ил)-
- 20 1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 25 3-{{6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил}метил}-1лямбдаб-тиолан-1,1-диола,
- 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-[(3S)-оксолан-
- 30 3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

- 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[(3R)-оксолан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 5 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(2-метилпропил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[3-(пропан-2-ил)оксетан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 2-(3-этилоксетан-3-ил)-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 10 2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пиридина,
- 5-[5-({[7-(циклобутилметил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил]окси}метил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-2-метилпиридина и
- 15 5-{5-[[7-циклобутил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил]окси]метил]-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}-2-метилпиридина,
- и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, и/или их энантиомерам, и/или их рацематам, или их диастереомерам, и/или их биологически активным метаболитам, или их пролекарствам, или их сольватам, или их гидратам, и/или их полиморфным
- 20 формам.

При описании общего синтеза соединений, имеющих формулу (I), биологических определений, Промежуточных веществ и Примеров были использованы следующие аббревиатуры и обозначения:

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  = карбонат цезия

$\text{Na}_2\text{SO}_4$  = сульфат натрия

ДХМ = дихлорметан

$\text{Pd}(\text{OAc})_2$  = ацетат палладия (II)

DIBAL-H = диизобутилалюминийгидрид

$\text{POCl}_3$  = оксихлорид фосфора

DMCO = диметилсульфоксид

ТВНР = *трет*-бутилгидропероксид

EtOAc = этилацетат

ТФУК = трифторуксусная кислота

$\text{K}_2\text{CO}_3$  = карбонат калия

ТГФ = тетрагидрофуран

MeOH = метанол

ТСХ = тонкослойная хроматография

$\text{MgSO}_4$  = сульфат магния

солевой раствор = раствор соли высокой

$\text{Na}_2\text{CO}_3$  = карбонат натрия

концентрации (обычно хлорид натрия)

$\text{NaHCO}_3$  = бикарбонат натрия

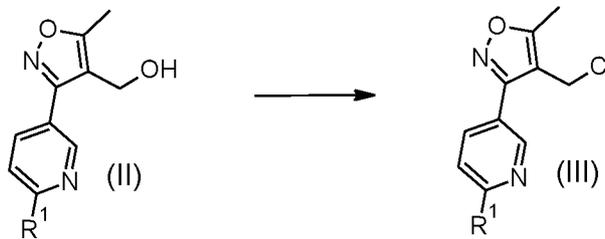
к.т. = комнатная температура,  $25^\circ\text{C}$

Способ получения соединений, имеющих формулу (I)

Соединения согласно настоящему изобретению, имеющие формулу (I), могут быть синтезированы в соответствии с последовательностью реакций, показанной на **5 Схемах 1, 2, 3, 4 и 5.**

Соединения, имеющие формулу (I-a), в которых X представляет собой CH, и  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  имеют значения, указанные в любом из примеров осуществления, описанных выше, могут быть получены в соответствии со **Схемами 1 и 2.**

**Схема 1**

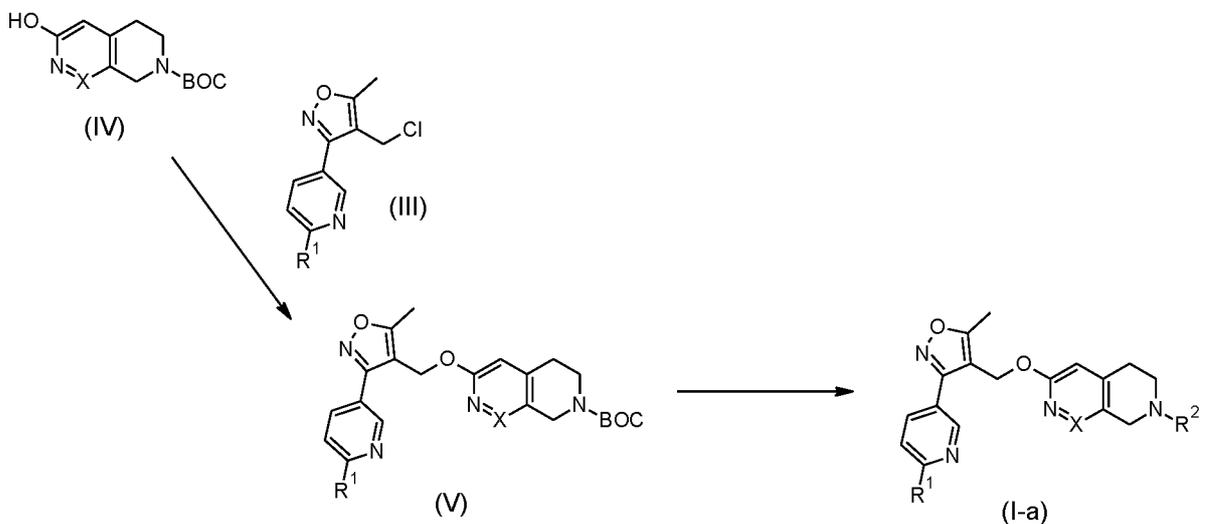


10

Как показано на **Схеме 1**, реакция соединения, имеющего формулу (II), с хлорирующим агентом, таким как  $\text{POCl}_3$ , приводит к получению промежуточных соединений, имеющих формулу (III). Гидроксипроизводные, имеющие формулу (II), известны в данной области техники (WO 2018/104419 A1) или могут быть синтезированы традиционными способами.

15

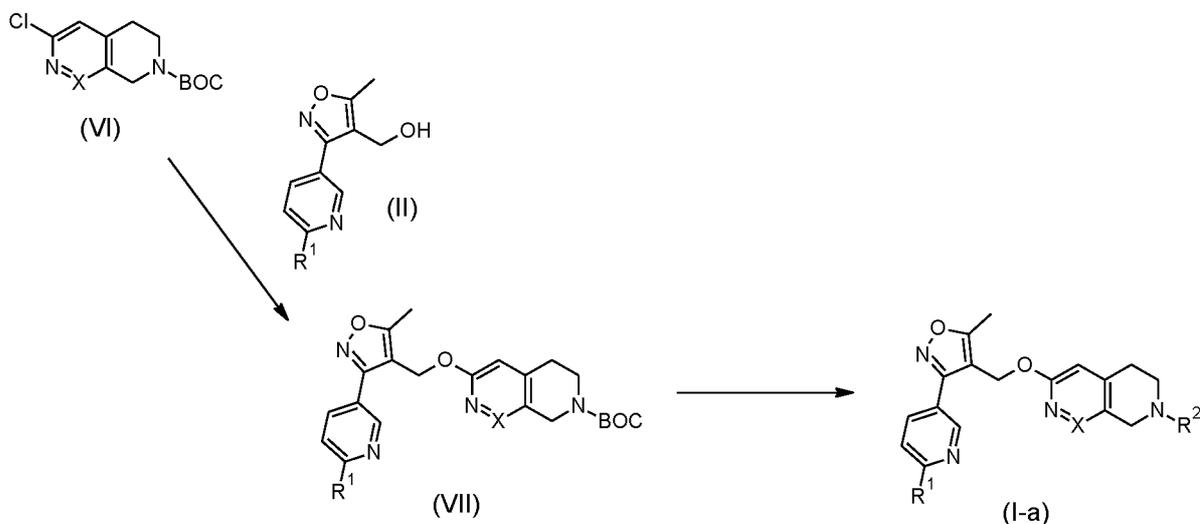
**Схема 2**



Как показано на **Схеме 2**, реакция этерификации, протекающая между спиртами, имеющими формулу (IV), и промежуточными соединениями, имеющими формулу (III), может быть проведена в присутствии подходящего основания, такого как  $K_2CO_3$ , в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, и приводить к образованию соединения, имеющего формулу (V). Соединения с общей формулой (I-a), где  $R^2$  представляет собой H, были получены после удаления защитной группы, имеющей формулу (V), под действием кислоты, такой как насыщенный раствор хлороводорода в этилацетате или ТФУК в дихлорметане. Соединения с общей формулой (I-a), где  $R^2$  представляет собой алкил, необязательно замещенный  $-S(O)_2$ -алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкил; гетероцикл, были получены из соединений с общей формулой (I-a), в которых  $R^2$  представляет собой H, алкилированием. Соединения с общей формулой (I-a), где  $R^2$  представляет собой гетероарил, были получены из соединений с общей формулой (I-a), в которых  $R^2$  представляет собой H, арилированием. Соединения с общей формулой (I-a), в которых  $R^2$  представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, были получены из соединений с общей формулой (I-a), в которых  $R^2$  представляет собой H, конденсацией с бензотриазолом и карбонильным соединением с последующим проведением нуклеофильной реакции с реактивами Гриньяра. Спирт, имеющий формулу (IV), может быть приобретен коммерчески или может быть получен традиционными способами.

Соединения, имеющие формулу (I-a), где X представляет собой N,  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, указанные в любом из примеров осуществления, описанных выше, могут быть получены как показано на **Схеме 3**.

## Схема 3



Как показано на **Схеме 3**, реакция этерификации, протекающая между

5 хлорпроизводными, имеющими формулу (VI), и гидроксипроизводными, имеющими формулу (II), может быть проведена под действием палладия в присутствии подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, что приводит к получению соединения, имеющего формулу (VII). Соединения с общей формулой (I-a), где R<sup>2</sup> представляет собой H, были получены после удаления защитной группы, имеющей формулу (VII),

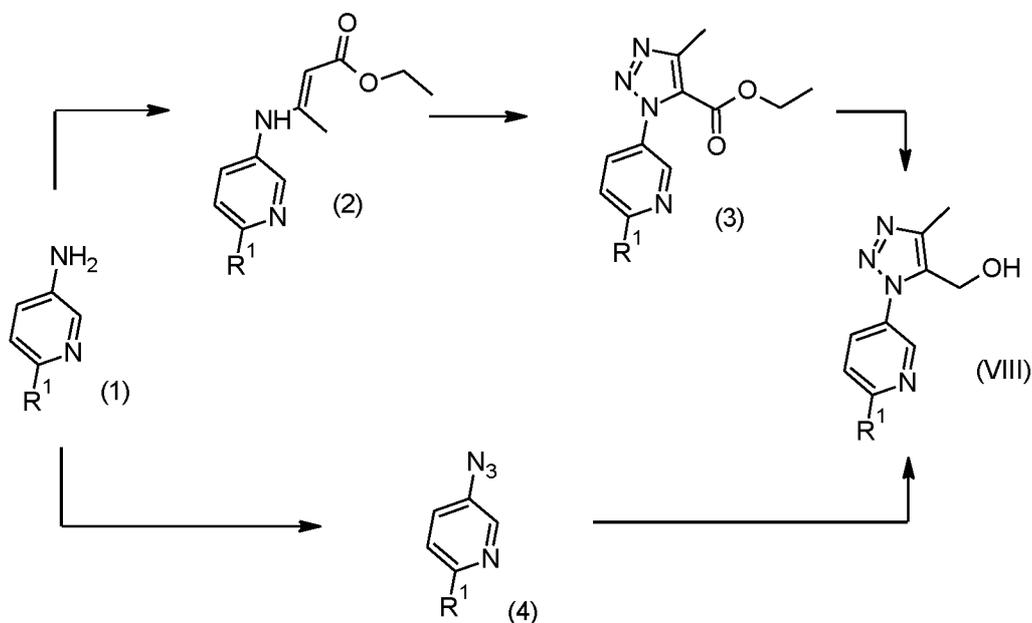
10 под действием кислоты, такой как насыщенный раствор хлороводорода в этилацетате или ТФУК в дихлорметане. Соединения с общей формулой (I-a), где R<sup>2</sup> представляет собой алкил, необязательно замещенный -S(O)<sub>2</sub>-алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкил; гетероцикл, были получены из соединений с общей формулой (I-a), в которых R<sup>2</sup> представляет собой H, алкилированием. Соединения с общей формулой (I-a), где R<sup>2</sup> представляет собой гетероарил, были получены из соединений с общей формулой (I-a), в которых R<sup>2</sup> представляет собой H, арилированием. Соединения с общей формулой (I-a), где R<sup>2</sup> представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, были получены из соединений с общей формулой (I-a), в которых R<sup>2</sup> представляет собой

15 H, конденсацией с бензотриазолом и карбонильным соединением с последующим проведением нуклеофильной реакции с реактивами Гриньяра. Хлорпроизводное, имеющее формулу (VI), может быть приобретено коммерчески или может быть получено традиционными способами.

20

Соединения, имеющие формулу (I-b), где X, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значения, указанные в любом из примеров осуществления, описанных выше, могут быть получены как показано на **Схемах 4 и 5**.

