



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111871** (13) **C2**
(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

<p>(21) Номер заявки: а 2014 07913</p> <p>(22) Дата подання заявки: 21.12.2012</p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 24.06.2016</p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: РА 2011 00990</p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 21.12.2011</p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: DK</p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: 25.09.2014, Бюл.№ 18</p> <p>(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 24.06.2016, Бюл.№ 12</p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2012/076590, 21.12.2012</p>	<p>(72) Винахідник(и): Кехлер Ян (DK), Нільсен Якоб (DK), Пюшл Аск (DK), Кілберн Джон Пол (DK), Ланггор Мортен (DK)</p> <p>(73) Власник(и): Х. ЛУННБЕК А/С, Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (DK)</p> <p>(74) Представник: Войтенко Олександр Петрович, реєстр. №23</p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011150156 A2, 01.12.2011</p>
---	---

(54) ХІНОЛІНОВЕ ПОХІДНЕ ЯК ІНГІБІТОР ФЕРМЕНТУ PDE10A

(57) Реферат:

Винахід стосується хінолінових похідних, вибраних з групи, що складається з 7-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-г]хіноліну, 6-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-[1,3]діоксо[4,5-г]хіноліну, 2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-6-фторхіноліну і 2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-7-фторхіноліну та їх фармацевтично прийнятних солей, які є інгібіторами ферменту PDE10A і як такі застосовуються для лікування нейродегенеративних і психічних розладів.

UA 111871 C2

Галузь винаходу

Даний винахід відноситься до хінолінових похідних, які є інгібіторами ферменту PDE10A і як такі застосовуються для лікування нейродегенеративних і психічних розладів. Зокрема, даний винахід відноситься до сполук, які є високо селективними щодо PDE10 порівняно з іншими підтипами PDE. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом, і до способів лікування розладів з використанням сполук за даним винаходом.

Передумови винаходу

Циклічні нуклеотиди, циклічний аденозинмонофосфат (сAMP) і циклічний гуанозинмонофосфат (сGMP), функціонують як внутріклітинні вторинні месенджери, що регулюють великий ряд процесів в нейронах. Внутріклітинні сAMP і сGMP утворюються аденілат- і гуанілатциклазами, а руйнуються фосфодіестеразами (PDE) циклічних нуклеотидів шляхом гідролізу циклічних нуклеотидів в відповідні їм нуклеотидмонофосфати.

Фосфодіестераза 10A (PDE10A) є фосфодіестеразою з подвійною специфічністю, яка може перетворювати і сAMP на AMP, і сGMP на GMP (Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A спочатку експресується в нейронах в смугастому тілі, прилеглому ядрі і в нюховому бугорці (Kotera, J. et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 1999, 261, 551-557, і Seeger, T.F. et al. Brain Research, 2003, 985, 113-126).

Дослідження показують, що в головному мозку PDE10 експресується на високих рівнях серединними шипіковими нейронами (MSN) хвостатого ядра, прилеглому ядрі і відповідними нейронами нюхового бугорка. MSN експресує два функціональних класи нейронів: клас D₁, що експресує дофамінові рецептори D₁, і клас D₂, що експресує дофамінові рецептори D₂. Клас D₁ нейронів є частиною "прямого" стріарного шляху виходу, який в цілому функціонує з полегшенням поведінкових реакцій. Клас D₂ нейронів є частиною "непрямого" стріарного шляху виходу, який функціонує з пригніченням поведінкових реакцій, які конкурують з реакціями, полегшеними "прямим" шляхом.

Антагонізм дофамінових рецепторів D₂ добре доведений при лікуванні шизофренії. З 1950-х років антагонізм дофамінових рецепторів D₂ є основним в лікуванні психозів, і усі ефективні антипсихотичні лікарські засоби антагонізують рецептори D₂. Дії D₂, імовірно, опосередковуються, перш за все, нейронами в смугастому тілі, прилеглому ядрі і в нюховому бугорці, оскільки ці зони отримують щільні дофамінергічні проєкції і характеризуються сильнішою експресією рецепторів D₂ (Konradi, C. and Heckers, S. Society of Biological Psychiatry, 2001, 50, 729-742).

Оскільки PDE10A в даному контексті характеризується переважним профілем експресії з високою і відносно специфічною експресією в нейронах в смугастому тілі, прилеглому ядрі і в нюховому бугорці, інгібування PDE10A, імовірно, характеризується ефектами, подібними антагонізму рецепторів D₂, і тому має антипсихотичні ефекти.

Тоді як передбачається, що інгібування PDE10A почасти імітує антагонізм рецепторів D₂, очікується, що воно характеризується іншим профілем. Рецептор D₂ містить компоненти передачі сигналу крім сAMP (Neve, K. A. et al. Journal of Receptors and Signal Transduction 2004, 24, 165-205), у зв'язку з чим взаємодія з сAMP шляхом інгібування PDE10A може знижувати ризик екстрапірамідальних побічних ефектів, які помітні при сильному антагонізмі D₂. І навпаки, інгібування PDE10A може мати деякі ефекти, не помітні при антагонізмі рецепторів D₂. Також PDE10A експресується в стріарних нейронах, що експресують рецептори D₁ (Seeger, T. F. et al. Brain Research, 2003, 955, 113-126).

Крім того, оскільки агонізм рецепторів D₁ призводить до стимуляції аденілатциклази і до підвищення в результаті рівнів сAMP, інгібування PDE10A, імовірно, також характеризується ефектами, які імітують агонізм рецепторів D₁.

Нарешті, інгібування PDE10A буде не тільки підвищувати рівні сAMP в клітинах, але також, як передбачається, може підвищувати рівні сGMP, оскільки PDE10A є фосфодіестеразою з подвійною специфічністю. сGMP активує ряд цільових білків в клітинах, подібно сAMP, а також взаємодіє з шляхами передачі сигналу сAMP.

На закінчення, інгібування PDE10A, імовірно, деякою мірою імітує антагонізм рецептора D₂ і, тому, має антипсихотичний ефект, але профіль може відрізнятися від профілю, що спостерігається з класичними антагоністами рецепторів D₂.

Інгібітор PDE10A папаверин, як показано, є активним на декількох антипсихотичних моделях. Папаверин потенціював каталептичний ефект антагоніста рецептора D₂ галоперидолу у щурів, але сам по собі не викликав каталепсії (WO 03/093499). Папаверин знижував гіперактивність у щурів, індуковану PCP, тоді як зниження індукованої амфетаміном гіперактивності було незначним (WO 03/093499). Ці моделі підтверджують, що інгібування

PDE10A володіє класичним антипсихотичним потенціалом, який можна було б припустити з вищенаведених теоретичних міркувань. Крім того, в WO 03/093499 розкривається застосування селективних інгібіторів PDE10 для лікування асоційованих неврологічних і психічних розладів. Більш того, інгібування PDE10A скасовує субхронічні індуковані PCP дефіцити в зрушенні уваги у щурів (Rodefer et al. Eur. J. Neurosci. 2005, 4, 1070-1076). Ця модель підтверджує, що інгібування PDE10A може полегшувати когнітивні дефіцити, що асоціюються з шизофренією.

Тканинний розподіл PDE10A показує, що інгібітори PDE10A можна застосовувати для підвищення рівнів cAMP та/або cGMP в клітинах, які експресують фермент PDE10A, особливо, в нейронах, що містять базальні ганглії, і інгібітори PDE10A за даним винаходом, тому, будуть застосовуватися при лікуванні низки асоційованих нейропсихічних станів, що залучають базальні ганглії, таких як неврологічні і психічні розлади, шизофренія, біполярний розлад, психоз, obsесивно-компульсивний розлад і залежність, і можуть мати перевагу, що полягає у відсутності небажаних побічних ефектів, які асоціюються з наявними на ринку терапевтичними засобами.

Крім того, останні публікації (WO 2005/120514, WO 2005012485, Cantin et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873) підтверджують, що інгібітори PDE10A можуть застосовуватися для лікування ожиріння і інсулінонезалежного цукрового діабету.

Крім того, останні публікації підтверджують, що інгібітори PDE10A можуть застосовуватися для лікування хвороби Хантінгтона (Giampa et al. PLoS One 2010, 5(10), Giampa et al. Neurobiology of Disease (2009), 34(3), 450-456, Hebb et al. Current Opinion in Pharmacology 2007, 7(1), 86-92).

