

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202190245** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.04.20

(22) Дата подачи заявки
2019.07.12

(51) Int. Cl. **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОХРОМАНА**

(31) **P1800248**

(32) **2018.07.13**

(33) **HU**

(86) **PCT/IB2019/055948**

(87) **WO 2020/012422 2020.01.16**

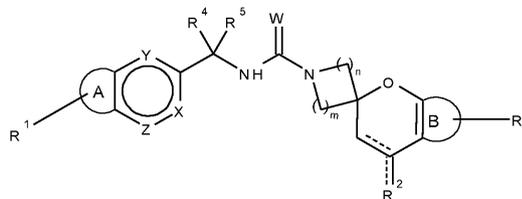
(71) Заявитель:
РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)

(72) Изобретатель:

**Элеш Янош, Дудашне Мольнар
Каталин, Леднецки Иштван,
Тапольчаны Пал, Хорват Анита,
Неметь Жольт, Леваи Дьёрдь Иштван
(HU)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к производным спирохромана или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам, а также к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в качестве модуляторов активности $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов у млекопитающего.



(I)

A1

202190245

202190245

A1

ПРОИЗВОДНЫЕ СПИРОХРОМАНА

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармакологически активным спирохромановым соединениям или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам, а также к содержащим их фармацевтическим композициям и к их применению в качестве модуляторов активности $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов у млекопитающего.

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 Ацетилхолин (ACh; от англ.: acetylcholine) выполняет свои функции в качестве нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС; CNS; от англ.: central nervous system) млекопитающих за счет связывания с холинергическими рецепторами. ЦНС млекопитающих содержит два преобладающих типа ACh рецепторов: мускариновые (mAChR) и никотиновые (nAChR) рецепторы, исходя из
15 агонистической активности мускарина и никотина, соответственно. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы являются лиганд-управляемыми ионными каналами, состоящими из пяти субъединиц (Purves et al. *Neuroscience* 4th ed. (2008) 122-126). Субъединицы никотиновых рецепторов относятся к мультигенному семейству и разделены на две группы на основании их аминокислотных последовательностей;
20 одна группа содержит альфа-субъединицы, а другая содержит бета-субъединицы. Пентамерные комплексы различных комбинаций субъединиц обеспечивают большое число подтипов рецепторов с различными фармакологическими свойствами. Комплекс наиболее широко экспрессируемых подтипов включают такие подтипы nAChR, как мышечный тип $((\alpha 1)_2\beta 1\delta\epsilon)$, ганглионарный тип $((\alpha 3)_2(\beta 4)_3)$ или
25 ЦНС-тип $((\alpha 4)_2(\beta 2)_3)$ или $(\alpha 7)_5$ (Le Novère N et al. *Journal of Molecular Evolution* 40 (1995) 155-172). Показано, что $\alpha 7$ субъединицы образуют функциональные рецепторы, если экспрессируются отдельно, и поэтому предположительно они образуют гомоолигомерные пентамерные рецепторы.

Активация nAChR ионного канала регулируется главным образом за счет
30 связывания лигандов со стандартными сайтами связывания агонистов, однако также она регулируется отрицательными или положительными аллостерическими модуляторами (NAM; от англ.: negative allosteric modulator; и PAM; от англ.: positive allosteric modulator). Модель аллостерических переходных состояний nAChR

включает по меньшей мере состояние покоя, активированное состояние и «десенсibiliзирoванное» закрытое состояние канала – процесс, за счет которого рецепторы становятся нечувствительными к агонисту. Различные лиганды nAChR могут стабилизировать конформационное состояние рецептора, с которым они предпочтительно связываются. Например, агонисты ACh и (-)-никотина соответственно стабилизируют активное и десенсibiliзирoванное состояния. Изменения активности никотиновых рецепторов были обнаружены при многих заболеваниях. Высказана гипотеза о том, что снижение числа никотиновых рецепторов опосредует когнитивные дефициты, обнаруживаемые при таких болезнях, как болезнь Альцгеймера и шизофрения. Эффекты никотина, поступающего из табака, также опосредованы никотиновыми рецепторами, и поскольку эффект никотина состоит в стабилизации рецепторов в десенсibiliзирoванном состоянии, повышенная активность никотиновых рецепторов может снизить желание закурить.

Тем не менее, лечение агонистами никотиновых рецепторов, которые действуют на тот же сайт, что и ACh, является проблематичным, поскольку ACh не только активирует, но и блокирует активность рецепторов через процессы, которые включают десенсibiliзацию и неконкурентную блокаду. Кроме того, продолжительная активация, по-видимому, вызывает длительную инактивацию. Поэтому можно ожидать, что агонисты ACh будут утрачивать эффективность при хроническом введении.