Схема 4



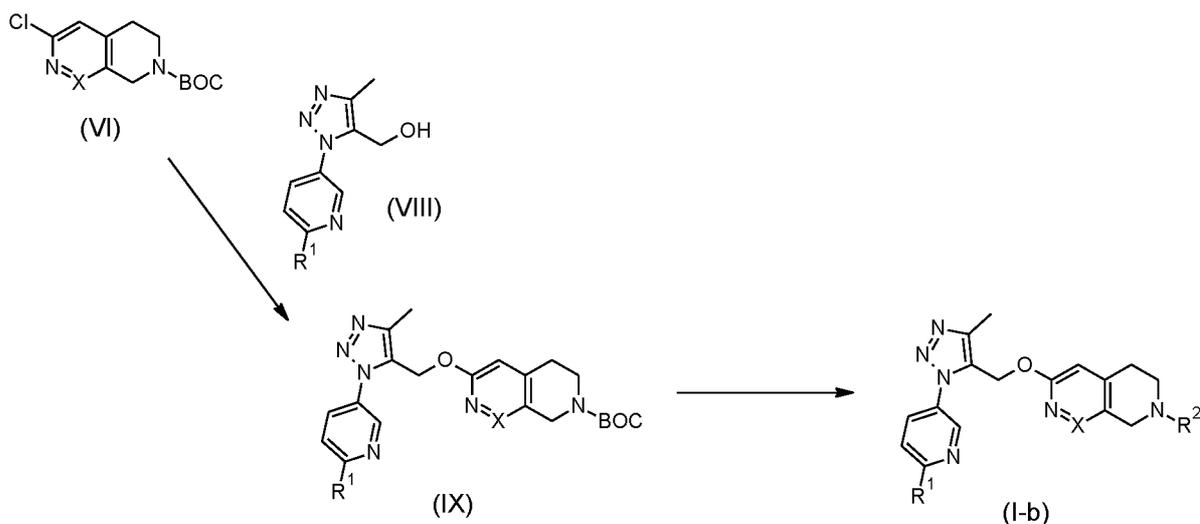
5

На первом этапе соединение, имеющее формулу (1), вводят в реакцию с этилацетоацетатом в подходящем растворителе, таком как ДМСО, получая соединение, имеющее формулу (2), которое вводят в сочетание с N-тозилгидразидом в присутствии KI и TBHP, получая соединение, имеющее формулу (3) (Huang с соавт. *Adv. Synth. Catal.* 2018, 360:3117-3123). Обработка соединения, имеющего формулу (3), с восстановителем, таким как DIBAL-H, в подходящем растворителе, таком как толуол, приводит к образованию соединения, имеющего формулу (VIII). В альтернативном варианте соединение, имеющее формулу (1), превращают в соль диазония, которая затем реагирует с триметилсилилазидом, образуя соединение, имеющее формулу (4). Соединения, имеющие формулу (4), вводят в реакцию с 2-бутин-1-олом, получая соединение, имеющее формулу (VIII).

10

15

## Схема 5



Как показано на **Схеме 5**, реакция этерификации, протекающая между

5 хлорпроизводными, имеющими формулу (VI), и гидроксипроизводными, имеющими формулу (VIII), может быть проведена под действием палладия в присутствии подходящего основания, такого как Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, что приводит к получению соединения, имеющего формулу (IX). Соединения с общей формулой (I-b), где R<sup>2</sup> представляет собой H, были получены после удаления защитной группы, имеющей формулу (IX),

10 под действием кислоты, такой как насыщенный раствор хлороводорода в этилацетате или ТФУК в дихлорметане. Соединения с общей формулой (I-b), где R<sup>2</sup> представляет собой алкил, необязательно замещенный -S(O)<sub>2</sub>-алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкил; гетероцикл, были получены из соединений с общей формулой (I-b), в которых R<sup>2</sup> представляет собой H, алкилированием.

15 Соединения с общей формулой (I-b), где R<sup>2</sup> представляет собой гетероарил, были получены из соединений с общей формулой (I-b), в которых R<sup>2</sup> представляет собой H, арилированием. Соединения с общей формулой (I-b), где R<sup>2</sup> представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный алкилом, были получены из соединений с общей формулой (I-b), в которых R<sup>2</sup> представляет собой

20 H, конденсацией с бензотриазолом и карбонильным соединением с последующим проведением нуклеофильной реакции с реактивами Гриньяра. Хлорпроизводное, имеющее формулу (VI), может быть приобретено коммерчески или может быть получено традиционными способами.

Описание реагентов и подробностей проведения технологических этапов, необходимых для протекания указанных выше реакций, приведено в разделах Промежуточные соединения и Примеры.

5 Таким образом, настоящее изобретение относится к способу получения соединений, имеющих формулу (I), как описано выше, где способ включает:

этап (i) реакции сочетания, выбранной из группы, состоящей из:

- (a-1) реакции соединения, имеющего формулу (IV), с соединением, имеющим формулу (III), с образованием соединения, имеющего формулу (V), где X представляет собой CH, а  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, определенные выше;
- 10 (a-2) реакции соединения, имеющего формулу (VI), с соединением, имеющим формулу (II), с образованием соединения, имеющего формулу (VII), где X представляет собой N, а  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, определенные выше; и
- (b) реакции соединения, имеющего формулу (VI), с соединением, имеющим формулу (VIII), с образованием соединения, имеющего формулу (IX), где
- 15 X,  $R^1$  и  $R^2$  имеют значения, определенные выше.

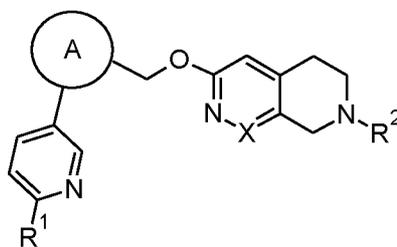
этап (ii) удаления защиты с соединения, имеющего формулу (V), (VII) или (IX), приводящий к получению соединения, имеющего формулу (I), где A, X, и  $R^1$  имеют значения, определенные выше, и  $R^2$  представляет собой водород, и

- этап (iii) необязательного превращения соединения, имеющего формулу (I), где  $R^2$
- 20 представляет собой водород, в соединение, имеющее формулу (I), где A, X и  $R^1$  имеют значения, определенные выше, и  $R^2$  представляет собой алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2$ -алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкильную группу; гетероциклическую группу, необязательно замещенную алкилом; или гетероарильную группу.

25 Один из аспектов настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (I'), которые синтезированы способом получения соединения с общей формулой (I), где A, X и  $R^1$  имеют значения, определенные выше, и  $R^2$  представляет собой защитную группу

30 аминогруппы (Peter G. M. Wuts: Greene's Protective Groups in Organic Synthesis: Fifth Edition, Chapter 7. Protection for the Amino Group (Защитные группы Грина в органическом синтезе: Пятое издание, Глава 7. Защита аминогруппы), стр. 895-1193), такую как карбамат (метил, 9-флуоренилметил, 2,2,2-трихлорэтил, *tert*-

бутил, 2-(триметилсилил)этил, аллил, бензил), трифторацетамид, бензиламин, аллиламин, или третиламин, предпочтительно карбамат, наиболее предпочтительно представляет собой защитную *tert*-бутилоксикарбонильную группу,



5

(I'').

Другой аспект настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (V), синтезированным способом получения соединения с общей формулой (I), где X представляет собой CH, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значения, определенные выше, при условии, что соединение не является *tert*-бутил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилатом или *tert*-бутил-6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-5-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилатом.

Другой аспект настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (VII), синтезированным способом получения соединения с общей формулой (I), где X представляет собой N, и R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значения, определенные выше.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к промежуточным соединениям, имеющим формулу (VII), которые выбраны из группы, состоящей из:

*tert*-бутил-2-метил-5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин-2-карбоксилата и

*tert*-бутил-5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата.

25

Другой аспект настоящего изобретения относится к новым промежуточным соединениям, имеющим формулу (IX), синтезированным способом получения

соединения с общей формулой (I), где X, R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> имеют значения, определенные выше.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к промежуточным соединениям, имеющим формулу (IX), которые выбраны из группы, состоящей из:

*трет*-бутил-6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата,

*трет*-бутил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата,

10 *трет*-бутил-6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата,

*трет*-бутил-6-{{1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата и

15 *трет*-бутил-2-метил-5-[4-метил-5-({5H,6H,7H,8H-пиродо[3,4-с]пиридазин-3-илокси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]пиридин-2-карбоксилата.

Данные по активности каждого из соединений согласно настоящему изобретению, имеющих формулу (I), были определены способами *in vitro*, описанными ниже.

### Биологический пример 1

#### 20 Анализ связывания

Белок  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>, используемый для анализа связывания с рецептором, был получен из мембран клеток НЕК (англ. human embryonic kidney, т.е. почка эмбриона человека) (Millipore CYL3073), экспрессирующих человеческий рекомбинантный рецептор  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>. Клетки хранили и культивировали в той же организации, где их исследовали, в соответствии с инструкциями поставщика (Millipore). Клеточные гранулы гомогенизировали в 10-кратном количестве модифицированного буфера Кребса-Хенселейта (буфер для получения мембран): 20 mM Tris (трис(гидроксиметил)аминометана), 120 mM NaCl, 100 mM KCl, 25 mM CaCl<sub>2</sub> и 25 mM MgCl<sub>2</sub>, pH=7,4 при 4°C с помощью устройства Ultra Turrax (Janke&Kunkel) на максимальной скорости в течение 15 секунд. Гомогенат 30 центрифугировали при 40000 g в течение 30 минут при 4°C. Жидкость над осадком

отбрасывали, и полученные гранулы промывали в буфере для получения мембран. Гранулы повторно суспендировали в буфере для получения мембран, и до использования хранили в ампулах аликвотами по 1,4 мл при -70°C.

Анализы связывания с рецептором проводили в 96-луночных планшетах с глубокими лунками. Для заполнения каждого из 96-луночных планшетов размораживали одну ампулу мембранного гомогената, который разбавляли в буфере связывания (50 mM Tris pH=7,4, 100 mM KCl), и в каждую лунку помещали 200 мкл. В буфере связывания готовили радиолиганд [<sup>3</sup>H]Ro151788 (Perkin Elmer: NET757250UC), который добавляли в каждую лунку в объеме 50 мкл, получая конечную концентрацию 0,5 нМ. Испытуемые соединения в подходящей концентрации (концентрациях) добавляли в дополнительном объеме, равном 50 мкл. Конечный анализируемый объем составил 300 мкл. Инкубацию проводили в течение 60 минут при 4°C. Для неспецифического связывания использовали 10 мкМ немеченого диазепама. После инкубации образцы фильтровали через UniFilter<sup>®</sup> GF/B<sup>™</sup>, используя Filtermate Harvester (Perkin Elmer), и промывали 5x1 мл буфера связывания. Планшет сушили при 40°C в течение часа, и в каждую лунку добавляли 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint (Perkin Elmer). Планшет считывали в устройстве Microbeta (Perkin Elmer).

Специфическое связывание (англ. specific binding, сокращенно SB) радиолиганда определяли как разность между общим связыванием (Tot) и неспецифическим связыванием (англ. non-specific binding, сокращенно NSB). Результаты выражали в виде процентного ингибирования специфического связывания в присутствии интересующего соединения.

Для определения IC<sub>50</sub> и K<sub>i</sub> применяли минимум шесть концентраций лекарственного средства, причем каждую концентрацию анализировали три раза. Величины IC<sub>50</sub> (т.е. концентрацию соединения, создающую 50% ингибирование специфического связывания) вычисляли по кривым концентрация-вытеснение с применением сигмоидальной аппроксимации с помощью программного обеспечения Origin 7.5. Величины K<sub>i</sub> (т.е. констант ингибирования) вычисляли по уравнению Ченга-Пруссоффа  $K_i = IC_{50}/[1+(L/K_D)]$ , где [L] – это концентрация радиолиганда, и K<sub>D</sub> – сродство меченого лиганда к рецептору. K<sub>D</sub> определяли в анализах насыщения.

Соединения согласно настоящему изобретению исследовали в рассмотренном выше анализе, и было обнаружено, что все они имеют высокое сродство к α5 GABA<sub>A</sub>-рецептору (K<sub>i</sub> < 150 нМ).

В Таблице 1 представлены репрезентативные величины  $K_i$  для  $\alpha 5$  hGABA<sub>A</sub> (человеческого GABA<sub>A</sub>, от англ. human GABA<sub>A</sub>), полученные в рассмотренном выше анализе связывания.

Таблица 1

Пример	$K_i$ для $\alpha 5$ hGABA <sub>A</sub> (нМ)	Пример	$K_i$ для $\alpha 5$ hGABA <sub>A</sub> (нМ)	Пример	$K_i$ для $\alpha 5$ hGABA <sub>A</sub> (нМ)
1	3,9	17	17,6	33	29,5
2	37,0	18	12,7	34	51,6
3	4,2	19	35,5	35	88,8
4	4,5	20	26,5	36	53,5
5	7,4	21	23,0	37	37,9
6	8,4	22	22,7	38	20,9
7	29,3	23	7,3	39	21,4
8	11,2	24	8,3	40	28,5
9	4,9	25	128	41	61,5
10	4,5	26	93,8	42	28,0
11	7,4	27	63,2	43	19,0
12	28,2	28	5,9	44	40,4
13	6,6	29	29,7	45	99,5
14	3,2	30	3,3	46	61,5
15	17,1	31	36,0		
16	5,6	32	44,5		

5

### Биологический пример 2

#### Функциональный анализ

В функциональных анализах, проводимых с помощью автоматизированной пэтч-клемп системы QPatch, применяли клеточные линии HEK293 человека, экспрессирующие рецепторы  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>.