Піролодигідроізохіноліни та їх варіанти розкриваються як інгібітори PDE10 в WO 05/03129 і WO 05/02579. Заміщені піперидинілом хіназоліни і ізохіноліни, які слугують інгібіторами PDE10, розкриваються в WO 05/82883. В WO 06/11040 розкриваються заміщені хіназолінові та ізохінолінові сполуки, які слугують інгібіторами PDE10. В US 20050182079 розкриваються заміщені тетрагідроізохінолінілові похідні хіназоліну і ізохіноліну, які слугують ефективними інгібіторами фосфодіестерази (PDE). Зокрема, US 20050182079 стосується зазначених сполук, які є селективними інгібіторами PDE10. Аналогічним чином, в US 20060019975 розкриваються піперидинові похідні хіназоліну і ізохіноліну, які слугують ефективними інгібіторами фосфодіестерази (PDE). Також US 20060019975 стосується сполук, які є селективними інгібіторами PDE10. В WO 06/028957 розкриваються цінолінові похідні як інгібітори PDE10 для лікування психічних і неврологічних синдромів. В WO 09/152825 розкриваються фенілімідазольні похідні як сполуки, що слугують інгібіторами PDE10.

Однак, ці розкриття не мають відношення до сполук за даним винаходом, які структурно не є спорідненими будь-яким з відомих інгібіторів PDE10 (Kehler, J. et al. Expert Opin. Ther. Patents 2007, 17, 147-158), і які, як було виявлено авторами даного винаходу, є високо активними та селективними інгібіторами ферменту PDE10A.

Даний винахід відноситься до сполук, які є інгібіторами ферменту PDE10A і, таким чином, застосовуються для лікування нейродегенеративних та/або психічних розладів, яке не є ефективним для всіх пацієнтів. Однак зберігається потреба в альтернативних способах лікування.

Суть винаходу

Завдання даного винаходу полягає в забезпеченні сполуками, які є селективними інгібіторами ферменту PDE10A.

Наступне завдання даного винаходу полягає в забезпеченні сполуками, які мають таку активність і які мають покращену розчинність, метаболічну стабільність та/або біодоступність порівняно з відомими з рівня техніки сполуками.

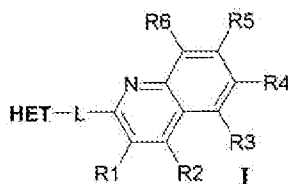
Інше завдання даного винаходу полягає в забезпеченні ефективного лікування, зокрема, тривалого лікування, пацієнтів-людей без виникнення побічних ефектів, як правило, асоційованих з наявними терапевтичними засобами проти неврологічних і психічних розладів.

Наступні завдання даного винаходу стануть зрозумілими під час читання даного опису.

Детальний опис винаходу

Варіанти здійснення даного винаходу

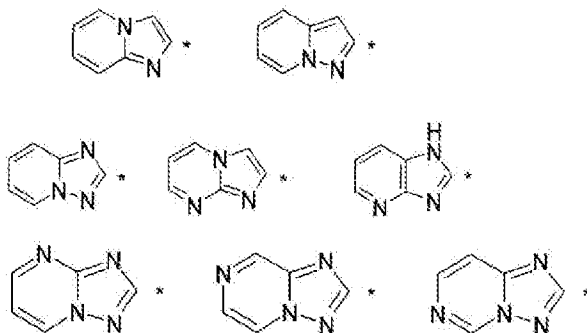
В першому варіанті здійснення (E1) даний винахід відноситься до сполук формули I:



де R1, R2, R3, R4, R5 і R6 окремо обрані з групи, що складається з водню, гідроксилу, ціано, С₁-С₆алкілу; С₁-С₆алкокси, галогену, метилендіокси, диформметилендіокси і етилендіокси;

де -L- являє собою лінкер, обраний з -CH₂-CH₂- і -CH=CH-;

де HET обраний з групи, що складається з



де один або декілька зв'язаних з вуглецем воднів в HET необов'язково можуть бути заміщені не більш ніж трьома замісниками R7, R8 і R9, окремо обраними з С₁-С₆алкілу; галогену; ціано, галоген(С₁-С₆)алкілу; арилу, алкокси та С₁-С₆гідроксіалкілу;

і де * означає точку приєднання,

а також до їх таутомерів і фармацевтично прийнятних солей і їх поліморфних форм.

В варіанті здійснення (E2) варіанта здійснення (E1) один або декілька з R1-R6 обрані з групи, що складається з С₁-С₃алкілу, заміщеного одним або декількома F, і незаміщеного С₁-С₃алкілу.

В варіанті здійснення (E3) варіанта здійснення (E1) або (E2) один або декілька з R1-R6 обрані з групи, що складається з метилу, етилу, пропілу, ізопропілу, монофторметилу, диформметилу і трифторметилу.

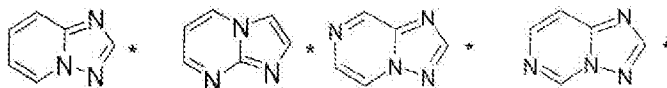
В варіанті здійснення (E4) варіанта здійснення (E1) один або декілька з R1-R6 обрані з групи, що складається з метокси, диформметокси і трифторметокси.

В варіанті здійснення (E5) варіанта здійснення (E1) один або декілька з R1-R6 обрані з групи, що складається з фтору і хлору.

В варіанті здійснення (E6) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E5) -L- являє собою -CH₂-CH₂-.

В варіанті здійснення (E7) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E5) -L- являє собою -CH=CH-.

В варіанті здійснення (E8) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E7) HET обраний з групи, що складається з



де HET необов'язково заміщений одним або декількома з R7-R9, і де * означає точку приєднання.

В варіанті здійснення (E9) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E8) HET заміщений одним замісником R7, обраним з групи, що складається з С₁-С₆алкілу, такого як метил; галогену, такого як хлор або бром; ціано; галоген(С₁-С₆)алкілу, такого як трифторметил; арилу, такого як феніл; і С₁-С₆гідроксіалкілу, такого як CH₂CH₂OH.

В варіанті здійснення (E10) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E8) HET заміщений двома замісниками R7 і R8, окремо обраними з С₁-С₆алкілу, такого як метил; галогену, такого як хлор або бром; ціано; галоген(С₁-С₆)алкілу, такого як трифторметил; арилу, такого як феніл; і С₁-С₆гідроксіалкілу, такого як CH₂CH₂OH.

В варіанті здійснення (E11) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E8) HET заміщений трьома замісниками R7, R8 і R9, окремо обраними з С₁-С₆алкілу, такого як метил; галогену,

такого як хлор або бром; ціано; галоген(C₁-C₆)алкілу, такого як трифторметил; арилу, такого як феніл; і C₁-C₆гідроксіалкілу, такого як CH₂CH₂OH.

В варіанті здійснення (E12) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E8) HET є незаміщеним.

5 В варіанті здійснення (E13) будь-якого з варіантів здійснення (E1), (E9), (E10) і (E11) HET заміщений щонайменше одним C₁-C₆алкілом, таким як метил.

В варіанті здійснення (E14) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E11) HET обраний з групи, що складається з (5,7-диметил-імідазо[1,2-а]піримідин-2-ілу), 5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-ілу), (5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-ілу), (8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ілу) і (5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-ілу).

10 В конкретному варіанті здійснення (E15) варіанта здійснення (E1) сполуку обрано з групи сполук, приведених в таблиці 1.

В варіанті здійснення (E16) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E15) даний винахід відноситься до сполуки формули I або до її фармацевтично прийнятної солі для застосування в якості медичного препарату.

В варіанті здійснення (E17) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E15) даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або наповнювач.

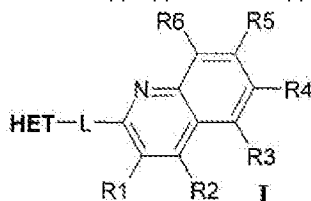
20 В варіанті здійснення (E18) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E15) даний винахід відноситься до застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для отримання медичного препарату для лікування нейродегенеративного або психічного розладу.

Крім того, в варіанті здійснення (E19) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E15) даний винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає від нейродегенеративного розладу, що передбачає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

25 В варіанті здійснення (E20) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E15) даний винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає від психічного розладу, що передбачає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки формули I.

30 В варіанті здійснення (E21) будь-якого з варіантів здійснення (E1) - (E15) даний винахід відноситься до способу лікування суб'єкта, що страждає від наркотичної залежності, такої як алкогольна, амфетамінова, кокаїнова або опіатна залежність.