Несмотря на то, что $\alpha 7$ nAChR характеризуется быстрой кинетикой активации и высокой проницаемостью для Ca^{2+} по сравнению с другими подтипами (Delbono et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 280 (1997) 428-438), он также обнаруживает быструю десенсibiliзацию после экспозиции агонистам на ортостерическом сайте (Castro et al. *Neurosci. Lett.* 164 (1993) 137-140; Couturier et al. *Neuron* 5 (1990) 847-856). Хотя в последние годы была осуществлена разработка различных $\alpha 7$ -селективных агонистов и частичных агонистов, показано, что их клиническая эффективность является субоптимальной вследствие этой блокады рецепторов (десенсibiliзации) после активации агонистами. Эту проблему можно преодолеть за счет лечения PAM, повышающими активацию $\alpha 7$ nAChR, опосредованную эндогенным агонистом. Показано, что положительная модуляция $\alpha 7$ nAChR обеспечивает положительные когнитивные эффекты в различных доклинических моделях (Thomsen et al. *Curr Pharm Des* 16 (2010) 323-343; Lendvai et al. *Brain Res Bull* 93 (2013) 86-96).

Соединения по настоящему изобретению могут быть полезными для лечения заболеваний и состояний, опосредованных или связанных с положительной аллостерической модуляцией $\alpha 7$ nAChR, включающих, но не ограниченных этим, психотические расстройства, например – шизофрению (Deutsch SI et al. *Schizophr Res* 148 (2013) 138-144), шизофреноформное расстройство (Rowe AR et al. *J Psychopharmacol* 29 (2015) 197-211), шизоаффективное расстройство (Martin LF et al. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144B (2007) 611-614), бредовое расстройство (Carson R et al. *Neuromolecular Med* 10 (2008) 377-384), кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, или неуточненное психотическое расстройство, когнитивное нарушение, включая, например, лечение нарушения когнитивных функций, а также когнитивное нарушение в результате инсульта, болезнь Альцгеймера (Lewis AS et al. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 75 (2017) 45-53), болезнь Гентингтона (Foucalt-Fruchard L et al. *Neural Regen Res* 13 (2018) 737-741), болезнь Пика (Fehér A et al. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28 (2009) 56-62), ВИЧ-ассоциированную деменцию (Caró-Vélez CM et al. *Sci Rep* 8 (2018) 1829), фронтотемпоральную деменцию (Minami SS et al. *Biochem Pharmacol* 97 (2015) 454-462), деменцию с тельцами Леви (Perry EK et al. *Neuroscience* 64 (1995) 385-395), сосудистую (васкулярную) деменцию (Putignano S et al. *Clin Interv Aging* 7 (2012) 113-118), цереброваскулярную болезнь (Si ML and Lee TJF *Circ Res* 91 (2002) 62-69) или другие состояния деменции и деменцию, ассоциированную с другими дегенеративными заболеваниями (амиотрофическим боковым склерозом (Kawamata et al. *Ther Adv Chronic Dis* 2 (2011) 197-208), и др.), другие острые или подострые состояния, которые могут вызывать снижение когнитивных функций, такие как делирий (Sfera A et al. *Front Med* 2 (2015) 56), травматическое повреждение головного мозга (Shin SS et al. *Neural Regen Res* 10 (2015) 1552-1554), сенильная деменция (Whitehouse PJ et al. *Science* 215 (1982) 1237-1239), легкие когнитивные нарушения (Ikonovic MD et al. *Arch Neurol* 66 (2009) 646-651), синдром Дауна (Deutsch SI et al. *Clin Neuropharmacol* 26 (2003) 277-283), депрессию и когнитивный дефицит, связанные с другими заболеваниями и дискинетическими расстройствами (Parameswaran N et al. *Soc Neurosci Abstr* (2007)), такими как болезнь Паркинсона (Quik M et al. *Biochem Pharmacol* 97 (2015) 399-407), а также паркинсонизм, вызванный нейролептиками, или поздние дискинезии (Terry AV and Gearhart DA *Eur J Pharmacol* 571 (2007) 29-32), депрессию и расстройства настроения (аффективные расстройства), включая депрессивные расстройства и

эпизоды (Philip NS et al. *Psychopharmacology* 212 (2010) 1-12), биполярные расстройства (Leonard S and Freedman R. *Biol Psychiatry* 60 (2006) 115-122), циклотимическое расстройство (Ancín I et al. *J Affect Disord* 133 (2011) 340-345) и

5 неуточненное биполярное расстройство, другие аффективные расстройства (Shytle RD et al. *Depression and Anxiety* 16 (2002) 89-92), аффективное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и неуточненное аффективное расстройство, тревожные расстройства (Picciotto MR et al. *Neuropharmacology* 96 (2015) 235-243), паническое расстройство и панические атаки (Zvolensky MJ et al. *Clin Psychol Rev* 25 (2005) 761-789),

10 обсессивно-компульсивное расстройство (Tizabi Y et al. *Biol Psychiatry* 51 (2002) 164-171), посттравматическое стрессовое расстройство (Sun R et al. *Neuroscience* 344 (2017) 243-254), острое стрессовое расстройство (Mineur YS et al. *Neuropsychopharmacology* 41 (2015) 1579-1587), генерализованное тревожное расстройство (Cocores JA *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 10 (2008) 253-254),

15 тревожное расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, фобии и неуточненное тревожное расстройство, расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, например – расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ или расстройства, вызванные психоактивными веществами, например – алкоголем (de Fiebre NC and