10

Клеточные линии HEK293, стабильно экспрессирующие рекомбинантные субъединицы  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  рецептора GABA<sub>A</sub> человека (Millipore, CYL3053), культивировали в DMEM (Dulbecco modified Eagle's medium, т.е. в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла), дополненной 10% ФБС (фетальной бычьей сывороткой) (Gibco), пассивировали два раза в неделю и

15

помещали на чашки Петри, на которые предварительно наносили покрытие из поли-d-лизина.

Автоматизированный цельноклеточный пэтч-клемп анализ проводили на клетках спустя 2-4 суток после посева. Клетки отделяли обработкой трипсином/ЭДТА (Sigma) (2 минуты в 0,25% трипсине при 37°C), затем после центрифугирования (125 г, 3 минуты, 2x) повторно суспендировали в бессывороточной среде (Gibco, CHO-S-SFM-II), содержащей 12,5 mM HEPES (N-2-hydroxyethyl-piperazine-N-2-ethanesulfonic acid, т.е. N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновой кислоты), 1x пенициллина-стрептомицина-амфотерицина (SigmaMix) и соевый ингибитор трипсина (Sigma, 0,04 мг/мл).

Клеточную суспензию, а также внеклеточный раствор (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 5,1 mM HEPES, 4,9 mM HEPES-Na, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10 mM глюкозы и 0,1% DMSO (диметилсульфоксида), pH=7,35-7,4) и внутриклеточный раствор (80 mM KCl, 50 mM KF, 36 mM KOH, 10 mM EGTA, 10 mM HEPES, 1,75 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,5 mM CaCl<sub>2</sub>, 4 mM Na<sub>2</sub>АТФ, 14 mM фосфокреатина, 50 ед./мл креатин-фосфокиназы, 0,3 mM GTP, pH=7,25-7,3) добавляли в автоматизированную пэтч-клемп систему QPatch-HTX (Sophion) в режиме одной клетки при комнатной температуре. Входящий ток возникал при потенциале удержания, составляющем -80 мВ, при проведении пяти трехсекундных обработок контрольным агонистом GABA концентрацией 1 мкМ с интервалами 2-4 минуты сначала контрольным раствором ДМСО в соответствующей концентрации (0,1 или 0,3%), затем 4 раза в присутствии испытуемого соединения и, наконец, три раза вновь контрольным раствором (промывка). По окончании эксперимента вносили 100 мкМ GABA для насыщения ответной реакции GABA и для оценки эффективности контроля нанесения GABA. Сигналы тока пропускали через фильтр низких частот при 100 Гц и записывали с частотой записи 1 кГц.

Процент модуляции вычисляли, сравнивая амплитуды пикового тока, вызываемые GABA, в присутствии и в отсутствие испытуемого соединения.

В рассмотренном выше анализе концентрации соединений согласно изобретению составляли 1 мкМ, и было обнаружено, что все испытуемые соединения обладают позитивной аллостерической модуляторной активностью по отношению к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>.

В Таблице 2 показаны результаты исследований репрезентативной функциональной эффективности к hGABA<sub>A</sub> α5, полученные в рассмотренном выше анализе.

Таблица 2

Пример	Эффективность для α5 hGABA <sub>A</sub> (%)	Пример	Эффективность для α5 hGABA <sub>A</sub> (%)	Пример	Эффективность для α5 hGABA <sub>A</sub> (%)
1	155	16	146	32	155
2	100	19	129	33	71
7	125	20	111	34	62
8	133	21	134	37	53
9	106	22	68	40	86
10	131	24	88	42	99
11	114	25	73	43	85
13	129	29	102	44	96
14	126	30	59	45	97
15	115	31	115	46	76

5

Примеры

Ниже настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано описанием синтеза промежуточных соединений и Примерами, не ограничивающими объем настоящего изобретения. После ознакомления с приведенным выше описанием и описанием промежуточных соединений и Примеров, специалист в данной области техники может понять основные признаки изобретения и, не выходя за пределы сущности и объема изобретения, может внести определенные изменения и модификации с целью адаптации изобретения к различным применениям и условиям. Таким образом, изобретение не ограничено нижеследующими иллюстративными примерами; напротив, его объем определяется прилагаемыми пунктами формулы изобретения.

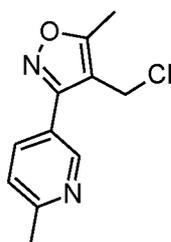
В целом, соединения, имеющие формулу (I), могут быть синтезированы в соответствии с общими методиками, известными специалистам в данной области техники, и/или способами, рассмотренными в рабочих примерах и/или синтезах промежуточных соединений. Растворители, температуры, давление и другие условия реакции могут быть легко подобраны специалистом в данной области

20

техники. Исходные материалы коммерчески доступны и/или могут быть легко синтезированы специалистом в данной области техники в соответствии с процедурами, описанными в литературе. При получении соединений могут быть применены комбинированные методики, например, если промежуточные соединения подходят для применения в соответствующих способах.

Промежуточное соединение 1

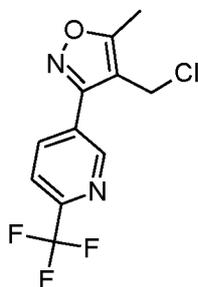
5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридин



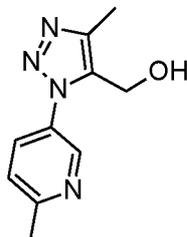
1,00 г (4,89 ммоль) [5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метанола (WO 2018/104419 A1 Hoffmann-La Roche) растворяли в 30 мл оксихлорида фосфора. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 115°C и затем испаряли досуха. Добавляли этилацетат и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли, получая 0,95 г (87%) указанного в заголовке соединения. МС (ИЭР) (что означает "масс-спектрометрия с ионизацией электрораспылением") m/z: 223,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 2

5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин



По аналогии с получением Промежуточного соединения 1, в указанное в заголовке соединение был превращен {5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метанол (WO 2018/104419 A1, Hoffmann-La Roche). МС (ИЭР) m/z: 277,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 3[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

## Способ А

5     а: метил (2E)-3-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]бут-2-еноат

К смеси 1,00 г (9,20 ммоль) коммерчески доступного 6-метилпиридин-3-амина и 1,40 мл (1,11 ммоль) этилацетоацетата в 30 мл этанола добавляли 1,67 г (13,9 ммоль) безводного сульфата магния и 0,10 мл (1,85 ммоль) уксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 часов. После охлаждения, отфильтровывания неорганических веществ и концентрации 10     фильтрата при пониженном давлении получали остаток, который использовали в следующем этапе без дальнейшей очистки. МС (ИЭР)  $m/z$ : 207,1  $[M+H]^+$ .

б: этил-4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилат

К смеси 8,31 г (37,7 ммоль) метил-(2E)-3-[(6-метилпиридин-3-ил)амино]бут-2-еноата медленно добавляли 8,43 г (45,3 ммоль) метилбензолсульфонгидразида, 15     6,26 г (37,7 ммоль) иодида калия в 70 мл ДМСО, 7,31 мл (75,5 ммоль) ТВНР (70% раствор в воде). Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 24 часов. По завершении реакции (мониторинг ТСХ), к реакционной смеси добавляли 140 г дитионита натрия, растворенного в 300 мл воды, и полученную смесь 20     экстрагировали этилацетатом. Затем объединенные органические слои сушили  $MgSO_4$ , фильтровали, после чего концентрировали в вакууме. Очистка остатка промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH, градиент 0-10%) привела к получению целевого продукта. Выход: 6,35 г (68%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 247,1  $[M+H]^+$ .

25     с: [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

6,35 г (25,8 ммоль) этил-4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-карбоксилата растворяли в 80 мл безводного ТГФ и охлаждали до 0°C. К этой смеси

по каплям в атмосфере аргона добавляли 103 мл DIBAL-H (1M раствор в толуоле), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После охлаждения смесь гасили в 71 мл воды и подкисляли 135 мл 1M HCl. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  
5 фильтровали и испаряли в вакууме. Неочищенный продукт кристаллизовали из изопропанола, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 3,42 г, (65%), МС (ИЭР) m/z: 205,1 [M+H]<sup>+</sup>.

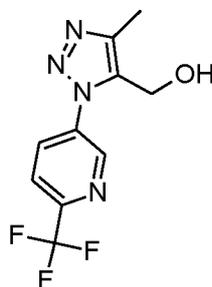
## Способ В

а: 5-азидо-2-метилпиридин

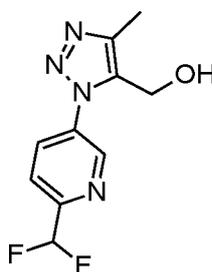
10 5,0 г (46 ммоль) коммерчески доступного 6-метилпиридин-3-амина растворяли в смеси 14 мл конц. HCl и 14 мл воды и охлаждали до 0°C. Затем добавляли по каплям 3,19 г (46,2 ммоль) NaNO<sub>2</sub>, растворенного в 12 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем медленно добавляли по каплям 10,6 мл (80 ммоль) триметилсилилазида, и реакционную  
15 смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. По завершении добавляли 70 мл этилацетата и промывали три раза 30 мл насыщенного раствора карбоната натрия и водой, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Неочищенный продукт использовали в следующем этапе без дальнейшей очистки.

20 б: [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

5,81 г (43,3 ммоль) 5-азидо-2-метилпиридина растворяли в 3,24 мл (43,3 ммоль) 2-бутин-1-ола, и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Остаток очищали промывной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc, градиент 40-80%). Выход: 2,30 г (26%), белое твердое  
25 вещество. МС (ИЭР) m/z: 205,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 4{4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанол

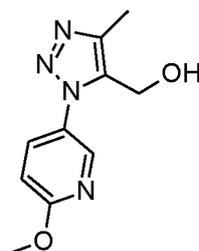
5 Это соединение было синтезировано в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 3, при использовании на этапе а коммерчески доступного 6-(трифторметил)пиридин-3-амина. МС (ИЭР)  $m/z$ : 259,1  $[M+H]^+$ .

Промежуточное соединение 5{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанол

10

Это соединение было синтезировано в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 3, при использовании на этапе а коммерчески доступного 6-(дифторметил)пиридин-3-амина. МС (ИЭР)  $m/z$ : 241,1  $[M+H]^+$ .

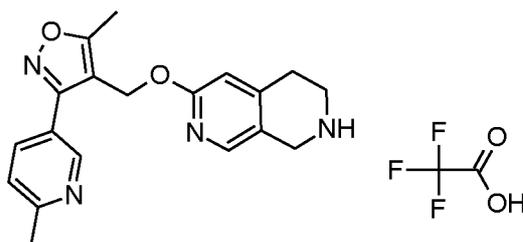
15

Промежуточное соединение 6[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол

Это соединение было синтезировано в соответствии с процедурой, описанной для синтеза промежуточного соединения 3, при использовании на этапе а коммерчески доступного 6-метоксипиридин-3-амина. МС (ИЭР)  $m/z$ : 221,1  $[M+H]^+$ .

Пример 1

- 5 6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин, соль трифторуксусной кислоты



А: *трет*-бутил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат

- 10 1,96 г (8,80 ммоль) 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-метилпиридина (Промежуточного соединения 1) и 2,20 мг (8,80 ммоль) коммерчески доступного *трет*-бутил-6-гидрокси-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата растворяли в 120 мл безводного ацетонитрила. Затем к раствору добавляли 3,65 мг (26,40 ммоль) безводного карбоната калия, и суспензию перемешивали при
- 15 кипячении с обратным холодильником в течение 12 часов. Степень превращения отслеживали с помощью ТСХ (В качестве элюента применяли EtOAc:циклогексан=1:1 на пластинке с оксидом кремния). После завершения реакции смесь фильтровали и испаряли, получая маслянистый неочищенный продукт, который очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель,
- 20 элюент: EtOAc:циклогексан=1:1). Выход: 640 мг (16,6%), белое твердое вещество. МС (ИЭР)  $m/z$ : 437,3  $[M+H]^+$ .

В: 6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин, соль трифторуксусной кислоты

- 25 97,97 мг (0,22 ммоль) *трет*-бутил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата растворяли в 10 мл ДХМ. Затем к раствору добавляли 1489 мг (13,06 ммоль) трифторуксусной кислоты, и суспензию перемешивали при к.т. в течение 6 часов. После завершения реакции смесь испаряли, получая указанное в заголовке

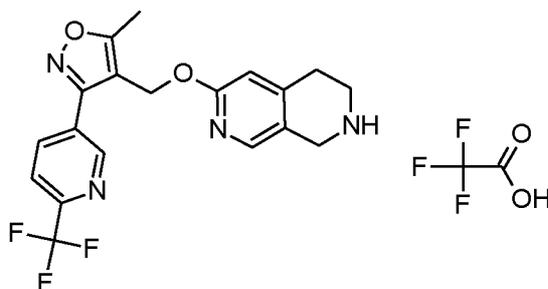
соединение. Выход: 90 мг (91%), желтое твердое вещество. МС (ИЭР)  $m/z$ : 337,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 8,96-9,07 (br m, 2H), 8,81 (br d,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,12 (dd,  $J=8,1, 2,3$  Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,49 (d,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,25 (br t,  $J=4,5$  Гц, 2H), 3,31-3,39 (m, 2H), 2,95 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

Обозначения в ЯМР-спектрах:

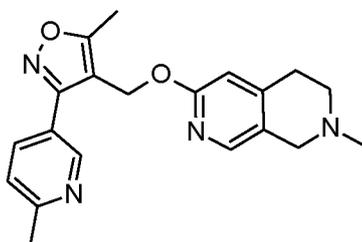
s – синглет, d – дублет, dd – дублет дублетов, t – триплет, m – мультиплет, br – уширенный.