В варіанті здійсненні (E22) даний винахід відноситься до сполук формули I:



35 де R1-R6 і HET описані в будь-якому з попередніх варіантів здійснення (E1) - (E14), і -L- являє собою лінкер, обраний з -S-CH₂-, -CH₂-S-, i^o-C≡C-.

Визначення замісників

Терміни "галогено" і "галоген", що використовуються в контексті даного винаходу, застосовуються взаємозамінно і відносяться до фтору, хлору, бромю або йоду.

40 Термін "C₁-C₆алкіл" відноситься до насиченого вуглеводню з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю включно. Приклади таких груп включають без обмеження метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил і н-гексил. Вираз "C₁-C₆гідроксіалкіл" відноситься до C₁-C₆алкільної групи, визначеної вище, яка заміщається однією гідроксигрупою. Термін "галоген(C₁-C₆)алкіл" відноситься до C₁-C₆алкільної групи, визначеної вище, яка заміщається не більш ніж трьома атомами галогену, такої як трифторметил.

45 Вираз "C₁-C₆алкокси" відноситься до насиченої алкоксигрупи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що містить від одного до шести атомів вуглецю включно, з відкритою валентністю на кисню. Приклади таких груп включають без обмеження метокси, етокси, н-бутокси, 2-метил-пентокси і н-гексилокси. Алкокси необов'язково може бути заміщений не більш ніж трьома атомами галогену, наприклад, трифторметокси.

50 Термін "C₃-C₈циклоалкіл", як правило, відноситься до циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу, циклогексилу, циклогептилу або циклооктилу. Вираз "C₁-C₆алкіл(C₃-C₈)циклоалкіл" відноситься до C₃-C₈циклоалкілу, визначеного вище, який заміщається C₁-

C₆алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом. Приклади таких груп включають без обмеження циклопропілметил.

5 Термін "гетероциклоалкіл" відноситься до чотири- восьмичленного кільця, що містить атоми вуглецю і до трьох атомів N, O або S, за умови, що чотири- - восьмичленне кільце не містить сусідні атоми O або сусідні атоми S. Відкрита валентність знаходиться або на гетероатомі, або на атомі вуглецю. Приклади таких груп включають без обмеження азетидиніл, оксетаніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл і [1,4]діазепаніл. Термін "гідроксигетероциклоалкіл" відноситься до гетероциклоалкілу, визначеного вище, який заміщається однією гідроксигрупою. Термін " C₁-C₆алкіл-гетероциклоалкіл" відноситься до гетероциклоалкілу, визначеного вище, який заміщається C₁-C₆алкільною групою. Приклади таких груп включають без обмеження тетрагідропіран-4-іл-метил і 2-морфолін-4-іл-етил.

10 Термін "арил" відноситься до фенільного кільця, необов'язково заміщеного галогеном, C₁-C₆алкілом, C₁-C₆алкокси або галоген(C₁-C₆)алкілом, визначеними вище. Приклади таких груп включають без обмеження феніл і 4-хлорфеніл.

15 Термін "C₁-C₆арилалкіл" відноситься до арилу, визначеного вище, який заміщається C₁-C₆алкілом з прямим або розгалуженим ланцюгом. Приклади таких груп включають без обмеження бензил і 4-хлорбензил.

В наступному варіанті здійснення один або декілька атомів водню сполуки формули I були заміщені дейтерієм.

20 Слід зважати, що в контексті даної заявки значення "R1-R6", "від R1 до R6" і "R1, R2, R3, R4, R5 і R6" є однаковими.

Крім того, даний винахід також відноситься до певних варіантів здійснення даного винаходу, які описані нижче.

25 В окремих варіантах здійснення даного винаходу сполука формули I обрана з наступних конкретних сполук, приведених в таблиці 1, в формі вільної основи, одного або декількох їх таутомерів або їх фармацевтично прийнятної солі. В таблиці 1 приводяться сполуки за даним винаходом і відповідні значення IC₅₀, визначені, як описано в розділі "Аналіз інгібування PDE10A". Кожна зі сполук являє собою окремий варіант здійснення даного винаходу.

30 Слід розуміти, що різні аспекти, варіанти здійснення, реалізації і ознаки даного винаходу, згадані в даному документі, можуть бути заявлені окремо або в будь-якому поєднанні, як ілюструється наступними прикладами, що не обмежують.

Таблиця 1: Сполуки за даним винаходом і значення IC₅₀

Сполука	IC ₅₀ (нМ)
2-[(E)-2-(5,7-диметил-імідазо[1,2-a]піримідин-2-іл)-вініл]-хінолін	320
2-[(Z)-2-(5,7-диметил-імідазо[1,2-a]піримідин-2-іл)-вініл]-хінолін	240
2-[2-(5,7-диметил-імідазо[1,2-a]піримідин-2-іл)-етил]-хінолін	310
2-[2-(5,7-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)-етил]-хінолін	72
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-хінолін	19
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-хінолін	7,4
2-[2-(5,7-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піримідин-2-іл)-етил]-6-метокси-хінолін	170
2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-хінолін	12
2-[2-(8-етил-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-6-фтор-хінолін	25
6-фтор-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-хінолін	34
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-хінолін	24
2-[2-(6-фтор-хінолін-2-іл)-етил]-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-8-ол	85
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-4-метил-хінолін	18
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-4-метокси-хінолін	12
4-метокси-2-[2-(5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-хінолін	190
4-метокси-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-хінолін	35
4-метил-2-[2-(5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-хінолін	140
2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-4-метил-хінолін	42
4-хлор-8-фтор-2-[(E)-2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін	270
8-фтор-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піридин-2-іл)-етил]-хінолін	150
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-7-фтор-хінолін	15
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-хінолін	24
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-хінолін	26
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-4-фтор-хінолін	28
2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-хінолін	190
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-7-фтор-4-метокси-хінолін	26
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]тріазоло[1,5-a]піразин-2-іл)-етил]-7-фтор-хінолін-4-ол	500

Сполука	IC50 (нМ)
2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-трифторметил-хінолін	550
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-4-метокси-хінолін	14
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-7-трифторметил-хінолін	240
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-хінолін-4-ол	410
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-5-фтор-хінолін	120
7-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін	52
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідия-2-іл)-етил]-6-ізопропіл-хінолін	61
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-5,7-дифтор-хінолін	110
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-5,6,8-трифтор-хінолін	360
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6,8-дифтор-хінолін	300
6-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-[1,3]діоксо[4,5-g]хінолін	13
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-8-метил-хінолін	2000
2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-7-метил-хінолін	8,8
6-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-2,2-дифтор-[1,3]діоксо[4,5-g]хінолін	520
7-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін-6-карбонітрил	59
7-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-g]хінолін	4
6-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін	42
6-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-8-фтор-хінолін	240
8-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-метил-хінолін	290
5,7-дихлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін	39
2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-трифторметокси-хінолін	2800
2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-трифторметил-хінолін	490
2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-ціано-хінолін	2100
2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-метокси-хінолін	13
Сполука	IC50 (нМ)
2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-5-метокси-хінолін	19

5 В конкретному варіанті здійснення даного винаходу сполуки за даним винаходом мають значення IC₅₀ менше 50 нМ, наприклад, в діапазоні 0,2-20 нМ, зокрема, в діапазоні 0,2-10 нМ, наприклад, в діапазоні 0,2-5 нМ.

Фармацевтично прийнятні солі

Даний винахід також відноситься до солей сполук, як правило, фармацевтично прийнятних солей. Такі солі включають фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі. Кислотно-адитивні солі включають солі неорганічних кислот, а також органічних кислот.

Типові приклади придатних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, фосфорну, сірчану, сульфамінову, азотну кислоти і т.п. Типові приклади придатних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, ітаконову, молочну, метансульфонову, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, оксалінову, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, метансульфонову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, бісметиленсаліцилову, етандисульфонову, глюконову, цитраконову, аспарагінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, п-амінобензойну, глутамінову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофілін-оцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін і т.п. Наступні приклади фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислотно-адитивних солей включають фармацевтично прийнятні солі, приведені в Berge, S.M. et al., J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2, зміст якої тим самим включено в даний документ за допомогою посилання.

Крім того, сполуки за даним винаходом можуть існувати в несольватованій, а також в сольватованій формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т.п. Як правило, сольватовані форми вважаються еквівалентними несольватованим формам для цілей даного винаходу.