20 de Fiebre CM *Alcohol* 31 (2003) 149-153; Diaper AM et al. *Br J Clin Pharmacol* 77 (2014) 302-314), никотином (Leslie FM et al. *Mol Pharmacol* 83 (2013) 753-758), амфетамином (Pubill D et al. *Pharmaceuticals* 4 (2011) 822-847), фенциклидином (Thomsen MS et al. *Neuropharmacology* 56 (2009) 1001-1009), опиоидами (Zhang W, *Int J Clin Exp Med* 8 (2015) 1871-1879), каннабисом (Solinas M et al. *J Neurosci* 27 (2007) 5615-5620),

25 кокаином (Francis MM et al. *Mol Pharmacol* 60 (2001) 71-79), кофеином, галлюциногенами, ингаляционными наркотиками, седативными препаратами, снотворными, анксиолитиками, несколькими психоактивными веществами или расстройства, вызванные другими психоактивными веществами; расстройства сна (McNamara JP et al. *Psychol Health Med* 19 (2014) 410-419), такие как нарколепсия

30 (Krahn et al *J Clin Sleep Med* 5 (2009) 390), диссомнии, первичная гиперсомния, расстройства сна, связанные с дыханием, расстройства сна, связанные с нарушением циркадных ритмов и неуточненная диссомния; парасомнии, нарушение сна, связанное со страхом, сомнамбулическое расстройство и неуточненная парасомния; расстройства сна, связанные с другим ментальным расстройством

35 (включая бессонницу, связанную с другим ментальным расстройством, и гиперсомнию, связанную с другим ментальным расстройством), расстройство сна,

обусловленное соматическим заболеванием, и расстройство сна, обусловленное применением психоактивных веществ; метаболические расстройства и расстройства пищевого поведения (Somm E *Arch Immunol Ther Exp* 62 (2014) 62: 87-101), такие как нервная анорексия (Cuesto G et al. *J Neurogenet* 31 (2017) 266-287), нервная булимия, ожирение (Lakhan SE and Kirchgessner A *J Transl Med* 9 (2011) 129-139), компульсивное расстройство пищевого поведения, компульсивное переедание и неуточненное расстройство пищевого поведения; сахарный диабет (Marrero MB et al. *J Pharmacol Exp Ther* 332 (2010) 173-180), язвенный колит (Salaga et al. *JPET* 356 (2016) 157-169), болезнь Крона (Bencherif M et al. *Cell Mol Life Sci* 68 (2011) 931-949), синдром раздраженного кишечника (Keszthelyi D et al. *Neurogastroenterol Motil* 21 (2009) 1239-1249), расстройства аутистического спектра (Deutsch et al. *Clin Neuropharmacol* 33 (2010) 114-120), включая аутическое расстройство, расстройство Аспергера, расстройство Ретта, детское дезинтегративное расстройство и неуточненное первазивное расстройство развития; расстройство дефицита внимания/гиперактивности (Wilens TE and Decker MW *Biochem Pharmacol* 74 (2007) 1212-1223), расстройства социального поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство и неуточненное расстройство социального поведения; тиковые расстройства, такие как расстройство Туретта (Gotti C and Clementi F *Prog Neurobiol* 74 (2004) 363-396), личностные расстройства (Kamens HM et al. *Behav Genet* 46 (2016) 693-704); сексуальные дисфункции, такие как расстройства полового влечения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства, болевое сексуальное расстройство, неуточненная сексуальная дисфункция, парафилии, расстройства половой идентичности, бесплодие (Bray C et al. *Biol Reprod* 73 (2005) 807-814), предменструальный синдром (Gündisch D and Eibl C *Expert Opin Ther Pat* 21 (2011) 1867-1896), и неуточненные сексуальные расстройства, расстройства дыхательной системы, такие как кашель (Canning BJ *Am J Respir Crit Care Med* 195 (2017) A4498), астма (Santana FPR et al. *Eur Respir J* 48 (2016) PA5066), хроническая обструктивная болезнь легких (Maouche K et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 110 (2013) 4099-4104), воспаление легких (Enioutina EY et al. *PLoS One* 10 (2015) e0121128), расстройства сердечно-сосудистой системы, такие как сердечная недостаточность (Mai XK et al. *J Immunol* 200 (2018) 108.11), аритмия сердца (Mazloom R et al. *PLoS One* 8 (2013) e82251) и гипертензия (Chen JK et al. *BMC Cardiovasc Disord* 12 (2012) 38).

Соединения по настоящему изобретению можно также использовать для лечения воспаления, воспалительной и нейропатической боли (Alsharari SD et al.