### Пример 2

10 6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин, соль трифторуксусной кислоты



15 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 1, при использовании на этапе а 5-[4-(хлорметил)-5-метил-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Промежуточного соединения 2). МС (ИЭР)  $m/z$ : 391,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 9,11 (d,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,82-9,03 (br m, 2H), 8,48 (dd,  $J=8,1, 1,7$  Гц, 1H), 8,11 (d,  $J=8,1, 1H$ ), 8,04 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,24 (br t, 2H), 3,31-3,38 (br m, 2H), 2,94 (t,  $J=6,3$  Гц, 2H), 2,61 (s, 3H).

Пример 32-метил-6-{{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

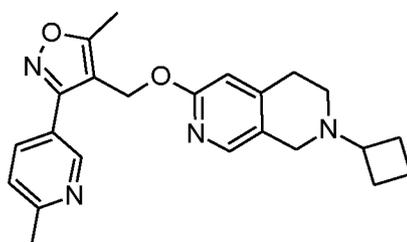
5 450 мг (1,0 ммоль) соли трифторуксусной кислоты и 6-{{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 1) добавляли к насыщенному раствору  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли в вакууме. Полученное основание растворяли в 2 мл воды и добавляли 240 мг (4,0

10 ммоль) уксусной кислоты, 122 мг (1,5 ммоль) раствора формальдегида (37% в воде) и 131 мг (2,0 ммоль) порошка цинка. Реакционную смесь перемешивали при  $30^\circ\text{C}$  в течение 48 часов. После завершения реакции (отслеживание ТСХ) реакционную смесь нейтрализовали аммиачным раствором, и полученную смесь экстрагировали ДХМ. Затем объединенные органические слои сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и

15 затем концентрировали в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=10:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 59,3 мг (16,9%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 351,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 42-циклобутил-6-{{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

20

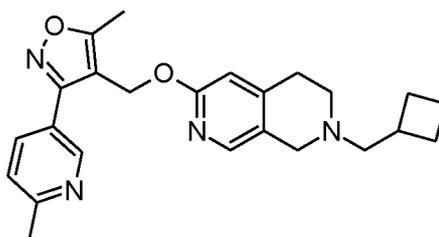


К раствору 200 мг (0,44 ммоль) соли трифторуксусной кислоты и 6-{{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 1) в 4 мл 2,2,2-трифторэтанола добавляли 112 мг (1,33

ммоль)  $\text{NaHCO}_3$  и перемешивали в течение 30 минут, затем одной порцией добавляли 32 мг (0,44 ммоль) циклобутанона, и реакционную смесь подогревали до  $45^\circ\text{C}$ . Полученный таким образом раствор перемешивали в течение 5 минут, затем добавляли 16,8 мг (0,44 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при  $45^\circ\text{C}$  в течение 3 часов. По истечении этого времени растворитель испаряли, остаток растворяли в ДХМ и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент:  $\text{EtOAc}:\text{MeOH}=10:1$ ) привела к получению целевого продукта. Выход: 28,1 мг (16,1%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 393,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 5

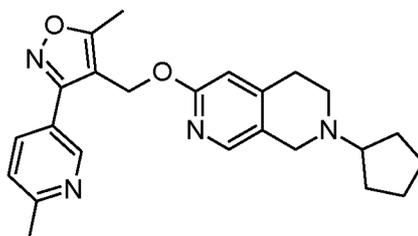
#### 2-(циклобутилметил)-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



15 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 4, при использовании коммерчески доступного циклобутанкарбальдегида. МС (ИЭР)  $m/z$ : 405,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### Пример 6

#### 2-циклопентил-6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

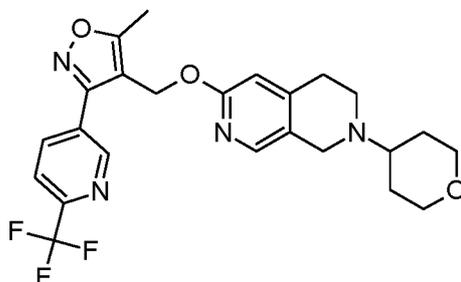


20

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 4, при использовании коммерчески доступного циклопентанона. МС (ИЭР)  $m/z$ : 405,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 7

6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

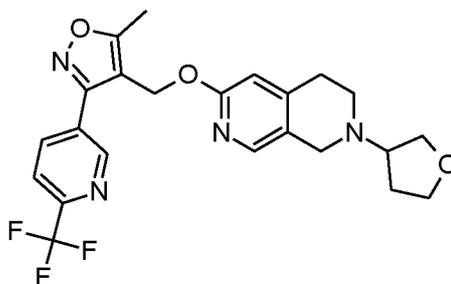


5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 4, при использовании соли трифторуксусной кислоты и 6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 2) и коммерчески доступного тетрагидропиран-4-она. МС (ИЭР)  $m/z$ : 475,2  $[M+H]^+$ .

10

Пример 8

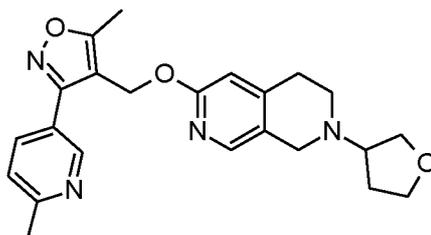
6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 4, при использовании соли трифторуксусной кислоты и 6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 2) и коммерчески доступного 3-оксотетрагидрофурана. МС (ИЭР)  $m/z$ : 461,2  $[M+H]^+$ .

Пример 9

20            6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

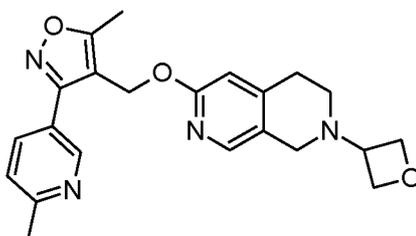


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 4, при использовании коммерчески доступного 3-оксотетрагидрофурана. МС (ИЭР)  $m/z$ : 407,2  $[M+H]^+$ .

5

Пример 10

6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

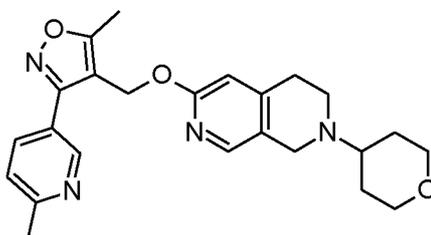


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 4, при использовании коммерчески доступного 3-оксетанона. МС (ИЭР)  $m/z$ : 393,2  $[M+H]^+$ .

10

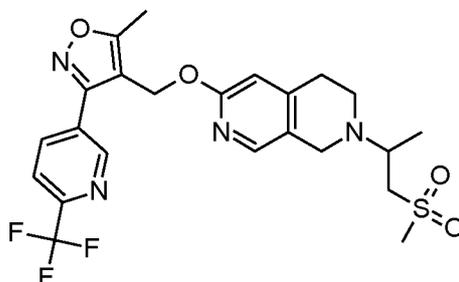
Пример 11

6-{[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



15

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 4, при использовании коммерчески доступного 4-оксотетрагидропирана. МС (ИЭР)  $m/z$ : 421,2  $[M+H]^+$ .

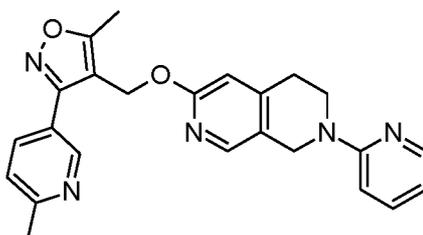
Пример 122-(1-метансульфонилпропан-2-ил)-6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

5 183,6 мг (0,36 ммоль) соли трифторуксусной кислоты и 6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 2) добавляли к насыщенному раствору  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и испаряли в вакууме. Полученное основание добавляли в

10 перемешиваемый раствор 49 мг (0,36 ммоль) метансульфонилацетона в 1 мл метанола и 1 мл 2,2,2-трифторэтанола при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 часа. С помощью шприца добавляли 84 мг (0,72 ммоль) триэтилкремния, а затем 57 мг (0,26 ммоль) хлорида индия (III) (Lee с соавт., *J. Org. Chem.* 2008, 73, 22, 8829–8837). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при

15 комнатной температуре, и протекание реакции отслеживали способом ТСХ. По завершении реакции смесь гасили 1 мл насыщенного раствора  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Смесь экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенный органический слой промывали солевым раствором и окончательно сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Неочищенный продукт очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент:

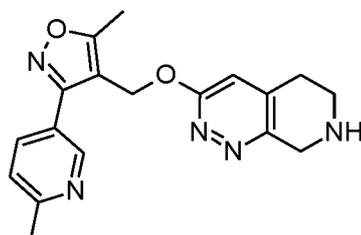
20 циклогексан: $\text{EtOAc}$ =1:1). Выход: 21 мг (11%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 511,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Пример 136-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(пиридин-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

283 мг (0,63 ммоль) соли трифторуксусной кислоты и 6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 1) растворяли в 2 мл 2-фторпиридина. Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Остаток очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=10:1). Выход: 50 мг (19,2%). МС (ИЭР) m/z: 414,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 14

#### 2-метил-5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин



10

#### A: трет-бутил-2-метил-5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин-2-карбоксилат

В атмосфере аргона в колбу помещали 660 мг (2,45 ммоль) коммерчески доступного трет-бутил-3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6Н)-карбоксилата, 500 мг (2,45 ммоль) {5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метанола (WO 2018/104419 A1, Hoffmann-La Roche), 1595 мг (4,89 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 98 мг (0,25 ммоль) рацемического 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 55 мг (0,24 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 20 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Степень превращения определяли с помощью ТСХ (применяя в качестве элюента циклогексан:EtOAc=1:1 на пластинке с оксидом кремния). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc=1:1). Выход: 342 мг (32%), белое аморфное твердое вещество. МС (ИЭР) m/z: 438,2 [M+H]<sup>+</sup>.

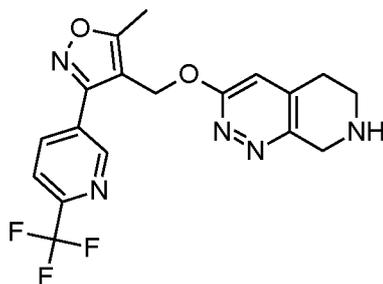
25

B: 2-метил-5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин

342 мг (0,78 ммоль) *трет*-бутил-2-метил-5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридин-2-карбоксилата  
 5 растворяли в 50 мл ДХМ. Затем к этому раствору добавляли 1782 мг (15,63 ммоль) трифторуксусной кислоты, и суспензию перемешивали при к.т. в течение 24 часов. По истечении этого времени смесь испаряли, остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной  
 10 колоночной хроматографией (силикагель, элюент: EtOAc:MeOH=10:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 132 мг (50%), МС (ИЭР) m/z: 338,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 15

5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин



15

A: трет-бутил-5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилат

В атмосфере аргона в колбу помещали 668 мг (2,48 ммоль) коммерчески доступного *трет*-бутил-3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6H)-карбоксилата, 639 мг (2,48 ммоль) 5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метанола (WO 2018/104419 A1, Hoffmann-La Roche), 1614 мг (4,95 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 99 мг (0,25 ммоль) рацемического 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 56 мг (0,25 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 20 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Степень превращения определяли с  
 20 помощью ТСХ (применяя в качестве элюента циклогексан:EtOAc=1:1 на пластинке с оксидом кремния). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали

проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc=1:1). Выход: 395 мг (32,5%). МС (ИЭР) m/z: 492,2 [M+H]<sup>+</sup>.

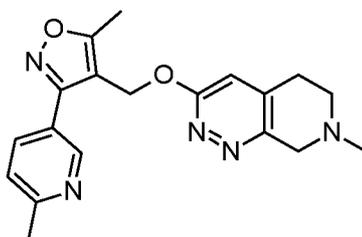
В: 5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин

5 395 мг (0,80 ммоль) *трет*-бутил-5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин-2-карбоксилата растворяли в 20 мл ДХМ. Затем к раствору добавляли 916 мг (8,03 ммоль) трифторуксусной кислоты, и суспензию перемешивали при к.т. в течение 24 часов. По истечении этого времени смесь испаряли, остаток растворяли в ДХМ и  
10 промывали с насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: EtOAc:MeOH=10:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 175 мг (56%), МС (ИЭР) m/z: 392,1 [M+H]<sup>+</sup>.