Фармацевтичні композиції

Даний винахід, крім того, відноситься до фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач. Даний винахід також відноситься до фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість однієї з конкретних сполук, розкритих в експериментальному розділі в даному документі, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Сполуки за даним винаходом можна вводити окремо або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями, розріджувачами або наповнювачами, або однією або декількома дозами. Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом можна складати з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також будь-якими іншими відомими допоміжними засобами і наповнювачами згідно з традиційними методиками, такими як розкриті в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Фармацевтичні композиції можна спеціально складати для введення будь-яким придатним шляхом, таким як пероральний, ректальний, назальний, легеневий, місцевий (в тому числі букальний і під'язиковий), черезшкірний, інтрацистернальний, інтраперитонеальний, вагінальний і парентеральний (в тому числі підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекральний, внутрішньовенний і внутрішньошкірний) шляхи. Очевидно, що шлях буде залежати від загального стану і віку суб'єкта, що підлягає лікуванню, природи стану, що підлягає лікуванню, і активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді лікарські форми, такі як капсули, таблетки, драже, пігулки, пастилки, порошки і гранули. За необхідності композиції можна отримувати з покриттями, такими як ентросолюбільні покриття, або ж їх можна складати із забезпеченням контрольованого вивільнення активного інгредієнта, такого як сповільнене або пролонговане вивільнення, згідно зі способами, добре відомими в рівні техніки. Рідкі лікарські форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають стерильні водні і неводні ін'єкційні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки, що підлягають відновленню в стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії перед застосуванням. Інші придатні форми введення включають без обмеження супозиторії, аерозолі, мазі, креми, гелі, інгалятори, шкірні пластири та імплантати.

Типові пероральні дозування варіюють від приблизно 0,001 до приблизно 100 мг/кг маси тіла на добу. Типові пероральні дозування також варіюють від приблизно 0,01 до приблизно 50 мг/кг маси тіла на добу. Типові пероральні дозування далі варіюють від приблизно 0,05 до приблизно 10 мг/кг маси тіла на добу. Пероральні дозування зазвичай вводять одним або декількома дозуваннями, як правило, одним - трьома дозуваннями на добу. Точне дозування буде залежати від частоти і способу введення, статі, віку, маси і загального стану суб'єкта, що приймає лікування, природи і тяжкості стану, який підлягає лікуванню, і будь-яких супутніх

захворювань, що підлягають лікуванню, а також інших факторів, очевидних спеціалістам в даній галузі.

Склади також можуть бути представлені в формі одиничного дозування за допомогою способів, відомих спеціалістам в даній галузі. В якості прикладу типова форма одиничного дозування для перорального введення може містити від приблизно 0,01 до приблизно 1000 мг, від приблизно 0,05 до приблизно 500 мг або від приблизно 0,5 мг до приблизно 200 мг.

У випадку парентеральних шляхів, таких як внутрішньовенне, інтратекальне, внутрішньом'язове і подібне введення, типові дози складають приблизно половину дози, що використовується для перорального введення.

Даний винахід також відноситься до способу отримання фармацевтичної композиції, який передбачає змішування терапевтично ефективної кількості сполуки формули I і щонайменше одного фармацевтично прийнятного носія або розріджувача. В варіанті здійснення за даним винаходом сполука, використана в вищезгаданому способі, є однією з конкретних сполук, розкритих в експериментальному розділі в даному документі.

Сполуки за даним винаходом зазвичай використовують як вільну речовину або як її фармацевтично прийнятну сіль. Одним прикладом є кислотно-адитивна сіль сполуки, що характеризується застосовністю вільної основи. Якщо сполука формули I містить вільну основу, то такі солі отримують традиційним способом шляхом обробки розчину або суспензії вільної основи формули I молярним еквівалентом фармацевтично прийнятної кислоти. Вище описані типові приклади придатних органічних і неорганічних кислот.

Для парентерального введення можна використовувати розчини сполук формули I в стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні E або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини повинні бути належно забуферені, якщо необхідно, а рідкий розріджувач спочатку роблять ізотонічним за допомогою достатньої кількості сольового розчину або глюкози. Водні розчини є особливо придатними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного і внутрішньоперитонеального введення. Сполуки формули I можна легко включити в відоме стерильне водне середовище з використанням стандартних методик, відомих спеціалістам в даній галузі.

Придатні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильні водні розчини і різні органічні розчинники. Приклади твердих носіїв включають лактозу, сульфат кальцію, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, агар, пектин, аравійську камедь, стеарат магнію, стеаринову кислоту і нижчі алкілові етери целюлози. Приклади рідких носіїв включають без обмеження сироп, арахісову олію, оливкову олію, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і воду.

Подібним чином, носій або розріджувач може включати будь-які матеріали для сповільненого вивільнення, відомі в рівні техніки, такі як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або змішані з воском. Потім фармацевтичні композиції, утворені шляхом об'єднання сполук формули I з фармацевтично прийнятним носієм, легко вводять рядом лікарських форм, придатних для розкритих шляхів введення. Склади з метою зручності можуть бути представлені в уніфікованій лікарській формі за допомогою відомих в галузі фармацевтики способів.

Придатні для перорального введенняклади за даним винаходом можуть бути представлені в вигляді окремих одиниць, таких як капсули або таблетки, кожна з яких містить попередньо задану кількість активного інгредієнта і необов'язково придатний наповнювач. Крім того, перорально доступніклади можуть мати форму порошку або гранул, розчину або суспензії в водній або неводній рідині або емульсії масло-в-воді або вода-в-маслі.

Якщо для перорального введення використовується твердий носій, то препарат може бути таблетованим, поміщеним в тверду желатинову капсулу в формі порошку або пелети, або ж він може бути в формі пласкої таблетки або пастилки. Кількість твердого носія буде суттєво варіюватися, але знаходиться в діапазоні від приблизно 25 мг до приблизно 1 г на дозовану одиницю. Якщо використовується рідкий носій, то препарат може мати форму сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або стерильної ін'єкційної рідини, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна отримувати традиційними відомими в рівні техніки способами. Наприклад, таблетки можна отримувати шляхом змішування активного інгредієнта зі стандартними допоміжними засобами та/або розріджувачами, а потім пресування суміші в традиційній таблетковій машині. Приклади допоміжних засобів або розріджувачів включають кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактозу, камеді і т.п. Можна використовувати будь-які інші допоміжні засоби або добавки, що

зазвичай застосовуються для таких цілей, такі як барвники, ароматизатори, консерванти і т.п., за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Терапевтично ефективна кількість

В даному контексті термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки означає кількість, достатню для лікування, полегшення або часткової зупинки клінічних проявів даного захворювання і її ускладнень при терапевтичному втручанні, що передбачає введення указаної сполуки. Кількість, адекватна для здійснення цього, визначається як "терапевтично ефективна кількість". Ефективні кількості для кожної цілі будуть залежати від тяжкості захворювання або пошкодження, а також від маси і загального стану суб'єкта. Слід розуміти, що визначення відповідного дозування можна досягти з використанням загальноприйнятого експерименту, шляхом побудови матриці значень і тестування різних точок в матриці, що знаходиться в компетенції кваліфікованого лікаря.

В даному контексті терміни "лікування" і "обробка" означають контроль і догляд за пацієнтом з метою боротьби зі станом, таким як захворювання або розлад. Термін призначений для включення повного спектру видів лікування даного стану, від якого страждає пацієнт, таких як введення активної сполуки для полегшення симптомів або ускладнень, для призупинення розвитку захворювання, розладу або стану, для полегшення або пом'якшення симптомів та ускладнень та/або для лікування або усунення захворювання, розладу або стану, а також для запобігання стану, при цьому запобігання слід розуміти як контроль і спостереження пацієнта з метою боротьби із захворюванням, станом або розладом, і він передбачає введення активних сполук для запобігання появи симптомів або ускладнень. При цьому профілактичний (превентивний) і терапевтичний (клінічний) види лікування є двома окремими аспектами даного винаходу. Пацієнтом, що підлягає лікуванню, переважно є ссавець, зокрема людина.

Лікування розладів

Як згадувалося вище, сполуки формули I є інгібіторами ферменту PDE10A і як такі застосовуються для лікування асоційованих неврологічних і психічних розладів.

Таким чином, даний винахід відноситься до сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі, а також до фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку, для застосування в лікуванні нейродегенеративного розладу, психічного розладу або наркотичної залежності у людей.