Biochem Pharmacol 86 (2013) 1201-1207), ревматоидного артрита (van Maanen MA et al. *Arthritis & Rheumatism* 60 (2009) 1272-1281), остеоартрита (Lee SE *Neurosci Lett* 548 (2013) 291-295), аллергии (Yamamoto T et al. *PLoS One* 9 (2014) e85888), саркоидоза (Nicotine Treatment for Pulmonary Sarcoidosis: A Clinical Trial Pilot Study Elliott Crouser MD, Principal Investigator, Ohio State University ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02265874), псориаза (Westman M et al. *Scand J Immunol* 70 (2009) 136-140), атаксии (Taslim N et al. *Behav Brain Res* 217 (2011) 282-292), дистонии (Zimmerman CN et al. *Front Syst Neurosci* 11 (2017) 43), системной красной волчанки (Fairley AS and Mathis KW *Physiol Rep* 5 (2017) e13213), мании (Janowsky DS et al. *Lancet* 2 (1972) 632-635), синдрома беспокойных ног (Buchfuehrer MJ *Neurotherapeutics* 9 (2012) 776-790), прогрессирующего надъядерного паралича (Warren NM et al. *Brain* 128 (2005) 239-245), эпилепсии (Bertrand D *Epilepsy Curr* 2 (2002) 191-193), миоклонии (Leppik IE *Epilepsia* 44 (2003) 2-6), мигрени (Liu Q et al. *J Pain Res* 11 (2018) 1129-1140), амнезии (Bali Zs K et al. *Front Cell Neurosci* 11 (2017) 271), синдрома хронической усталости (Shan ZY et al. *J Magn Reson Imaging* 44 (2016) 1301-1311), катаплексии (Ebben MR and Krieger AC *J Clin Sleep Med* 8 (2012) 195-196), ишемии головного мозга (Han Z et al. *J Neurochem* 131 (2014) 498-508), рассеянного склероза (Di Bari M et al. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 17 (2017) 109-115), энцефаломиелита (Hao J et al. *Exp Neurol* 227 (2011): 110–119), десинхроноза (Shi M et al. *eLife* 3 (2014) e01473), церебральной амилоидной ангиопатии (Clifford PM et al. *Brain Res* 1234 (2008) 158-171), сепсиса (Ren C et al. *Int J Biol Sci* 14 (2018) 748-759), и в целом, при лечении всех типов болезней и расстройств, связанных с положительной аллостерической модуляцией $\alpha 7$ nAChR.

Кроме того, эти соединения можно также сочетать с другими терапевтическими агентами, включающими, но не ограниченными этим, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такие как галантамин, ривастигмин, донепецил, такрин, фенсерин, ладостигил и АВТ-089); агонисты или антагонисты рецепторов N-метил-D-аспартата (такие как мемантин, нерамексан, EVT101 и AZD4282); антиамилоидные антитела, включая антиамилоидные гуманизированные моноклональные антитела (такие как бапинеизумаб, ACCOOI, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); ингибиторы или модуляторы бета-секретазы (такие как верубецестат и AZD3293) или гамма-секретазы (такие как LY450139 и ТАК 070); ингибиторы фосфорилирования тау-белка; модуляторы конформации АроЕ4; ингибиторы p25/CDK5; антагонисты NK1/NK3 рецепторов; ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2; от англ.: cyclooxygenase-2) (такие как целекоксиб, рофекоксиб,

вальдекоксиб, 406381 и 644784); ингибиторы обогащенной лейцином повторяющейся киназы 2 (LRRK2; от англ.: leucine-rich repeat kinase 2); ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы (HMG-CoA); нестероидные противовоспалительные средства (NSAIDs; от англ.: non-steroidal anti-inflammatory drugs) (такие как ибупрофен); витамин Е; ингибиторы транспорта глицина; антагонисты сайтов глицина (такие как лакозамид); агонисты бета-рецептора X печени (LXR β ; от англ.: liver X receptor β); модуляторы андрогеновых рецепторов; блокаторы образования A β олигомера; антагонисты NR2B рецепторов NMDA, противовоспалительные соединения (такие как (R)-флурбипрофен, нитрофлурбипрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 и EHT-202); агонисты гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ) (такие как пиоглитазон и росиглитазон); антагонисты или обратные агонисты рецепторов каннабиноидов CB-1 (такие как AVE1625); агонисты рецепторов каннабиноидов CB-2 (такие как 842166 и SAB378); антагонисты ванилоидных рецепторов VR-1 (такие как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 и A425619); антагонисты рецепторов брадикинина BI (такие как SSR240612 и NVPSAA164); блокаторы и антагонисты натриевых каналов (такие как VX409 и SPI860); ингибиторы NO-синтазы (NOS; от англ.: NO synthase) (такие как SD6010 и 274150); антибиотики; стимуляторы секреции гормона роста (такие как ибутаморен, ибутаморена мезилат и капроморелин); активаторы калиевых каналов; агонисты α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) или модуляторы AMPA (такие как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986); ингибиторы гликоген-синтазы-киназы 3 (GSK3; от англ.: glycogen synthase kinase 3) (такие как AZD1080, SAR502250 и CEP16805); агонисты нейрональных никотиновых рецепторов; лиганды MARK; агонисты M₁ или M₄ mAChR или PAM; антагонисты mGluR2 или NAM или PAM; антагонисты mGluR5 (такие как AZD9272); агонисты альфа-адренорецепторов; лиганды ADAM-10; седативные средства, снотворные средства, анксиолитики, антипсихотики, циклопирролоны, имидазопиридины, пирозолопиримидины, малые транквилизаторы, агонисты и антагонисты мелатонина, мелатонергические агенты; антагонисты и агонисты орексина; агонисты и антагонисты прокинетицина; антагонисты кальциевых каналов T-типа; триазолопиридины, бензодиазепины, барбитураты; антагонисты 5-HT_{1A} (такие как лекозотан); антагонисты 5-HT₂; агонисты 5-HT₄ (такие как PRX-03140); антагонисты 5-HT₆ (такие как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA- 333 и ксалипроден); антагонисты и обратные агонисты гистаминовых H₃ рецепторов (такие как S38093, ABT-834, ABT 829, GSK 189254 и CEP16795); ингибиторы