15

#### Пример 16

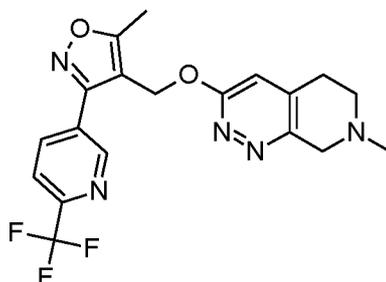
2-метил-5-{5-метил-4-[(7-метил-5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-1,2-оксазол-3-ил}пиридин



К раствору 74 мг (0,22 ммоль) 2-метил-5-[5-метил-4-({5H,6H,7H,8H-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]пиридина (Пример 14) в 5  
20 мл метанола добавляли 27 мг (0,33 ммоль) раствора формальдегида (37% в воде), реакцию смесь подогревали до 50°C, и затем добавляли одной порцией 93 мг (0,44 ммоль) триацетоксиборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов. По истечении этого времени растворитель испаряли,  
25 остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: EtOAc:MeOH=10:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 40 мг (52%), МС (ИЭР) m/z: 352,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 17

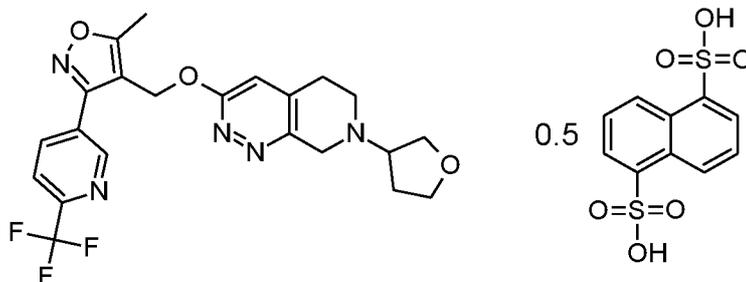
5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридин



- 5 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 16, при использовании 5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Пример 15). МС (ИЭР)  $m/z$ : 406,1  $[M+H]^+$ .

## Пример 18

- 10 Геминападизилат (полусоль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты) 5-[5-метил-4-({7-оксолан-3-ил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил]окси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина



А: Синтез свободного основания

- 15 К раствору 130 мг (0,33 ммоль) 5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина (Пример 15) в 5 мл 2,2,2-трифторэтанола добавляли 29 мг (0,34 ммоль) 3-оксотетрагидрофурана и 13 мг (0,34 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 12 часов. По истечении этого времени
- 20 растворитель испаряли, остаток растворяли в ДХМ и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель,

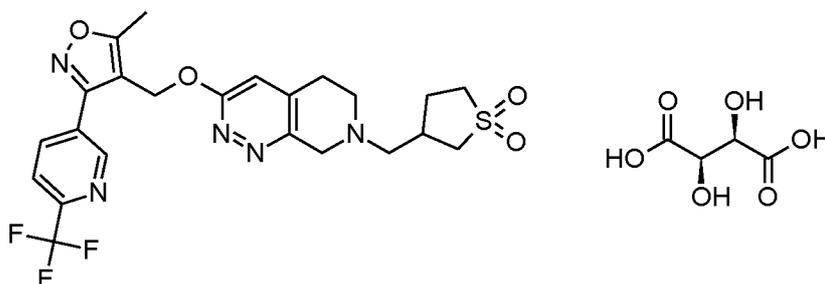
элюент: ДХМ:МеОН=10:1) привела к получению свободного основания в виде масла. Выход: 23 мг (15%), МС (ИЭР) m/z: 462,2 [M+H]<sup>+</sup>.

В: Синтез геминападизилата (полусоли 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты)

- 5 23 мг (0,05 ммоль) 5-[5-метил-4-({[7-(оксолан-3-ил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил]окси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина
- растворяли в 2 мл этанола, добавляли 18 мг (0,05 ммоль) тетрагидрата 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты и перемешивали при 60°C в течение 10 минут, затем оставляли охлаждаться до к.т. Осажденный продукт собирали
- 10 фильтрованием, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 17 мг (56%), МС (ИЭР) m/z: 462,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 10,05-10,50 (br m, 1Н), 9,12 (d, J=1,7 Гц, 1Н), 8,49 (dd, J=8,1, 1,7 Гц, 1Н), 8,10 (br d, J=8,2 Гц, 1Н), 7,21 (br s, 1Н), 4,40-4,85 (br m, 2Н), 4,07-4,34 (br m, 2Н), 3,91-4,06 (br m, 1Н), 3,76-3,89
- 15 (m, 1Н), 3,30-3,74 (br m, 5Н), 3,00-3,18 (br m, 2Н), 2,64 (s, 3Н), 2,12-2,43 (br m, 2Н); сигналы нападизилата (молярное отношение кислота/основание = 1:2): 8,85 (dd, J=8,5, ~1 Гц, 2Н), 7,91 (dd, J=7,0 Гц, 1,1 Гц, 2Н), 7,38 (dd, J=8,5, 7,1 Гц, 2Н).

Пример 19

- Соль винной кислоты (тарtrate) и 3-{[3-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил]метокси)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил]метил}-
- 20 1лямбдаб-тиолан-1,1-диола



А: Синтез свободного основания

- В пробирке для микроволнового реактора 100 мг (0,256 ммоль) 5-[5-метил-4-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-ил]-2-
- 25 (трифторметил)пиридина (Пример 15) растворяли в 3 мл ацетонитрила и затем добавляли 66 мг (0,51 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина и 54,6 мг (0,256 ммоль) 3-

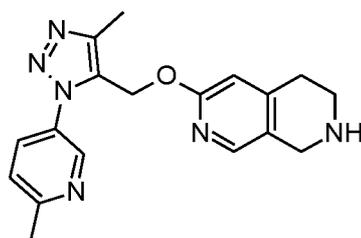
бромметилтетрагидротиофен-1,1-диоксида. Пробирку помещали в реактор для микроволновой обработки и нагревали до 100°C при перемешивании в течение 3 часов. После завершения реакции смесь испаряли и очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:МеОН=10:1), получая 34 мг  
5 продукта в виде масла. Выход: 38 мг (28,4%), МС (ИЭР) m/z: 524,1 [M+H]<sup>+</sup>.

В: Синтез соли винной кислоты (тартрата)

11,2 мг (0,021 ммоль) 3-{{3-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил}метил}-1лямбдаб-тиолан-1,1-диола растворяли в 1 мл этанола, добавляли 3,2 мг (0,021 ммоль) L-(+)-  
10 винной кислоты и перемешивали при 60°C в течение 10 минут, затем оставляли охлаждаться до к.т. Осажденный продукт собирали фильтрованием, промывали холодным этанолом и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 12,5 мг (86,7%), МС (ИЭР) m/z: 524,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 11,40-13,60 (br m, 1H), 9,12 (d, J=1,7 Гц,  
15 1H), 8,46 (dd, J=8,0 Гц, 1,8 Гц, 1H), 8,09 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,14-3,26 (m, 2H), 3,00-3,09 (m, 1H), 2,82 (t, J=5,4 Гц, 2H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,54-2,73 (m, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,20-2,29 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 1H); сигнал тартрата (отношение кислота/основание = 1:1): 4,28 (s, 2H).

Пример 20

20 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



А: трет-бутил-6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат

25 В атмосфере аргона в колбу помещали 504 мг (1,88 ммоль) коммерчески доступного трет-бутил-6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1Н)-карбоксилата, 383 мг (1,88 ммоль) [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточное соединение 3), 1220 мг (3,75 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 74,7 мг

(0,18 ммоль) рацемического 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 42 мг (0,18 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 20 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Степень превращения определяли с помощью ТСХ (применяя в качестве элюента циклогексан:EtOAc=1:1 на пластинке с оксидом кремния).

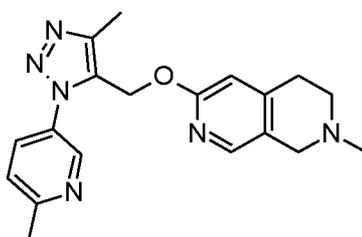
5 Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc, градиент 30-70%). Выход: 287 мг (35%). МС (ИЭР) m/z: 437,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10 В: 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

287 мг (0,65 ммоль) *трет*-бутил-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата растворяли в 12 мл этилацетата. К этому раствору по каплям добавляли 12 мл этилацетата, насыщенного хлороводородом. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали небольшой порцией этилацетата. Полученный гидрохлорид добавляли к насыщенному раствору NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=10:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 78 мг (35%), МС (ИЭР) m/z: 337,2 [M+H]<sup>+</sup>.

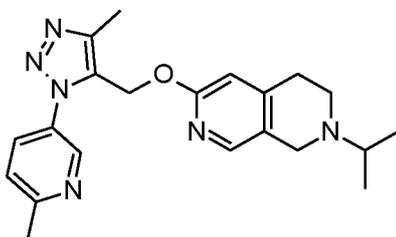
#### Пример 21

2-метил-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



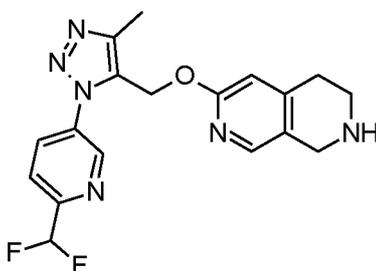
25

Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 16, при использовании 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 20). МС (ИЭР) m/z: 351,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 226-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 20) и коммерчески доступного ацетона. МС (ИЭР)  $m/z$ : 379,2  $[M+H]^+$ .

10

Пример 236-{{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

- 15            А: *трет*-бутил-6-{{1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат

- 20            В атмосфере аргона в колбу помещали 91,3 мг (0,34 ммоль) коммерчески доступного *трет*-бутил-6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата, 81,6 мг (0,34 ммоль) {1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточного соединения 5), 226 мг (0,69 ммоль)  $Cs_2CO_3$ , 13,8 мг (0,034 ммоль) рацемического 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 7,8 мг (0,034 ммоль)  $Pd(OAc)_2$  и 10 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Степень превращения определяли с помощью ТСХ (применяя в качестве элюента циклогексан:EtOAc=1:2 на пластинке с оксидом

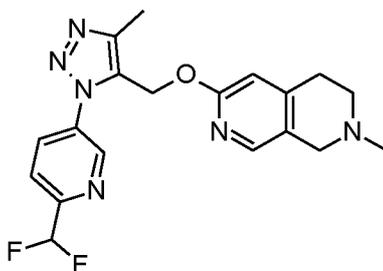
кремния). Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtAc=1:2). Выход: 90 мг (56%). МС (ИЭР)  $m/z$ : 473,2  $[M+H]^+$ .

5 В: 6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

90 мг (0,19 ммоль) *трет*-бутил-6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата растворяли в 10 мл ДХМ. Затем к раствору добавляли 652 мг (5,71 ммоль) трифторуксусной кислоты, и суспензию перемешивали при к.т. в течение 3 часов. По истечении этого времени смесь испаряли, остаток растворяли в ДХМ и промывали насыщенным раствором  $Na_2CO_3$  и водой. Органический слой отделяли, сушили над  $MgSO_4$ , фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=10:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 28,4 мг (40%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 373,2  $[M+H]^+$ .

Пример 24

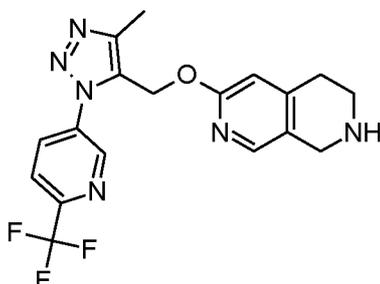
6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



20 Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 16, при использовании 6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 23). МС (ИЭР)  $m/z$ : 387,2  $[M+H]^+$ .

## Пример 25

6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



5      А: трет-бутил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-  
триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат

В атмосфере аргона в колбу помещали 521 мг (1,94 ммоль) коммерчески доступного трет-бутил-6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1H)-карбоксилата, 500 мг (1,94 ммоль) 4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метанола (Промежуточного соединения 4), 1260 мг (3,87 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 77,2 мг (0,194 ммоль) рацемического 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 43,5 мг (0,194 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 30 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Степень превращения определяли с помощью ТСХ (применяя в качестве элюента ДХМ:MeOH=9:1 на пластинке с оксидом кремния).  
10  
15 Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=9:1). Выход: 710 мг (74,8%), аморфное твердое вещество. МС (ИЭР) m/z: 491,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20      В: 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-  
ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

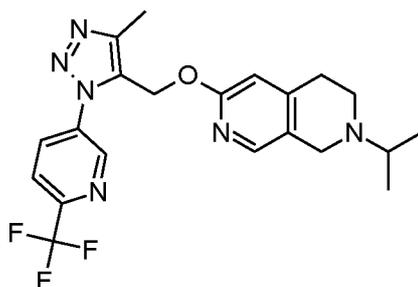
710 мг (1,45 ммоль) трет-бутил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата растворяли в 15 мл ДХМ. Затем к раствору добавляли 3300 мг (29 ммоль) трифторуксусной кислоты, и суспензию перемешивали при к.т. в течение 24 часов. По истечении этого времени смесь испаряли, остаток растворяли в ДХМ и промывали с насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной

колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=9:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 320 мг (56,6%), МС (ИЭР) m/z: 391,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 26

#### 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

5



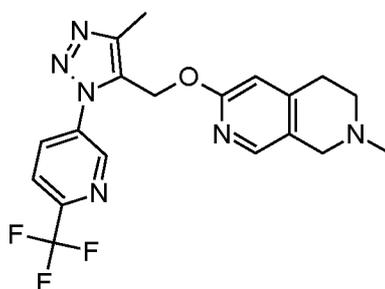
К раствору 160 мг (0,41 ммоль) 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 25) в 5 мл 2,2,2-трифторэтанола добавляли 23,8 мг (0,41 ммоль) ацетона и 15,5 мг (0,41 ммоль) боргидрида натрия. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 12 часов. По истечении этого времени растворитель испаряли, остаток растворяли в ДХМ и промывали водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=9:1) привела к получению указанного в заголовке соединения. Выход: 61 мг (34%), МС (ИЭР) m/z: 433,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