В одному варіанті здійснення за даним винаходом нейродегенеративний розлад або стан включає нейродегенерацію стріарних серединних шпикових нейронів у людини. У конкретному варіанті здійснення даного винаходу нейродегенеративним розладом або станом є хвороба Хантингтона. У наступному варіанті здійснення розладом є дискінезія, асоційована з терапією дофаміновим агоністом.

У варіанті здійснення психічний розлад обраний з групи, що складається з шизофренії, наприклад, параноїдного, дезорганізованого, кататонічного, недиференційованого або резидуального типу; шизофреніформного розладу; шизоафективного розладу, наприклад, маячного типу або депресивного типу; маячного розладу; індукованого речовинами психічного розладу, наприклад, психозу, індукованого алкоголем, амфетаміном, марихуаною, кокаїном, галюциногенами, засобами для інгаляції, опіоїдами або фенциклідіном; розладу особистості параноїдного типу та розладу особистості шизоїдного типу.

Даний винахід, крім того, відноситься до способу лікування у людини наркотичної залежності, наприклад, алкогольної, амфетамінової, кокаїнової або опіоїдної залежності, при цьому спосіб передбачає введення вказаній людині кількості сполуки формули I, ефективною для лікування залежності, такої як наркотична залежність.

Термін "наркотична залежність", як використовується в даному документі, означає патологічне бажання наркотичного засобу і, як правило, характеризується порушеннями мотиваційної сфери, такими як компульсивне спонукання прийняти бажаний наркотичний засіб і епізоди неперекорного потягу до нього.

Іншими розладами, які можна лікувати згідно з даним винаходом, є obsesивно/компульсивні розлади, інсулінонезалежний цукровий діабет (NIDDM), синдром Туретта та інші тикові розлади, а також синдром дефіциту уваги з гіперактивністю (ADHD).

Сполуки формули I або їх фармацевтично прийнятні солі можна використовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами (у тому числі типовим і атипичним антипсихотичним засобом) в лікуванні захворювань або станів, при яких є корисними сполуки за даним винаходом, при цьому комбінація лікарських засобів разом є більш безпечною або більш ефективною, ніж кожний лікарський засіб окремо. Крім того, сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з одним або декількома іншими лікарськими засобами, які лікують, запобігають, регулюють, полегшують або знижують ризик побічних

ефектів або токсичності сполук за даним винаходом. Комбінації, застосування і способи лікування за даним винаходом також можуть забезпечувати переваги в лікуванні пацієнтів, які не здатні адекватно відновідаги або які стійкі до інших відомих видів лікування.

5 Такі інші лікарські засоби можна вводити шляхом і в кількості, що зазвичай застосовуються таким чином, одночасно або послідовно зі сполуками за даним винаходом. Отже, фармацевтичні композиції за даним винаходом включають такі, що містять один або декілька інших активних інгредієнтів на додаток до сполук за даним винаходом. Комбінації можна вводити як частину комбінованого продукту у вигляді уніфікованої лікарської форми, або набору, або лікувального протоколу, де один або декілька додаткових лікарських засобів 10 вводять в окремих лікарських формах як частину режиму лікування.

Термін "нейролептичний засіб", що використовується в даному документі, відноситься до лікарських засобів, які по відношенню до когнітивної функції і поведінки володіють ефектом антипсихотичних лікарських засобів, що зменшують сплутаність свідомості, марення, галюцинації і психомоторне збудження у пацієнтів з психозом. Нейролептичні засоби, також 15 відомі як основні транквілізатори і антипсихотичні лікарські засоби, включають без обмеження типові антипсихотичні лікарські засоби, в тому числі фенотіазини, що додатково розділяють на аліфатичні сполуки, піперидини і піперазини, тіоксантени (наприклад, цисординол), бутирофенони (наприклад, галоперидол), дибензоксазепіни (наприклад, локсапін), дигідроіндолони (наприклад, моліндон), дифенілбутилпіперидини (наприклад, пімозид), і атипіві 20 антипсихотичні лікарські засоби, в тому числі бензизоксазоли (наприклад, рисперидон), сертиндол, оланзапін, кветіапін, осанетант і зипрасидон.

Особливо переважними нейролептичними засобами для застосування в даному винаході є сертиндол, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіпразол, галоперидол, клозапін, зипрасидон і осанетант.

25 Як використовується в даному документі, і якщо не вказано інше, "нейродегенеративний розлад або стан" відноситься до розладу або стану, який спричинений дисфункцією та/або загибеллю нейронів в центральній нервовій системі. Лікування цих розладів і станів можна полегшувати введенням засобу, що запобігає дисфункції або загибелі нейронів, при ризику цих розладів або станів та/або посилює функцію пошкоджених або здорових нейронів таким чином, 30 щоб компенсувати втрату функції, спричинену дисфункцією або загибеллю схильних до ризику нейронів. Термін "нейротрофічний засіб", що використовується в даному документі, відноситься до речовини або засобу, що володіє деякими або всіма з цих властивостей.

Всі посилання, включаючи публікації, патентні заявки і патенти, приведені в даному документі, включені за допомогою посилання в даний документ в усій своїй повноті і в тій же 35 мірі, як якщо б кожне посилання було індивідуально і конкретно позначеним для включення за допомогою посилання і приведені в усій своїй повноті (в максимальній мірі, допустимій законом).

Заголовки і підзаголовки використовують в даному документі виключно для зручності, і їх не слід розглядати як ті, що обмежують даний винахід будь-яким чином.

40 Застосування будь-яких і усіх прикладів або типової фрази (в тому числі "так, наприклад", "наприклад", "для прикладу" і "як такий") в даному описі призначене виключно для кращого висвітлення даного винаходу і не є обмеженням обсягу даного винаходу, якщо не вказано інше.

Цитування і включення патентних документів в даний документ слугує виключно для зручності і не відображає будь-яку оцінку дійсності, патентоздатності та/або здійсненності таких патентних документів. 45

Даний винахід включає всі модифікації і еквіваленти предмета доданої формули винаходу згідно з чинним законодавством.

Розкритий в даному документі даний винахід буде додатково проілюстровано наступними прикладами, що не є обмежувальними.

50 Експериментальний розділ

Отримання сполук за даним винаходом

Сполуки загальної формули I за даним винаходом можна отримувати, як описано в наступних схемах реакцій.

55 Сполуки формули I, де L являє собою $-CH=CH-$ або $-CH_2-CH_2-$, можна отримувати послідовністю реакцій, показаною на схемі 1.

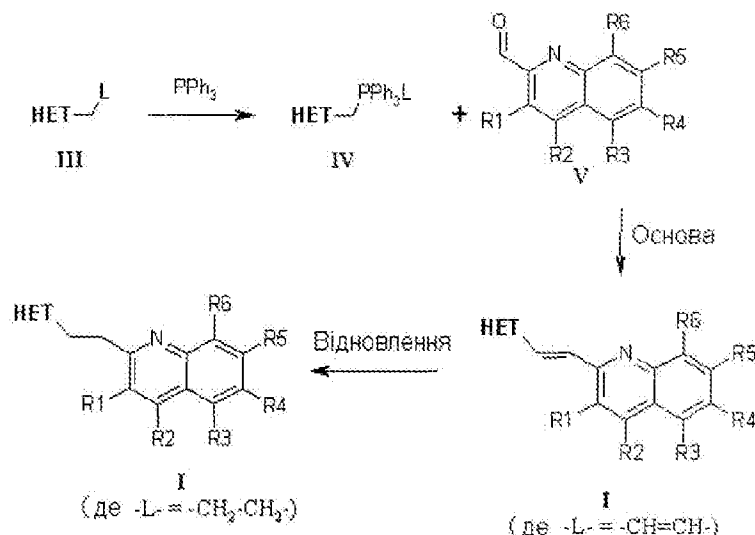


Схема 1

Конкретно сполуки формули I, де L являє собою -CH₂-CH₂-, можна отримувати відновленням алкenu формули I, де L являє собою -CH=CH-, гідрогенізацією з використанням каталізатора на основі перехідного металу, такого як метал паладій, разом з джерелом водню, таким як газоподібний водень, гідрокарбонат амонію або циклогексадієн. Указані алкени формули I, де L являє собою -CH=CH-, можна отримувати реакцією Віттіга між фосфонієвою сіллю формули IV і альдегідом формули V в придатному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в присутності придатної основи, такої як 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен. Фосфонієві солі формули IV легко доступні шляхом реакції сполук формули IV (див. схему 1 вище) з трифенілфосфіном за допомогою способів, відомих хімікам, які спеціалізуються в даній галузі, і описаних, наприклад, в WO-2011072696, WO-2011072694 і WO-2009152825. Альдегіди формули V є комерційно доступними або тими, що отримуються за допомогою способів, описаних в літературі, див., наприклад, Organometallics (2011), 30(5), 1008-1012, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(24), 8663-8678. Chemical Communications (2010), 46(35), 6554-6556, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(5), Science of Synthesis (2005), 15 389-549. Journal of the Chemical Society (1932), Journal of the American Chemical Society (1941), 63 2654-5.