фосфодиестеразы 4 (PDE₄; от англ.: phosphodiesterase 4) (такие как HT0712); ингибиторы PDE₉ (такие как BI40936); ингибиторы PDE₁₀; ингибиторы гистондеацетилазы (HDAC; от англ.: histone deacetylase); антагонисты KCNQ; обратные агонисты рецепторов А гамма-аминомасляной кислоты (GABA_A; от англ.: gamma-aminobutyric acid); усилители GABA-сигнализации; агонисты GABA, NAM или PAM альфа5-субъединицы GABA_A рецептора; антипсихотики; ингибиторы моноаминоксидазы-В (MAO-В; от англ.: monoamine oxidase B); ингибиторы транспорта допамина; ингибиторы транспорта норадреналина; агонисты и частичные агонисты D₂; антихолинергические препараты (такие как бипериден); ингибиторы катехол-О-метилтрансферазы (COMT; от англ.: catechol-O-methyltransferase) (такие как энтакапон); антагонисты A_{2a} аденозиновых рецепторов; холинергические агонисты; соединения из фенотиазинового, тиоксантенового (такие как хлорпротиксен и тиотиксен), гетероциклического дибензазепинового (такие как клозапин), бутирофенонового (такие как галоперидол), дифенилбутилпиперидинового (такие как пимозид) и индолонового (такие как молиндолон) классов нейролептических агентов; локсапин, сульперид и рисперидон; леводопа; блокаторы кальциевых каналов (такие как зиконотид и NMED160); ингибиторы матриксных металлопротеиназ (MMP; от англ.: matrix metalloproteinases); тромболитические агенты; опиоидные анальгетики (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфано, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен); прамипексол; ропинирол; фактор ингибирования нейтрофилов; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI; от англ.: serotonin reuptake inhibitors) или ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRIs; от англ.: serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors); трициклические антидепрессантные средства; модуляторы норэпинефрина; литий; вальпроат; габапентин; прегабалин; ризатриптан; золмитриптан; наратриптан и суматриптан; или другие лекарственные средства, влияющие на рецепторы или ферменты, которые повышают эффективность, безопасность, удобство применения или снижают нежелательные побочные эффекты или токсичность соединений по настоящему изобретению.

Известные положительные аллостерические модуляторы α7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов включают производные 2-анилин-4-арилтриазола (WO 2007/031440 A2, JANSSEN PHARMACEUTICA NV), производные амидов (WO 2009/100294 A2, ABBOT LAB.), тризамещенные 1,2,4-триазолы (WO 2009/115547 A1, JANSSEN PHARMACEUTICA NV), производные индола (WO 2009/127678 A1, GLAXO

GROUP LTD. и WO 2009/127679 A1, GLAXO GROUP LTD.), тетразолзамещенные производные ариламидов (WO 2009/043780 A1, HOFFMANN LA ROCHE), производные циклопропилариламидов (WO 2009/043784 A1, HOFFMANN LA ROCHE), тризамещенные пиразолы (WO 2009/135944 A1, JANSSEN PHARMACEUTICA NV), производные пиррола (WO 2014/141091 A1, LUPIN LTD), производные циклопропилбензола (WO 2017/165256 A1, MERCK SHARP & DOHME CORP.) и замещенные бициклические гетероарильные производные (WO 2018/085171 A1, MERCK SHARP & DOHME CORP.).

Настоящее изобретение направлено на новый класс соединений, которые демонстрируют положительную аллостерическую модуляцию $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Иллюстративный вариант осуществления настоящего изобретения проиллюстрирован посредством примера на прилагаемых графических материалах, на которых одинаковые ссылочные номера обозначают одинаковые или сходные элементы, и где:

Фиг. 1 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 1. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Фиг. 2 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 6. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Фиг. 3 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 7. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Фиг. 4 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 26. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Фиг. 5 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 41. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

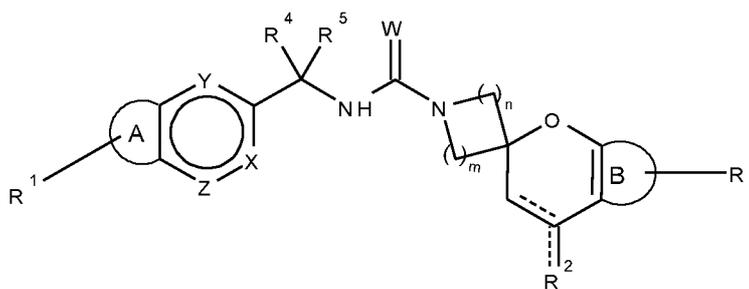
5 Фиг. 6 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 43. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