15

#### Пример 27

#### 2-метил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



20

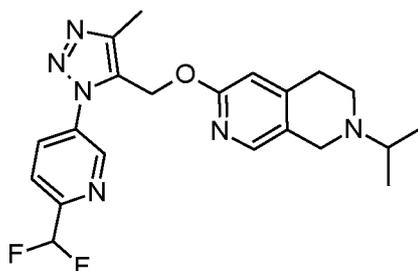
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 16, при использовании 6-({4-метил-1-[6-

(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 25, Этап В). МС (ИЭР) m/z: 405,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 28

6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

5



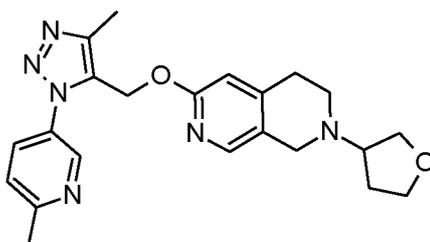
Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 23) и коммерчески доступного ацетона. МС (ИЭР) m/z: 415,2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Пример 29

6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

15

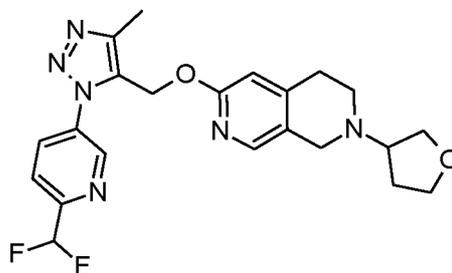


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 20) и коммерчески доступного 3-оксотетрагидрофурана. МС (ИЭР) m/z: 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20

Пример 30

6-({1-[6-(диформетил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

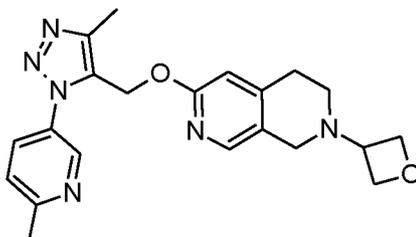


- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-({1-[6-(диформетил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 23) и коммерчески доступного 3-оксотетрагидрофурана. МС (ИЭР)  $m/z$ : 443,2  $[M+H]^+$ .

10

Пример 31

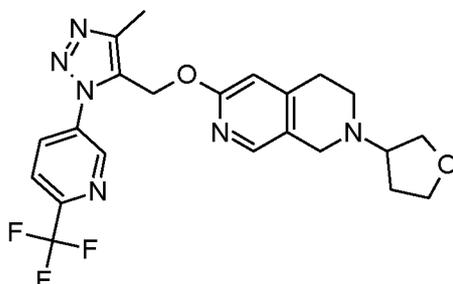
6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 20) и коммерчески доступного 3-оксетанона. МС (ИЭР)  $m/z$ : 393,2  $[M+H]^+$ .

Пример 32

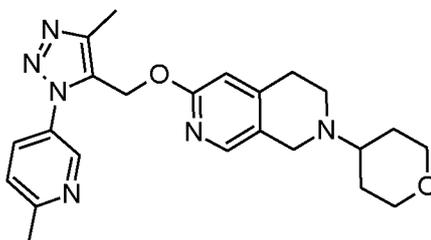
6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



- 5            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 26, при использовании коммерчески доступного 3-оксотетрагидрофурана. МС (ИЭР) m/z: 461,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 33

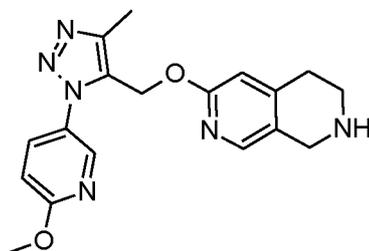
10            6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



- 15            Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-{{4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 20) и коммерчески доступного 4-оксотетрагидропирана. МС (ИЭР) m/z: 421,2 [M+H]<sup>+</sup>.

## Пример 34

6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин



5 A: трет-бутил-6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат

В атмосфере аргона в колбу помещали 300 мг (1,12 ммоль) коммерчески доступного трет-бутил-6-хлор-3,4-дигидро-2,7-нафтиридин-2(1Н)-карбоксилата, 246 мг (1,12 ммоль) [1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточного соединения 6), 727 мг (2,23 ммоль) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 44,5 мг (0,11 ммоль) рацемического 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 25 мг (0,11 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 20 мл безводного толуола. Смесь перемешивали при 100°С в течение 12 часов. Степень превращения определяли с помощью ТСХ (применяя в качестве элюента циклогексан:EtOAc=1:1 на пластинке с оксидом кремния).  
 15 Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc=1:1). Выход: 200 мг (39,5%). МС (ИЭР) m/z: 453,2 [M+H]<sup>+</sup>.

20 B: 6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

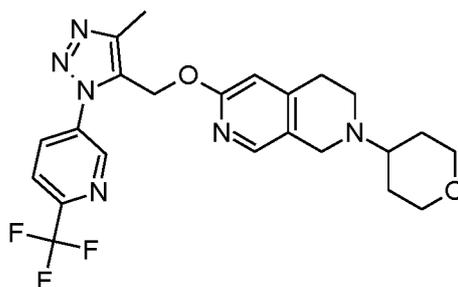
200 мг (0,44 ммоль) трет-бутил-6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилата растворяли в 7 мл этилацетата. К этому раствору добавляли по каплям 7 мл этилацетата, насыщенного хлороводородом. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали и промывали небольшим количеством этилацетата. Полученный гидрохлорид добавляли к насыщенному раствору NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель,

элюент: ДХМ:МеОН=10:1) привела к получению целевого продукта. Выход: 115 мг (74%), МС (ИЭР) m/z: 353,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 35

6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

5

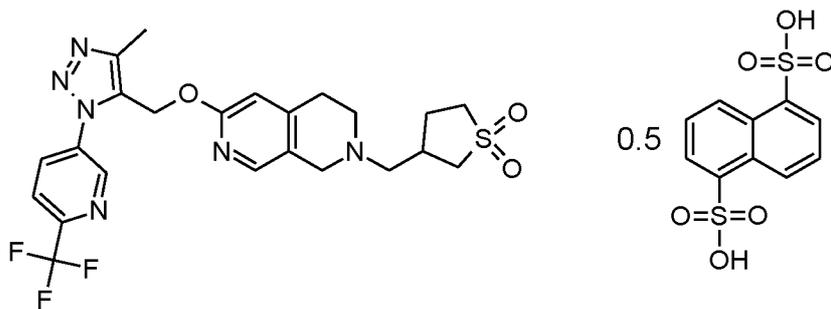


Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 26, при использовании коммерчески доступного 4-оксотетрагидропирана. МС (ИЭР) m/z: 475,3 [M+H]<sup>+</sup>.

10

Пример 36

Геминападизилат 3-{{6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил}метил}-1лямбдаб-тиолан-1,1-диола



15

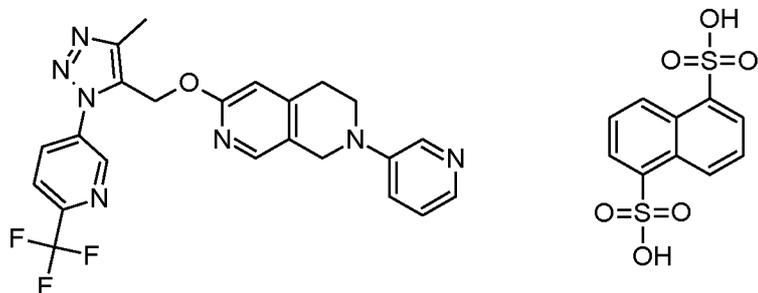
Свободное основание указанного в заголовке соединения было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 19, Этап А, при использовании 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 25). Соль геминападизилат была получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18 на этапе В. МС (ИЭР) m/z: 523,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 9,45-9,70 (br m, 1H), 9,09 (d, J=2,4 Гц, 1H), 8,47 (dd, J=8,3 Гц, 2,2 Гц, 1H), 8,23 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,93-7,99 (br m, 1H), 6,72

20

(br s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,50-4,68 (m, 1H), 4,14-4,29 (br m, 1H), 3,60-3,76 (br m, 1H), 3,21-3,54 (br m, 5H), 3,00-3,12 (m, 3H), 2,84-3,00 (br m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,29-2,40 (br m, 1H), 1,77-1,91 (br m, 1H); сигналы нападизилата (молярное отношение кислота/основание = 1:2): 8,85 (dd, J=8,5, ~1 Гц, 2H), 7,91 (dd, J=7,0 Гц, 1,1 Гц, 2H), 7,39 (dd, J=8,5, 7,1 Гц, 2H).

### Пример 37

Нападизилат (соль 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты) 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина



10

#### А: Синтез свободного основания

В пробирку для микроволнового реактора в атмосфере аргона помещают 239 мг (0,612 ммоль) 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 25), 117 мг (0,741 ммоль) 3-бромпиридина, 141 мг (1,26 ммоль) *трет*-бутилата калия, 38 мг (0,061 ммоль) 2,2-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталина, 13,7 мг (0,061 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 5 мл безводного толуола. Пробирку помещали в реактор для микроволновой обработки и нагревали до 120°C при перемешивании в течение 1 часа. После завершения реакции смесь испаряли и очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=10:1), получая 19 мг продукта в виде масла. Выход: 19 мг (6,6%), МС (ИЭР) m/z: 468,2 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

#### В: Синтез нападизилата

19 мг (0,041 ммоль) 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина растворяли в 2 мл метанола, добавляли 14,7 мг (0,041 ммоль) тетрагидрата 1,5-нафталиндисульфоновой кислоты и перемешивали при 60°C в течение 10 минут, затем оставляли охлаждаться до к.т. Осажденный продукт собирали

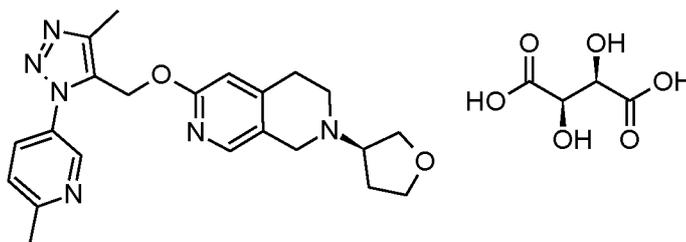
25

фильтрованием, промывали холодным метанолом и сушили в вакууме, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Выход: 11 мг (36%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 468,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  (м.д.): 9,09 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,46 (dd,  $J=8,4$  Гц, 2,2 Гц, 1H), 8,43 (d,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,21 (d,  $J=8,4$  Гц, 1H), 8,17 (d,  $J=5,3$  Гц, 1H), 8,06 (dd,  $J=8,8$  Гц, 2,7 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (dd,  $J=8,9$  Гц, 5,4 Гц, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,65 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,92 (t,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,43 (s, 3H); сигналы нападизилата (молярное отношение кислота/основание = 1:1): 8,86 (dd,  $J=8,5$  Гц,  $\sim 1$  Гц, 2H), 7,92 (dd,  $J=7,0$  Гц, 1,1 Гц, 2H), 7,40 (dd,  $J=8,5$  Гц, 7,1 Гц, 2H).

10

Пример 38

Соль винной кислоты 6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-2-[(3S)-оксолан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина или его энантиомера



15

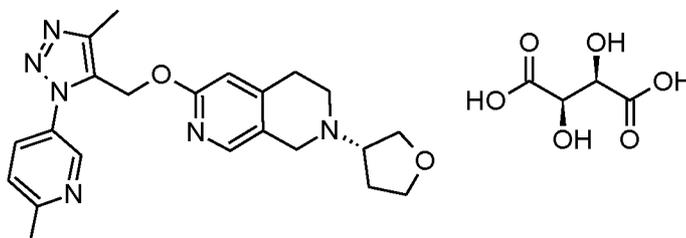
Разделение энантиомеров рацемического 6-{[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 29) хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонок: Lux i-Amylose-1, 5 мкм, 150×21,2 мм) привело к получению энантиомерно чистого соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭР)

20

$m/z$ : 407,2  $[M+H]^+$ . Соль винной кислоты получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 19 на этапе В. МС (ИЭР)  $m/z$ : 407,2  $[M+H]^+$ .