Загальні способи

Аналітичні дані LC-MS отримували з використанням наступного способу.

Спосіб 111

LC-MS виконували на Sciex API150EX, обладнаному APPI-джерелом, що функціонує в режимі позитивних іонів. HPLC включала насоси Shimadzu LC10-ADvp LC, SPD-M20A PDA УФ-детектор (що функціонує при 254 нм) і контролер системи Shimadzu CBM-20A. Автоматичний пробовідбірник являв собою Gilson 215. Колонковий термостат являв собою Metalox моделі 200-C з температурою колонки: 60 °C. Інжектор: Gilson моделі 841 (1-мікролітрова петля).

Детектор ELS являв собою Sedere Sedex 85.

Умови LC: колонка являла собою Waters Symmetry C-18, 4,6 × 30 мм, 3,5 мкм, що функціонує при 60 °C з 3,3 мл/хвилина бінарного градієнта, що включає розчинник А: 100 % H₂O 0,05 % TFA, і розчинник В: 95 % ACN 5 % H₂O 0,035 % TFA.

Об'єм введення: 10 мкл (1 мкл вводили в колонку).

Градієнт: 10 % В -100 % В за 2,4 хвилини,
10 % В за 0,4 хвилини.

Загальний час прогону: 2,8 хвилини.

Спосіб 131

LC-MS виконували на Sciex API150EX, обладнаному APPI-джерелом, що функціонує в режимі позитивних іонів. HPLC включала насоси Shimadzu LC10-ADvp LC, SPD-M20A PDA УФ-детектор (що функціонує при 254 нм) і контролер системи Shimadzu CBM-20A. Автоматичний пробовідбірник являв собою Gilson 215. Колонковий термостат являв собою Jones Chromatography 7990R з температурою колонки: 60 °C.

Детектор ELS являв собою Sedere Sedex 85.

Умови LC: колонка являла собою Waters Symmetry C-18, 4,6 × 30 мм, 3,5 мкм, що функціонує при 60 °C з 3,0 мл/хвилину бінарного градієнта, що включає розчинник А: Н₂О з 0,05 % об'єм/об'єм TFA, і розчинник В: метанол з 0,05 % TFA.

Об'єм введення: 10 мкл (1 мкл вводили в колонку).

5 Градієнт:
 0,01 хвилини 17 % В (об'єм /об'єм)
 0,27 хвилини 28 % В (об'єм /об'єм)
 0,53 хвилини 39 % В (об'єм /об'єм)
 0,80 хвилини 50 % В (об'єм /об'єм)
 10 1,07 хвилини 59 % В (об'єм /об'єм)
 1,34 хвилини 68 % В (об'єм /об'єм)
 1,60 хвилини 78 % В (об'єм /об'єм)
 1,87 хвилини 86 % В (об'єм /об'єм)
 2,14 хвилини 93 % В (об'єм /об'єм)
 15 2,38 хвилини 100 % В (об'єм /об'єм)
 2,40 хвилини 17 % В (об'єм /об'єм)
 2,80 хвилини 17 % В (об'єм /об'єм)
 Загальний час прогону: 2,8 хвилини.
 Спосіб 132

20 LC-MS виконували на Sciex API150EX, обладнаному APPI-джерелом, що функціонує в режимі позитивних іонів. HPLC включала насоси Shimadzu LC10-ADvp LC, SPD-M20A PDA детектор (що функціонує при 254 нМ) і контролер системи SCL-10A. Автоматичний пробовідбірник являв собою Gilson 215. Колонковий термостат являв собою Jones Chromatography 7990R, і детектор ELS являв собою Sedere Sedex 85.

25 Умови LC: колонка являла собою Waters Symmetry C-18, 4,6 × 30 мм, 3,5 мкм, що функціонує при 60 °C з 2,5 мл/хвилину бінарного градієнта, що включає воду + 0,05 % TFA (А) і метанол + 0,05 % TFA (В).

Градієнт: 0,01 хвилини 5 % В,
 2,38 хвилини 100 % В,
 30 2,40 хвилини 5 % В,
 2,80 хвилини 5 % В.
 Загальний час прогону: 2,8 хвилини.
 Спосіб 350

35 LC-MS виконували на Sciex API300, обладнаному APPI-джерелом, що функціонує в режимі позитивних іонів. UPLC включала Waters Aquity, в тому числі керуючий пристрій колонки, керуючий пристрій подвійного розчинника, підставку для зразка, детектор PDA (що функціонує при 254 нМ) і детектор ELS.

40 Умови LC: колонка являла собою Waters Aquity UPLC BEH C-18, 2,1 × 50 мм, 1,7 мкм, що функціонує при 60 °C з 1,2 мл/хвилину бінарного градієнта, що включає воду + 0,05 % TFA (А) і 95 % ацетонітрил, що містить 5 % води + 0,03 % TFA (В).

Градієнт:	Час (хвилини)	%В
	0,00	10,0
	1,00	100,0
	1,01	10,0
	1,15	10,0

Загальний час прогону 1,15 хвилини.

45 Очищення препаративної LC-MS виконували на пристрої PE Sciex API 150EX з хімічною іонізацією при атмосферному тиску. Колонка: 50 × 20 мм YMC ODS-A з розміром частинок 5 мкм; спосіб: елювання в лінійному градієнті з А:В = 80:20-0:100 за 7 хвилин і зі швидкістю потоку 22,7 мл/хвилину. Збір фракції виконували за допомогою детектування MS з розділеним потоком.

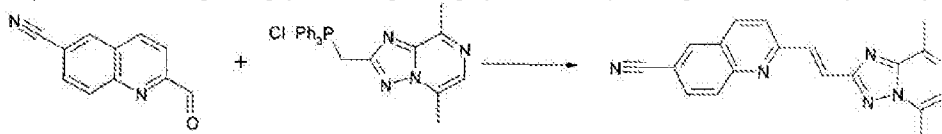
50 ¹H ЯМР спектри реєстрували при 500,13 МГц на пристрої Bruker Avance AV500 або при 600,16 МГц на пристрої Bruker Avance Ultrashield plus. В якості внутрішнього стандарту використовували TMS. Значення хімічного зрушення виражали в ppm. Для ряду сигналів ЯМР використовували наступні скорочення: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, qui = квінтет, h = гептет, dd = подвійний дублет, dt = подвійний триплет, dq = подвійний квартет, td = триплет дублетів, tt = триплет триплетів, m = мультиплет, br s -широкий синглет і br = широкий сигнал.

Скорочення відповідають ACS Style Guide: "The ACS Styleguide-A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620.

Отримання проміжних сполук

Фосфонієві солі формули IV, показані на схемі 1, легко доступні шляхом реакції сполук формули IV (див. схему 1 вище) з трифенілфосфіном за допомогою способів, відомих хімікам, що спеціалізуються в даній галузі, і описаних, наприклад, в WO-2011072696, WO-2011072694 і WO-2009152825. Альдегіди формули V є комерційно доступними або тими, що отримують за допомогою способів, описаних в літературі, див., наприклад, Organometallics (2011), 30(5), 1008-1012, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(24), 8663-8678. Chemical Communications (2010), 46(35), 6554-6556, Journal of Medicinal Chemistry (2010), 53(5), Science of Synthesis (2005), 15 389-549. Journal of the Chemical Society (1932), Journal of the American Chemical Society (1941), 63 2654-5.

2-[(E)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін-6-карбонітрил



До суспензії (5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)-трифеніл-фосфонію хлориду (0,222 г, 0,483 ммоль) і 2-форміл-хінолін-6-карбонітрилу (80 мг, 0,4 ммоль) в сухому тетрагідрофурани (6 мл, 80 ммоль) додавали 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (66 мкл, 0,44 ммоль) (реакційна суміш ставала трохи жовтою протягом деякого часу, а характер осаду змінювався) і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом ночі. Суміш упарювали при обертанні, а також випаровували THF. Тверду речовину розчиняли в DCM і хроматографували на силікагелі (0-30 % MeOH в EtOAc). Очищений продукт 2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін-6-карбонітрил осаджували в одній з фракцій (10), виділяли фільтрацією. Вихід: 6 мг білої твердої речовини.