10 Фиг. 7 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 52. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

15 Фиг. 8 иллюстрирует результаты теста на узнавание места для соединения из Примера 61. Показано время исследования, проведенное в новом [N] и уже знакомом [O] рукавах Y-лабиринта. Scop: скополамин (1 мг/кг, внутривнутрино). * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

20 в которой

A является пяти- или шестичленным гетероциклом;

B является шестичленным карбоциклом или гетероциклом;

X является атомом С или атомом N;

Y является атомом С или атомом N;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

5 R¹ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

R² является атомом H или атомом O;

R³ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена, гало-C₁₋₆-алкильной группой или C₁₋₆-алкоксильной группой;

R⁴ является атомом H или C₁₋₆-алкильной группой;

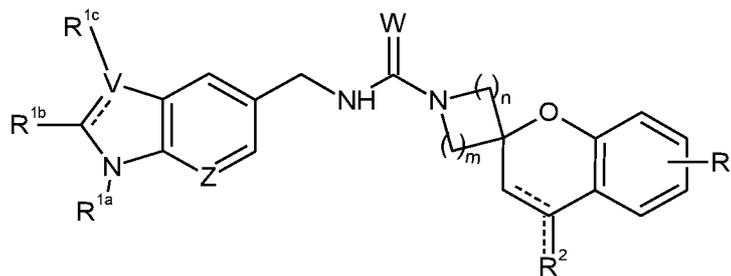
10 R⁵ является атомом H или C₁₋₆-алкильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

== является одинарной или двойной связью;

15 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II)



(II)

V является атомом С или атомом S;

20 Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

R^{1a} является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой или гало- C_{1-6} -алкильной группой;

R^{1b} является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-6} -алкильной группой;

5 R^{1c} является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-6} -алкильной группой, если V является атомом С; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

R^2 является атомом Н или атомом О;

10 R^3 является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-6} -алкильной группой или C_{1-6} -алкоксильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

\equiv является одинарной или двойной связью;

15 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или формулы (II), определенное выше, для использования при лечении или профилактике болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

20 В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или формулы (II), определенного выше, для производства медикамента для лечения или профилактики болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

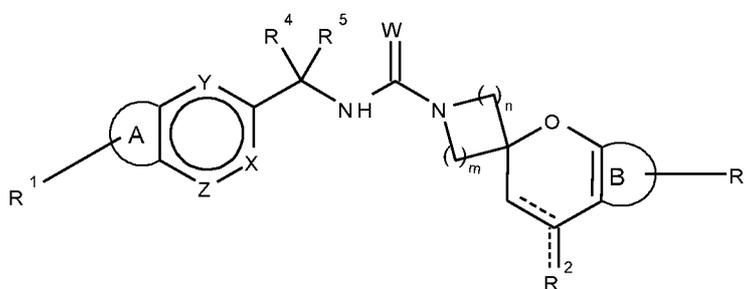
25 В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или такой профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или формулы (II), определенного выше.

В следующем аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I) или формулы (II), определенные выше, могут быть введены в комбинации с другими соединениями, используемыми для лечения или профилактики болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

- 5 В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ производства соединений формулы (II).

СВЕДЕНИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ВОЗМОЖНОСТЬ
ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I)

10

в которой

A является пяти- или шестичленным гетероциклом;

B является шестичленным карбоциклом или гетероциклом;

X является атомом С или атомом N;

15 Y является атомом С или атомом N;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

R¹ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

20 R² является атомом H или атомом O;

R³ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена, гало-C₁₋₆-алкильной группой или C₁₋₆-алкоксильной группой;

R⁴ является атомом Н или C₁₋₆-алкильной группой;

R⁵ является атомом Н или C₁₋₆-алкильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

== является одинарной или двойной связью;

5 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

При использовании в контексте настоящего изобретения термин «пятичленный гетероцикл» относится к необязательно замещенной насыщенной, ненасыщенной или ароматической кольцевой системе, содержащей пять атомов и включающей один, два, три или четыре гетероатома (выбранных из атомов азота, кислорода или серы). Примеры пятичленных гетероциклических фрагментов включают, но не ограничены этим, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофурил, дигидрофурил, фурил, тетрагидротиофенил, тиофенил, имидазолидинил, имидазолил, пиразолидинил, пиразолил, оксазолидинил, изоксазолидинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тиазолил, изотиазолил, диоксоланил, дитиоланил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тетразолил.

При использовании в контексте настоящего изобретения термин «шестичленный гетероцикл» относится к необязательно замещенной насыщенной, ненасыщенной или ароматической кольцевой системе, содержащей шесть атомов и включающей один, два, три или четыре гетероатома (выбранных из атомов азота, кислорода или серы). Примеры шестичленных гетероциклов включают, но не ограничены этим, пиперидинил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, пиранил, тиопиранил, пиперазинил, гомопиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил.