Пример 39

Соль винной кислоты 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[(3R)-оксолан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина или его энантиомера



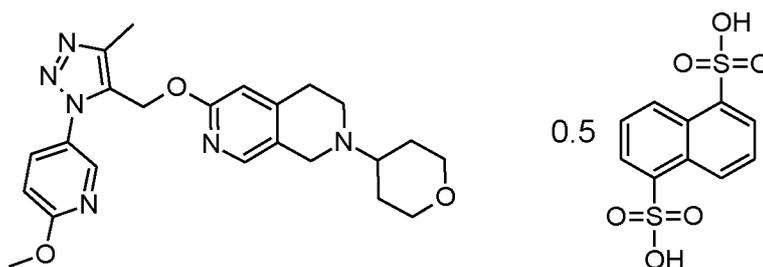
5

Разделение энантиомеров рацемического 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 29) хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографией (колонок: Lux i-Amylose-1, 5 мкм, 150×21,2 мм) привела к  
10 получению энантиомерно чистого соединения, указанного в заголовке. МС (ИЭР) m/z: 407,2 [M+H]<sup>+</sup>. Соль винной кислоты получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 19 на этапе В. МС (ИЭР) m/z: 407,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 40

Соль геминападизилат 6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина

15

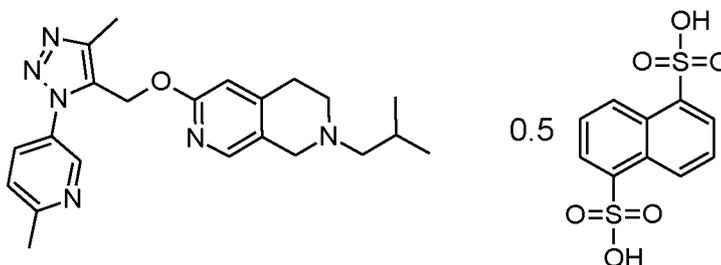


Свободное основание указанного в заголовке соединения было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-  
20 тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 34) и коммерчески доступного 4-оксотетрагидропирана. МС (ИЭР) m/z: 437,2 [M+H]<sup>+</sup>. Соль геминападизилат была получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18 на этапе В. МС (ИЭР) m/z: 437,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 800 МГц) δ (м.д.): 9,70-9,77 (br m, 1H), 8,41 (d, J=2,8 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,97 (dd, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,8 Гц, 1H),

6,74 (s, 1H), 5,35-5,41 (AB d, J=13,5 Гц, 2H), 4,52 (d, J=14,6, 1H), 4,31 (dd, J=15,0, 8,3 Гц, 1H), 3,98 (br d, J=11,1 Гц, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,70-3,74 (m, 1H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,26-3,35 (m, 3H), 3,01-3,10 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,04 (br d, J=12,0 Гц, 1H), 1,99 (br d, J=12,2 Гц, 1H), 1,63-1,73 (m, 2H); сигналы нападизилата (молярное отношение кислота/основание = 1:2): 8,85 (dd, J=8,4, 1,0 Гц, 2H), 7,91 (dd, J=7,0, 1,0 Гц, 2H), 7,38 (dd, J=8,4, 7,0 Гц, 2H).

### Пример 41

#### Соль геминападизилат 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(2-метилпропил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина



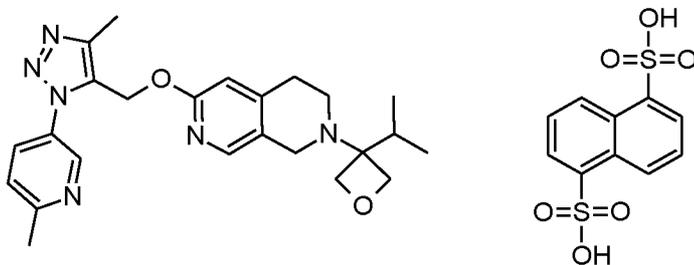
10

Свободное основание указанного в заголовке соединения было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 20) и коммерчески доступного изобутиральдегида. МС (ИЭР) m/z: 393,3 [M+H]<sup>+</sup>. Соль геминападизилат была получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18 на этапе В. МС (ИЭР) m/z: 393,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ (м.д.): 9,22-9,40 (br m, 1H), 8,67 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,98 (dd, J=8,3, 2,6 Гц, 1H), 7,52 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,56 (br d, J=14,43 Гц, 1H), 4,19 (dd, J=15,1, 7,7 Гц, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,22-3,36 (m, 1H), 2,97-3,15 (m, 4H), 2,58 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,15 (разд., J=6,7, 1H), 0,98 (t, J=6,1 Гц, 6H); сигналы нападизилата (молярное отношение кислота/основание = 1:2): 8,85 (dd, J=8,4, 1,2 Гц, 2H), 7,91 (dd, J=7,0, 1,2 Гц, 2H), 7,38 (dd, J=8,4, 7,0 Гц, 2H).

20

## Пример 42

Соль нападизилат 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[3-(пропан-2-ил)оксетан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина



- 5            А: 2-[3-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)оксетан-3-ил]-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

К раствору 1030 мг (3,06 ммоль) 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина (Пример 20) в 30  
 10 мл ДХМ добавляли 243 мг (3,37 ммоль) 3-оксетанона и 383 мг (3,21 ммоль) 1H-бензотриазола. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 часов. По истечении этого времени растворитель испаряли досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 1540 мг (98,7%), МС (ИЭР) m/z: 510,2 [M+H]<sup>+</sup>.

- 15            В: 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[3-(пропан-2-ил)оксетан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин

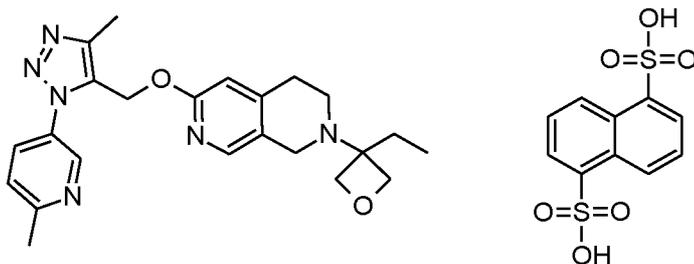
В атмосфере аргона раствор 520 мг (1,02 ммоль) 2-[3-(1H-1,2,3-бензотриазол-1-ил)оксетан-3-ил]-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина в 10 мл ТГФ  
 20 одной порцией добавляли в раствор 593 мг (4,08 ммоль) комплекса изопропилмагнийхлорида-хлорида лития. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 минут. После завершения реакции смесь гасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной  
 25 хроматографией (силикагель, элюент: гексан:EtOAc:2%Et<sub>3</sub>N, градиент 30-60%) привела к получению соединения, указанного в заголовке. Выход: 177 мг (40%), МС (ИЭР) m/z: 435,2 [M+H]<sup>+</sup>.

С: нападизилат 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[3-(пропан-2-ил)оксетан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина

Соль нападизилат была получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 36 на этапе В. МС (ИЭР)  $m/z$ : 435,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м.д.): 9,60-10,50 (br m, 1H), 8,71 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,04 (dd,  $J=8,3$  Гц, 2,4 Гц, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,57 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,69 (AB d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,66 (AB d,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,35-4,61 (br m, 2H), 3,44-3,83 (br m, 2H), 3,04-3,17 (br m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,34-2,44 (m, 1H), 1,13 (d,  $J=6,7$  Гц, 6H); сигналы нападизилата (молярное отношение кислота/основание = 1:1): 8,85 (br d,  $J=8,6$  Гц, 2H), 7,91 (d,  $J=7,0$  Гц, 2H), 7,40 (dd,  $J=8,4$  Гц, 7,3 Гц, 2H).

Пример 43

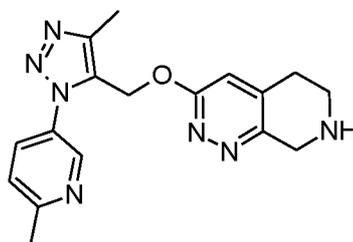
Соль нападизилат 2-(3-этилокетан-3-ил)-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 42, при использовании на этапе В раствора этилмагнийбромида. МС (ИЭР)  $m/z$ : 421,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м.д.): 10,54-10,96 (br m, 1H), 8,70 (d,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,02 (dd,  $J=8,3$  Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,56 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,80 (br d, 2H), 4,57 (d,  $J=8,1$  Гц, 2H), 4,24-4,44 (br m, 2H), 3,26-3,52 (br m, 2H), 3,02-3,18 (br m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,78-1,96 (br m, 2H), 1,23 (t,  $J=7,3$  Гц, 3H); сигналы нападизилата (молярное отношение кислота/основание = 1:1): 8,85 (br d,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,91 (dd,  $J=7,0$  Гц, 0,9 Гц, 2H), 7,39 (dd,  $J=8,5$  Гц, 7,1 Гц, 2H).

## Пример 44

2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пиридин



5 А: трет-бутил-2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пиридин-2-карбоксилат

В пробирку для микроволнового реактора в атмосфере аргона помещали 135 мг (0,50 ммоль) коммерчески доступного трет-бутил-3-хлор-5,8-дигидропиридо[3,4-с]пиридазин-7(6Н)-карбоксилата, 102 мг (0,50 ммоль) [4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метанола (Промежуточного соединения 3), 112 мг (1,00 ммоль) трет-бутилата калия, 20 мг (0,05 ммоль) рацемического 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,11-бинафтила, 11,2 мг (0,05 ммоль) Pd(OAc)<sub>2</sub> и 10 мл безводного толуола. Пробирку помещали в реактор для микроволновой обработки и нагревали до 120°C при перемешивании в течение 3 часов. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита, промывали ацетоном, сушили безводным сульфатом натрия и испаряли. Остаток очищали проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc=1:1). Выход: 57 мг (26%). МС (ИЭР) m/z: 438,2 [M+H]<sup>+</sup>.

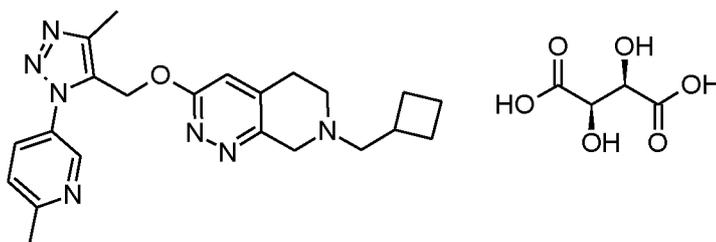
20 В: 2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пиридин

138 мг (0,31 ммоль) трет-бутил-2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пиридин-2-карбоксилата растворяли в 10 мл ДХМ. Затем к раствору добавляли 360 мг (3,16 ммоль) трифторуксусной кислоты, и суспензию перемешивали при к.т. в течение 48 часов. По истечении этого времени смесь испаряли, остаток растворяли в ДХМ и промывали с насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и водой. Органический слой отделяли, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и испаряли в вакууме. Очистка остатка проточной колоночной хроматографией (силикагель, элюент: ДХМ:MeOH=10:1)

привела к получению целевого продукта. Выход: 77 мг (72%), МС (ИЭР)  $m/z$ : 338,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 45

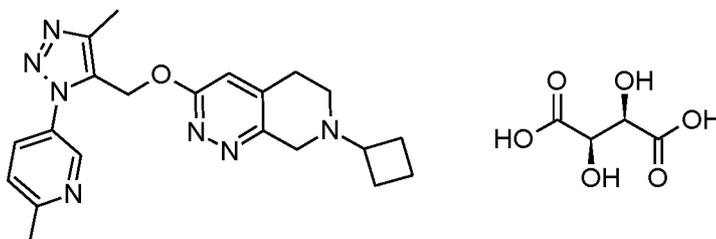
5 Соль винной кислоты и 5-[5-({7-(циклобутилметил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-2-метилпиридина



Свободное основание указанного в заголовке соединения было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси)метил]-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пиридина (Пример 44) и коммерчески доступного циклобутанкарбоксальдегида. МС (ИЭР)  $m/z$ : 406,3 [M+H]<sup>+</sup>. Соль винной кислоты (тарtrat) была получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 19 на этапе В. МС (ИЭР)  $m/z$ : 406,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ (м.д.): 8,67 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,97 (dd, J=8,3 Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J=8,3 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,8 Гц, 2H), 2,64 (t, J=5,9 Гц, 2H), 2,55-2,62 (m, 1H), 2,57 (d, J=7,0 Гц, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,00-2,08 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H); сигнал тарtrата (отношение кислота/основание = 1:1): 4,28 (s, 2H).

#### Пример 46

20 Соль винной кислоты и 5-{5-[({7-циклобутил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил}-2-метилпиридина



Свободное основание указанного в заголовке соединения было получено в соответствии с процедурой, описанной в Примере 18, Этап А, при использовании 2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси)метил]-1Н-1,2,3-

триазол-1-ил]пиридина (Пример 44) и коммерчески доступного циклобутанона. МС (ИЭР)  $m/z$ : 392,2  $[M+H]^+$ . Соль винной кислоты (тарترات) была получена в соответствии с процедурой, описанной в Примере 19 на этапе В. МС (ИЭР)  $m/z$ : 392,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  (м.д.): 8,67 (d,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,98 (dd,  $J=8,3$  Гц, 2,6 Гц, 1H), 7,50 (d,  $J=8,3$  Гц, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,95 (qui,  $J=7,6$  Гц, 1H), 2,81 (br t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,52 (br t,  $J=5,8$  Гц, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,03-2,11 (m, 2H), 1,82-1,91 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H); сигнал тартрата (отношение кислота/основание = 1:1): 4,28 (s, 2H).

### Примеры фармацевтических препаратов

10 Ниже приведены примеры препаратов, которые иллюстрируют репрезентативные фармацевтические композиции согласно изобретению. Однако настоящее изобретение не ограничено приведенными ниже примерами фармацевтических композиций.