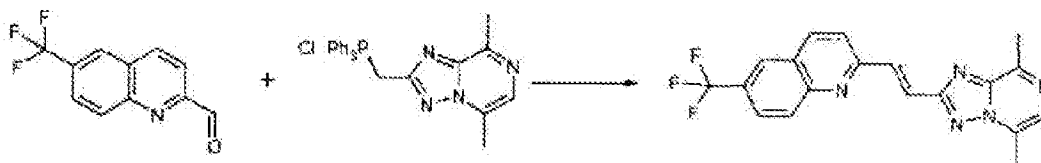
Подібним способом отримали наступні проміжні сполуки:

2-[2-(5,7-диметил-імідазо[1,2-а]піримідин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(5,7-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-вініл]-6-метокси-хінолін;
 2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(8-етил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-6-фтор-хінолін;
 6-фтор-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(6-фтор-хінолін-2-іл)-вініл]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-ол;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-4-метил-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-4-метокси-хінолін;
 4-метокси-2-[2-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 4-метокси-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 4-метил-2-[2-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін; 2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-4-метил-хінолін;
 4-хлор-8-фтор-2-[(E)-2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 8-фтор-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-фтор-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-4-фтор-хінолін;
 2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-фтор-4-метокси-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-фтор-хінолін-4-ол;
 2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-трифторметил-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-4-метокси-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-трифторметил-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-хінолін-4-ол;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-5-фтор-хінолін;
 7-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-2-іл)-вініл]-6-ізопропіл-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-5,7-дифтор-хінолін;

- 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-5,6,8-трифтор-хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6,8-дифтор-хінолін;
 6-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-[1,3]діоксо[4,5-г]хінолін;
 2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-8-метил-хінолін; 2-[2-(5,8-
 5 диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-фтор-7-метил-хінолін; 6-[2-(5,8-диметил-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-2,2-дифтор-[1,3]діоксо[4,5-г]хінолін;
 7-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін-6-карбонітрил;
 7-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-2,3-Дигідро-[1,4]діоксина[2,3-
 10 г]хінолін;
 6-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін;
 6-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-8-фтор-хінолін;
 8-хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-метил-хінолін; 5,7-
 Дихлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-хінолін.

Отримання сполук за даним винаходом

- 15 Приклад 1: 2-[(E)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-трифторметил-хінолін



- До розчину (5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-ілметил)-трифеніл-фосфонію
 хлориду (0,48 г, 1,0 ммоль) і 6-трифторметил-хінолін-2-карбальдегіду (0,24 г, 1,0 ммоль) в
 20 сухому N, N-диметилформаміді (25 мл, 320 ммоль) додавали 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен
 (0,16 мл, 1,0 ммоль) (реакційна суміш ставала більш темною) і суміш перемішували при
 кімнатній температурі в атмосфері аргону протягом ночі. Через день реакційна суміш
 показувала осад.

- Осад відфільтровували. Промивали водою і діетиловим етером. Сушили на фільтрі
 25 вакуумом, потім у вакуумі протягом 2 годин при 60 °С. Осад на фільтрі давав білу тверду
 речовину, що містить кінцевий продукт 2-[(E)-2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-
 вініл]-6-трифторметил-хінолін. LC-MS: маса/заряд = 369,7 (MH⁺). Rt=1,96 хвилини, спосіб =131.

Подібним способом отримували наступні сполуки.

- 30 2-[(E)-2-(5,7-Диметил-імідазо[1,2-а]піримідин-2-іл)-вініл]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 301,1
 (MH⁺). Rt=0,55 хвилини, спосіб = 111.

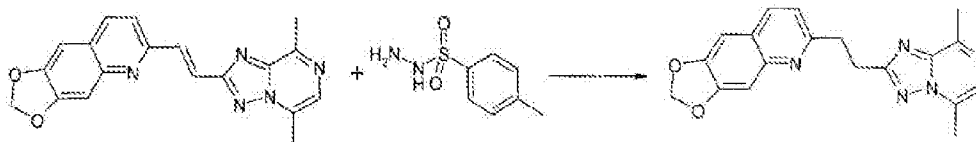
2-[(E)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-трифторметокси-хінолін, LC-
 MS: маса/заряд = 386,1, Rt=1,97 хвилини, спосіб =131.

2-[(E)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-6-ціано-хінолін, LC-MS:
 маса/заряд = 327,3, Rt=1,97 хвилини, спосіб =131.

- 35 2-[(E)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-метокси-хінолін,
 LC-MS: маса/заряд = 332,1, Rt=1,22 хвилини, спосіб =131.

2-[(E)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-5-метокси-хінолін,
 LC-MS: маса/заряд = 332,2, Rt=1,41 хвилини, спосіб =131.

- 40 Приклад 2: 6-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-1,3-діоксо[4,5-г]хінолін



- 6-[(E)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-1,3-діоксо[4,5-г]хінолін
 (0,183 г, 0,530 ммоль) розчиняли в N, N-диметилформаміді (11 мл, 140 ммоль). Додавали [B] п-
 45 толуолсульфонілгідразид (0,296 г, 1,59 ммоль; постачальник = Avocado) і реакційну суміш
 перемішували при 130 °С в атмосфері аргону ON. Виконували LCMS і спостерігали майже
 повне перетворення. Додавали 0,100 г [B] до суміші, перемішували 2 дні при 130 °С.

- DMF випаровували. Тверду речовину розчиняли в 50 мл EtOAc, екстрагували за допомогою
 2 × 25 мл насич. NaHCO₃ і промивали 50 мл сольового розчину. Органічну фазу упарювали при
 50 обертанні і хроматографували на силікагелі з використанням EtOAc:пентан (1:1), а потім 0-30 %
 MeOH в EtOAc. Вихід: 40 мг твердої речовини. LC-MS: маса/заряд = 348,4 (MH⁺). Rt=0,34
 хвилини, спосіб = 350.

Подібним способом отримували наступні сполуки.

- 2-[2-(5,7-Диметил-імідазо[1,2-а]піримідин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 303,4 (МН+). Rt=0,34 хвилини, спосіб =111.
- 5 2-[2-(5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 304,3 (МН+). Rt=0,46 хвилини, спосіб =111.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 304,3 (МН+). Rt=0,61 хвилини, спосіб =131.
- 10 2-[2-(5,7-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піримідин-2-іл)-етил]-6-метокси-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 334,5 (МН+). Rt=0,62 хвилини, спосіб =131.
- 2-[2-(8-Метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 319,1 (МН+). Rt=0,71 хвилини, спосіб =131.
- 2-[2-(8-Етил-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-6-фтор-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 335,2 (МН+). Rt=1,12 хвилини, спосіб =131.
- 15 6-Фтор-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 337,5 (МН+). Rt=0,96 хвилини, спосіб =131.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 303,5 (МН+). Rt=0,76 хвилини, спосіб =131.
- 2-[2-(6-Фтор-хінолін-2-іл)-етил]-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-8-ол, LC-MS: маса/заряд = 323,1 (МН+). Rt=0,41 хвилини, спосіб = 350.
- 20 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]шразин-2-іл)-етил]-4-метил-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 318,2 (МН+). Rt=0,83 хвилини, спосіб =131.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-4-метокси-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 334,5 (МН+). Rt=0,9 хвилини, спосіб =131.
- 25 4-Метокси-2-[2-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 319,2 (МН+). Rt=0,93 хвилини, спосіб = 131.
- 4-Метокси-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 349,1 (МН+). Rt=1,01 хвилини, спосіб =131.
- 4-Метил-2-[2-(5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 303,4 (МН+). Rt=0,85 хвилини, спосіб =131.
- 30 2-[2-(8-Метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-4-метил-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 333,2 (МН+). Rt=0,95 хвилини, спосіб =131.
- 4-Хлор-8-фтор-2-[(Е)-2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-вініл]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 369,2 (МН+). Rt=1,98 хвилини, спосіб =131.
- 35 8-Фтор-2-[2-(8-метокси-5-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піридин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 337,5 (МН+). Rt=1,32 хвилини, спосіб =131.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-7-фтор-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 321,8 (МН+). Rt=0,43 хвилини, спосіб = 350.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 322,1 (МН+). Rt=0,44 хвилини, спосіб = 350.
- 40 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-4-фтор-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 321,9 (МН+). Rt=0,44 хвилини, спосіб = 350.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-7-фтор-4-метокси-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 352,3 (МН+). Rt=0,87 хвилини, спосіб =131.
- 45 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-7-фтор-хінолін-4-ол, LC-MS: маса/заряд = 338,4 (МН+). Rt=1,08 хвилини, спосіб =131.
- 2-[(Е)-2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-вініл]-7-трифторметил-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 370,2 (МН+). Rt=0,79 хвилини, спосіб = 350.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-4-метокси-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 352,3 (МН+). Rt=0,9 хвилини, спосіб = 131.
- 50 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-7-трифторметил-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 372,3 (МН+). Rt=0,61 хвилини, спосіб = 350.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-хінолін-4-ол, LC-MS: маса/заряд = 338,1 (МН+). Rt=1,05 хвилини, спосіб =131.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-5-фтор-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 322,1 (МН+). Rt=1,25 хвилини, спосіб =131.
- 55 7-Хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 338,3 (МН+). Rt=1,82 хвилини, спосіб = 132.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-с]піримідин-2-іл)-етил]-6-ізопропіл-хінолін, LC-MS: маса/заряд = 346,2 (МН+). Rt=0,47 хвилини, спосіб = 350.

- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-5,7-дифтор-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 339,8 (МН+). Rt=0,57 хвилини, спосіб = 350.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-5,6,8-трифтор-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 358,4 (МН+). Rt=0,67 хвилини, спосіб = 350.
- 5 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6,8-дифтор-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 339,7 (МН+). Rt=0,6 хвилини, спосіб = 350.
- 6-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-[1,3]діоксо[4,5-д]хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 348,4 (МН+). Rt=0,34 хвилини, спосіб = 350.
- 10 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-8-метил-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 336,3 (МН+). Rt=0,57 хвилини, спосіб = 350.
- 2-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-фтор-7-метил-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 336,3 (МН+). Rt=0,41 хвилини, спосіб = 350.
- 15 6-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-2,2-дифтор-[1,3]діоксо[4,5-
д]хінолін, LC-MS: маса/заряд = 384,2 (МН+). Rt=1,6 хвилини, спосіб = 131.
- 7-Хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін-6-карбонітрил, LC-
MS: маса/заряд = 363,2 (МН+). Rt=1,61 хвилини, спосіб = 131.
- 7-[2-(5,8-Диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-
в]хінолін, LC-MS: маса/заряд = 362,3 (МН+). Rt=0,82 хвилини, спосіб = 131.
- 20 6-Хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло [1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 338,3 (МН+). Rt=1,31 хвилини, спосіб =131.
- 6-Хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-8-фтор-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 356,2 (МН+). Rt=1,72 хвилини, спосіб =131.
- 8-Хлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-6-метил-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 352,4 (МН+). Rt=1,7 хвилини, спосіб =131.
- 25 5,7-Дихлор-2-[2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)-етил]-хінолін, LC-MS:
маса/заряд = 372,0 (МН+). Rt=2,01 хвилини, спосіб =131.

Фармакологічне тестування Фермент PDE10A

Активний фермент PDE10A отримували рядом способів для застосування в аналізах PDE
(Loughney, K. et al. Gene 1999, 234, 109-117; Fujishige, K. et al. Eur JBiochem. 1999, 266,1118-
1127, і Soderling, S. et al. Proc. Natl. Acad. Sci. 1999, 96, 7071-7076). PDE10A може бути
експресований як білки повної довжини або як усічені білки, за умови, що вони експресують
каталітичний домен. PDE10A можна отримувати в різних типах клітин, наприклад, в клітинах
комаха або *E. coli*. Приклад способу отримання каталітично активного PDE10A є наступним.
35 Каталітичний домен PDE10A людини (амінокислоти 440-779 з послідовності з номером доступу
NP 006652) ампліфікували із загальної РНК головного мозку людини за допомогою стандартної
RT-PCR і клонували в сайти BamHI і XhoI вектора pET28a (Novagen). Експресію в *E. coli*
виконували згідно зі стандартними протоколами. Стисло, плазміді експресії трансформували в
штам *E. coli* BL21(DE3) і 50 мл культури, інокульованих клітинами, дозволяли рости до OD600
0,4-0,6 перед індукуванням експресії білка за допомогою 0,5 мМ IPTG. Після індукції клітини
40 інкубували протягом ночі при кімнатній температурі, після чого клітини збирали
центрифугуванням. Клітини, що експресують PDE10A, повторно суспендували в 12 мл (50 мМ
TRIS-HCl, рН 8,0, 1 мМ MgCl₂ і інгібітори протеази). Клітини піддавали лізису шляхом обробки
ультразвуком, а після лізису всіх клітин додавали TritonX100 згідно з протоколами Novagen.
PDE10A частково очищали на сефарозі Q і об'єднували найбільш активні фракції.

Аналіз інгібування PDE10A

Аналіз PDE10A можна виконувати, наприклад, наступним чином. Аналіз виконували в 60 мкл
зразків, що містять фіксовану кількість релевантного ферменту PDE (достатню для
перетворення 20-25 % субстрату циклічного нуклеотиду), буфер (50 мМ HEPES 7.6; 10 мМ
MgCl₂; 0,02 % Tween 20), 0,1 мг/мл BSA, 225 пКі (pCi) ³H-міченого субстрату циклічного
50 нуклеотиду, мічений тритієм cAMP до кінцевої концентрації 5 нМ і варієвні кількості інгібіторів.
Реакції ініціювали шляхом додавання субстрату циклічного нуклеотиду і дозволяли їм протікати
протягом однієї години при кімнатній температурі до завершення шляхом змішування з 15 мкл 8
мг/мл SPA гранул силікату ітрію (Amersham). Забезпечували осідання гранул протягом однієї
години в темряві до підрахунку планшетів на пристрої для підрахунку Wallac 1450 Microbeta.
55 Вимірний сигнал може бути перетворений на активність відносно неінгібованого контролю
(100 %), і значення IC₅₀ можуть бути розраховані з використанням розширення Xlfit до EXCEL.

Індукована фенциклідином (PCP) гіперактивність

Використовували самців мишей (NMRI, Charles River) масою 20-25 г. В кожній групі
використовували по вісім мишей, які отримували тестову сполуку (5 мг/кг) з PCP (2,3 мг/кг),
60 включаючи паралельні контрольні групи, де миші отримували середовище тестової сполуки з

PCP або тільки ін'єкції середовища. Об'єм ін'єкції складав 10 мл/кг. Експеримент виконували при нормальних світлових умовах в приміщенні зі спокоєм. Тестову речовину ін'єктували за 60 хвилин до ін'єкції PCP, яку вводили підшкірно.

Відразу ж після інфекції PCP мишей поміщали окремо в спеціально розроблену тестову клітку (20 см × 32 см). Активність вимірювали за допомогою 5 × 8 джерел інфрачервоного випромінювання і фотоелементів з інтервалом 4 см. Світлові промені пересікали клітку на 1,8 см вище дна клітки. Для реєстрації одиниць рахування рухливості було потрібно переривання сусідніх світлових променів, що дозволяло уникнути одиниць рахування, викликаних стаціонарними рухами мишей.

Рухливість реєстрували з 5-хвилинними інтервалами за період 1 година. Ефект лікарського засобу розраховували по загальному числу одиниць рахування під час 1 -годинного періоду поведінкового тесту наступним способом.

В якості вихідних даних використовували середню рухливість, індувану обробкою середовищем за відсутності PCP. 100-відсотковим ефектом PCP, отже, вважали загальне число одиниць рахування рухливості мінус вихідні дані. Відповідь в групах, що отримували тестову сполуку, таким чином, визначали за загальним числом одиниць рахування рухливості мінус вихідні дані, що виражали в відсотку подібного результату, зареєстрованого в паралельній контрольній групі, що отримувала PCP. Відсоток відповідей перетворювали на відсоток інгібування.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, вибрана з групи, що складається з 7-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-2,3-дигідро-[1,4]діоксидо[2,3-г]хіноліну, 6-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-[1,3]діоксо[4,5-г]хіноліну, 2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-6-фторхіноліну і 2-(2-(5,8-диметил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]піразин-2-іл)етил)-7-фторхіноліну та їх фармацевтично прийнятних солей.

2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 для застосування як медичного препарату.

3. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 і фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або ексципієнт.

4. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за п. 1 для отримання медичного препарату для лікування нейродегенеративного або психічного розладу.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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