При использовании в контексте настоящего изобретения термин «шестичленный карбоцикл» относится к необязательно замещенной насыщенной, ненасыщенной или ароматической кольцевой системе, содержащей шесть атомов углерода, включающей циклогексил, циклогексенил, циклогексадиенил и фенил.

30 Термины «галло» или «галоген» при использовании в контексте настоящего изобретения отдельно или в качестве части другой группы относятся к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин «С₁₋₆-алкил» при использовании в контексте настоящего изобретения отдельно или в качестве части другой группы относится к насыщенной углеводородной группе с линейной или разветвленной цепью, содержащей один, два, три, четыре, пять или шесть атомов углерода, включающей, но не ограниченной этим, метильную, этильную, н-пропильную, изопропильную, н-бутильную, втор-бутильную и трет-бутильную группы.

Термин «гало-С₁₋₆-алкил» при использовании в контексте настоящего изобретения относится к по меньшей мере одному атому галогена, определенному выше, связанному с исходным молекулярным фрагментом через «С₁₋₆-алкильную» группу, определенную выше. Если имеется несколько атомов галогенов, то атомы галогенов могут быть идентичными или различными, и атомы галогенов могут быть присоединены к различным атомам углерода, или несколько атомов галогенов могут быть присоединены к одному и тому же атому углерода. Гало-С₁₋₆-алкильные группы включают, но не ограничены этим, дифторметильную, трифторметильную и 2-хлорэтильную группы.

Термин «С₁₋₆-алкоксильная группа» при использовании в контексте настоящего изобретения относится к «С₁₋₆-алкильной» группе, определенной выше, связанной с исходным молекулярным фрагментом через атом кислорода, включающей, но не ограниченной этим, метоксильную, этоксильную, н-пропоксильную, изопропоксильную и трет-бутоксильную группы.

Термин «фармацевтически приемлемый» описывает ингредиент, который можно использовать для приготовления фармацевтической композиции, который является в целом безопасным, не токсичным и не является нежелательным с биологической или иной точки зрения, и включает ингредиенты, которые являются приемлемыми для применения в ветеринарии и для применения в фармацевтических препаратах для людей.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к обычной соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства соединений формулы (I) и формулы (II), и которую можно получить с использованием подходящих нетоксичных органических или неорганических кислот или органических или неорганических оснований. Примеры солей присоединения кислоты включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как, но без ограничения этим, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная

кислота, сульфаминовая кислота, фосфорная кислота, азотная кислота и перхлорная кислота, и соли, полученные из органических кислот, таких как, но без ограничения этим, уксусная кислота, пропионовая кислота, бензойная кислота, гликолевая кислота, фенилуксусная кислота, салициловая кислота, малоновая кислота, малеиновая кислота, олеиновая кислота, памоевая кислота, пальмитиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, винная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, глутаминовая кислота, фумаровая кислота и т.п. Примерами солей присоединения щелочи являются соли, полученные из гидроксидов аммония, калия, натрия и четверичного аммония, таких как гидроксид тетраметиламмония.

Термин «пролекарство» относится к производным соединений формулы (I) и формулы (II) по настоящему изобретению, которые сами по себе не имеют терапевтического эффекта, но содержат такие группы, которые после химического или метаболического разложения *in vivo* (биотрансформации) превращаются в «биологически активный метаболит», который отвечает за терапевтический эффект. Такие разлагаемые группы, связанные с соединениями формулы (I) и формулы (II) по настоящему изобретению, в частности – подходящие для пролекарств, известны в данной области техники и могут быть применены в соединениях по настоящему изобретению (Rautio et al., *Nature Reviews - Drug Discovery* 2008, 7:255-270).

Термин «гидрат» означает нековалентные комбинации воды и растворенного вещества.

Термин «сольват» означает нековалентные комбинации растворителя и растворенного вещества. Растворители включают, но не ограничены этим, этанол, 2-пропанол, ацетонитрил и тетрагидрофуран.

Термины «необязательный» или «необязательно» означают, что далее описано явление или обстоятельство, которое может возникать или не возникать, и что описание включает ситуации, в которых явление или обстоятельство возникает, и ситуации, в которых оно не возникает.

Термин «необязательно замещенный» означает не замещенный или замещенный одним или более заместителями, описанными в данной публикации. В контексте настоящего изобретения термин «один или более» означает от одного до наибольшего возможного числа заместителей, то есть от замещения одного атома

водорода до замещения всех атомов водорода. Предпочтительно наличие одного, двух или трех заместителей на данном атоме.