#### А) Твердые лекарственные формы для перорального введения

##### 15 I. Таблетки

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 90%
Наполнитель	1 – 99,9%
Связующее вещество	0 – 20%
Дезинтегрирующий агент	0 – 20%
Скользящее вещество	0 – 10%
Другое специальное вспомогательное вещество (вещества)	0 – 50%

##### II. Пленки, диспергируемые в полости рта

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 90%
Пленкообразующий агент	1 – 99,9%
Пластификатор	0 – 40%
Другое специальное вспомогательное вещество (вещества)	0 – 50%

#### В) Жидкие лекарственные формы для перорального введения

##### III. Суспензии для перорального введения

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Жидкий носитель	10 – 99,9%
Смачивающий агент	0 – 50%

Загуститель	0 – 50%
Буферный агент	q.s.*
Регулятор осмотического давления	0 – 50%
Консерванты	q.s.

\*q.s. (quantum satis) – в достаточном количестве

#### IV. Сиропы

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Подсластитель	1 – 20%
Вкусоароматические вещества	0 – 10%

#### C) Лекарственные формы для парентерального введения

##### V. Внутривенные инъекции

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Сорастворитель	0 – 99,9%
Регулятор осмотического давления	0 – 50%
Буферный агент	q.s.

#### 5 D) Другие лекарственные формы

##### VI. Суппозитории

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Основа суппозитория	1 – 99,9%
Поверхностно-активные агенты	0 – 20%
Скользящие вещества	0 – 20%
Консерванты	q.s.

##### VII. Глазные капли

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Вода	0 – 99,9%
Растворитель	0 – 99,9%
Регулятор осмотического давления	0 – 20%
Усилитель вязкости	0 – 20%
Буферный агент	q.s.

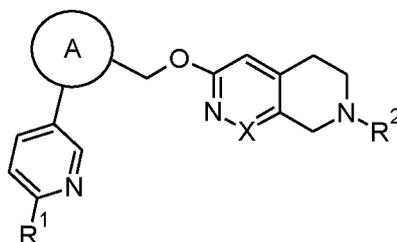
Консерванты q.s.

VIII. Капли или спрей для введения в носовую полость

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Вода	0 – 99,9%
Растворитель	0 – 99,9%
Регулятор осмотического давления	0 – 20%
Усилитель вязкости	0 – 20%
Сорастворитель	q.s.
Буферный агент	q.s.
Консерванты	q.s.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (I):



(I),

5 где

A представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой алкильную, алкоксильную или галогеналкильную группу;

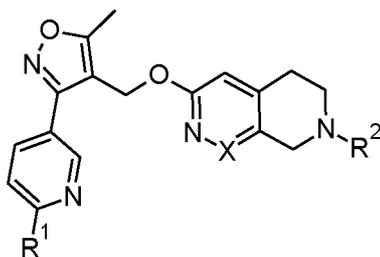
R<sup>2</sup> представляет собой водород; алкильную группу, необязательно замещенную  
10 -S(O)<sub>2</sub>-алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкильную группу;  
гетероциклическую группу, необязательно замещенную алкилом; или  
гетероарильную группу;

X представляет собой CH или N,

и/или к их солям и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их  
15 рацематам или их диастереомерам и/или их биологически активным метаболитам  
или их пролекарствам или их сольватам или их гидратам и/или их полиморфным  
формам.

2. Соединение по пункту 1

2



(I-a),

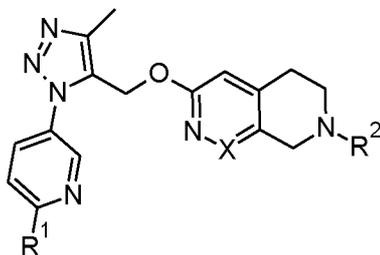
где

R<sup>1</sup> представляет собой алкильную, алкоксильную или галогеналкильную группу;

- 5 R<sup>2</sup> представляет собой водород; алкильную группу, необязательно замещенную -S(O)<sub>2</sub>-алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкильную группу; гетероциклическую группу, необязательно замещенную алкилом; или гетероарильную группу;

X представляет собой CH или N.

- 10 3. Соединение по пункту 1



(I-b),

где

R<sup>1</sup> представляет собой алкильную, алкоксильную или галогеналкильную группу;

- 15 R<sup>2</sup> представляет собой водород; алкильную группу, необязательно замещенную -S(O)<sub>2</sub>-алкилом, циклоалкилом или гетероциклом; циклоалкильную группу; гетероциклическую группу, необязательно замещенную алкилом; или гетероарильную группу;

X представляет собой CH или N.

- 20 4. Соединение по любому из пунктов 1-3, где:

$R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{1-6}$ -алкокси или галоген- $C_{1-6}$ -алкильную группу;

$R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-6}$ -алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2-C_{1-6}$ -алкилом,  $C_{3-7}$ -циклоалкилом или одновалентной насыщенной или частично ненасыщенной моноциклической, бициклической, конденсированной, соединенной мостиком или спироциклической системой циклов, содержащей от 3 до 10 атомов цикла, включающих 1, 2, 3 или 4 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;  $C_{3-7}$ -циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую, конденсированную, соединенную мостиком или спироциклическую систему циклов, содержащую от 3 до 10 атомов цикла, включающих 1, 2, 3 или 4 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, необязательно замещенную  $C_{1-6}$ -алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моно- или бициклическую систему циклов, содержащую от 5 до 10 атомов цикла, включающих 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;

X представляет собой CH или N.

5. Соединение по любому из пунктов 1-4, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-4}$ -алкил,  $C_{1-4}$ -алкокси или галоген- $C_{1-4}$ -алкильную группу.

6. Соединение по любому из пунктов 1-5, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-2}$ -алкил,  $C_{1-2}$ -алкокси или галоген- $C_{1-2}$ -алкильную группу.

7. Соединение по любому из пунктов 1-6, где  $R^2$  представляет собой водород;  $C_{1-4}$ -алкильную группу, необязательно замещенную  $-S(O)_2-C_{1-4}$ -алкилом,  $C_{4-6}$ -циклоалкилом или одновалентной насыщенной моноциклической группой, содержащей от 3 до 7 атомов цикла, включающих 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода;  $C_{4-6}$ -циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающих 1 или 2 гетероатома цикла, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, необязательно замещенную  $C_{1-4}$ -алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему циклов, содержащую от 5 до 6 атомов цикла,

включающих 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

8. Соединение по любому из пунктов 1-7, где R<sup>2</sup> представляет собой водород; C<sub>1-4</sub>алкильную группу, необязательно замещенную -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>алкилом, C<sub>4-6</sub>циклоалкилом или одновалентной насыщенной моноциклической группой, содержащей от 3 до 7 атомов цикла, включающих один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода; C<sub>4-6</sub>циклоалкильную группу; одновалентную насыщенную моноциклическую группу, содержащую от 3 до 7 атомов цикла, включающих один гетероатом цикла, выбранный из O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода, необязательно замещенную C<sub>1-4</sub>алкилом; или одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моноциклическую систему циклов, содержащую 6 атомов цикла, включающих 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода.

9. Соединение по любому из пунктов 1-8, где R<sup>2</sup> представляет собой водород.

10. Соединение по любому из пунктов 1-9, где X представляет собой СН.

11. Соединение по любому из пунктов 1-9, где X представляет собой N.

12. Соединение по любому из пунктов 1-11, выбранное из группы, состоящей из:

6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-метил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-циклобутил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-(циклобутилметил)-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

- 2-циклопентил-6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-2-(оксан-4-  
ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 5 6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-2-(оксолан-  
3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксолан-3-ил)-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 10 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксетан-3-ил)-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(оксан-4-ил)-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 2-(1-метансульфонилпропан-2-ил)-6-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-  
1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 15 6-{{5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-2-(пиридин-2-ил)-  
1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,
- 2-метил-5-[5-метил-4-{{5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-  
оксазол-3-ил]пиридина,
- 5-[5-метил-4-{{5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-  
ил]-2-(трифторметил)пиридина,
- 20 2-метил-5-{{5-метил-4-[[7-метил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-  
ил]окси}метил]-1,2-оксазол-3-ил}пиридина,
- 5-[5-метил-4-{{5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1,2-оксазол-3-  
ил]-2-(трифторметил)пиридина,
- 25 5-[5-метил-4-{{[7-(оксолан-3-ил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-  
ил]окси}метил]-1,2-оксазол-3-ил]-2-(трифторметил)пиридина,
- 3-{{3-{{5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-  
5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-7-ил}метил}-1лямбдаб-тиолан-1,1-диола,

6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-метил-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

5 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-метил-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

10 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

15 2-метил-6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пропан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

20 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-({1-[6-(дифторметил)пиридин-3-ил]-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксетан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

25 6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксолан-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

5 3-[[6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-ил]метил]-1лямбда6-тиолан-1,1-диона,

6-({4-метил-1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси)-2-(пиридин-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

10 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[(3S)-оксолан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[(3R)-оксолан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(оксан-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

15 6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-(2-метилпропил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-2-[3-(пропан-2-ил)оксетан-3-ил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

20 2-(3-этилоксетан-3-ил)-6-[[4-метил-1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридина,

2-метил-5-[4-метил-5-({5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-илокси}метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]пиридина,

5-[5-({7-(циклобутилметил)-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-2-метилпиридина и

25 5-[5-({7-циклобутил-5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,4-с]пиридазин-3-ил}окси)метил]-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-1-ил]-2-метилпиридина,

и/или их солей, и/или их стереоизомеров, и/или их энантиомеров, и/или их рацематов, или их диастереомеров, и/или их биологически активных метаболитов,

или их пролекарств, или их сольватов, или их гидратов и/или их полиморфных форм.

13. Соединение по любому из пунктов 1-12 для применения в качестве медикамента.

5 14. Соединение по любому из пунктов 1-12 для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

10 15. Соединение по пункту 14 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративного нарушения, нейрокогнитивного нарушения, шизофрении, аффективного расстройства, болевого расстройства, нарушения, связанного с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного расстройства и другого заболевания.

15 16. Соединение по пункту 15, для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

20 17. Соединение по любому из пунктов 1-12 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами для применения в лечении или профилактике заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

25 18. Применение соединения по любому из пунктов 1-12 для изготовления медикамента, предназначенного для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

30 19. Применение по пункту 18, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративного нарушения, нейрокогнитивного нарушения, шизофрении, аффективного расстройства, болевого расстройства, нарушения,

связанного с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного расстройства и другого заболевания.

20. Применение по пункту 19, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

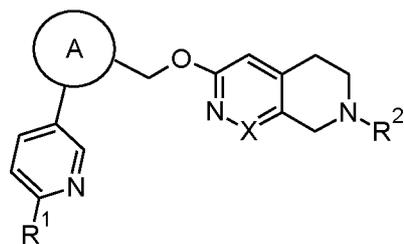
21. Применение соединения по любому из пунктов 1-12 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами для изготовления медикамента для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.

22. Способ лечения или профилактики заболевания, связанного с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-12.

23. Способ по пункту 22, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративного нарушения, нейрокогнитивного нарушения, шизофрении, аффективного расстройства, болевого расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного расстройства и другого заболевания.

24. Способ по пункту 23, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.

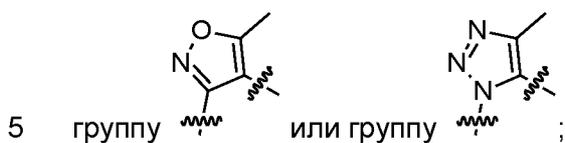
25. Способ лечения или профилактики заболевания, связанного с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, где способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов 1-12 в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.
26. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение по любому из пунктов 1-12 и по меньшей мере одно физиологически или фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
27. Фармацевтическая композиция по пункту 26, отличающаяся тем, что композиция дополнительно включает один или более других активных ингредиентов.
28. Фармацевтическая композиция по пункту 26 или 27 для применения в лечении или профилактике заболевания, связанного с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора.
29. Фармацевтическая композиция по пункту 28 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из нарушения нервно-психического развития, нейродегенеративного нарушения, нейрокогнитивного нарушения, шизофрении, аффективного расстройства, болевого расстройства, расстройства, связанного с употреблением психоактивных веществ, и аддиктивного расстройства и другого заболевания.
30. Фармацевтическая композиция по пункту 29 для применения, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из расстройства аутистического спектра (РАС), синдрома Эйнджелмена, синдрома ломкой X-хромосомы, синдрома Прадера-Вилли, синдрома Ретта, болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, умеренного когнитивного расстройства (MCI), биполярных расстройств, негативных и/или когнитивных симптомов, связанных с шизофренией, эпилепсией, посттравматическим стрессовым расстройством, амиотрофическим латеральным склерозом.
31. Соединение, имеющее формулу (I'')



(I''),

где

A представляет собой

R<sup>1</sup> представляет собой алкильную, алкоксильную или галогеналкильную группу;R<sup>2</sup> представляет собой защитную группу аминогруппы;

X представляет собой CH или N,

при условии, что это соединение не представляет собой

10 *трет*-бутил-6-[[5-метил-3-(6-метилпиридин-3-ил)-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат или

*трет*-бутил-6-({5-метил-3-[6-(трифторметил)пиридин-5-3-ил]-1,2-оксазол-4-ил}метокси)-1,2,3,4-тетрагидро-2,7-нафтиридин-2-карбоксилат.