Термины «терапия» или «лечение» болезненного состояния включают:

- а) предотвращение болезненного состояния, то есть обеспечение того, что клинические симптомы болезненного состояния не развиваются у субъекта, который может быть подвержен или предрасположен к болезненному состоянию, но еще не испытывает или не обнаруживает симптомов болезненного состояния,
- б) ингибирование болезненного состояния, то есть прекращение развития болезненного состояния или его клинических симптомов, или
- в) облегчение болезненного состояния, то есть обеспечение временного или стойкого регресса болезненного состояния или его клинических симптомов.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), в которой

A является пятичленным гетероциклом, причем члены кольца выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, азота, кислорода и серы;

B является шестичленным карбоциклом или гетероциклом, причем члены кольца выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, азота, кислорода и серы;

X является атомом C;

Y является атомом C;

Z является атомом C или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

R¹ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

R² является атомом H или атомом O;

R³ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена, гало-C₁₋₆-алкильной группой или C₁₋₆-алкоксильной группой;

R⁴ является атомом H;

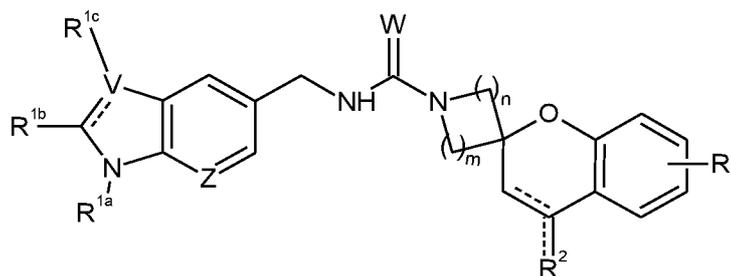
R⁵ является атомом H;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

\equiv является одинарной или двойной связью;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II),



(II)

в которой

10 V является атомом С или атомом S;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

R^{1a} является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

15 R^{1b} является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

R^{1c} является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой, если V является атомом С; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

20 R² является атомом H или атомом O;

R³ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена, гало-C₁₋₆-алкильной группой или C₁₋₆-алкоксильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

\equiv является одинарной или двойной связью;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом C или атомом S ;

Z является атомом C или атомом N ;

10 W является атомом O или атомом S ;

R^{1a} является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1b} является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

15 R^{1c} является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой, если V является атомом C ; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S ;

R^2 является атомом H ;

20 R^3 является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или C_{1-4} -алкоксильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

\equiv является одинарной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной или двойной связью внутри кольца;

25 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С или атомом S;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом О или атомом S;

5 R^{1a} является атомом Н, С₁₋₄-алкильной группой или гало-С₁₋₄-алкильной группой;

R^{1b} является атомом Н, С₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-С₁₋₄-алкильной группой;

10 R^{1c} является атомом Н, С₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-С₁₋₄-алкильной группой, если V является атомом С; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

R² является атомом Н;

R³ является атомом Н, С₁₋₄-алкильной группой, гало-С₁₋₄-алкильной группой или С₁₋₄-алкоксильной группой;

n и m равны 1;

15 --- является одинарной связью, если она соединена с R², и одинарной или двойной связью внутри кольца;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

20 В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С или атомом S;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом О или атомом S;

25 R^{1a} является атомом Н, С₁₋₄-алкильной группой или гало-С₁₋₄-алкильной группой;

R^{1b} является атомом Н, С₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-С₁₋₄-алкильной группой;

R^{1c} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой, если V является атомом C; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

R^2 является атомом H;

- 5 R^3 является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или C_{1-4} -алкоксильной группой;

n и m равны 2;

\equiv является одинарной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной или двойной связью внутри кольца;

- 10 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

- 15 V является атомом C или атомом S;

Z является атомом C или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

R^{1a} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

- 20 R^{1b} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1c} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой, если V является атомом C; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

- 25 R^2 является атомом H;

R^3 является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или C_{1-4} -алкоксильной группой;

n равно 1;

m равно 2;

\equiv является одинарной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной или двойной связью внутри кольца;

5 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом C или атомом S ;

10 Z является атомом C или атомом N ;

W является атомом O или атомом S ;

R^{1a} является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

15 R^{1b} является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1c} является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой, если V является атомом C ; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S ;

R^2 является атомом O ;

20 R^3 является атомом H , C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или C_{1-4} -алкоксильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

\equiv является двойной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной связью внутри кольца;

25 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С или атомом S;

Z является атомом С или атомом N;

5 W является атомом O или атомом S;

R^{1a} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

R^{1b} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

10 R^{1c} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₄-алкильной группой, если V является атомом С; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

R² является атомом O;

15 R³ является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена, гало-C₁₋₄-алкильной группой или C₁₋₄-алкоксильной группой;

n и m равны 1;

══ является двойной связью, если она соединена с R², и одинарной связью внутри кольца;

20 или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С или атомом S;

25 Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

R^{1a} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

R^{1b} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1c} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой, если V является атомом C; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

R^2 является атомом O;

R^3 является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или C_{1-4} -алкоксильной группой;

n и m равны 2;

10 $\equiv\equiv$ является двойной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной связью внутри кольца;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

15 В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом C или атомом S;

Z является атомом C или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

20 R^{1a} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1b} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

25 R^{1c} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой, если V является атомом C; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

R^2 является атомом O;

R^3 является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или C_{1-4} -алкоксильной группой;

n равно 1;

m равно 2;

5 $\equiv\equiv$ является двойной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной связью внутри кольца;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

10 В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O;

15 R^{1a} является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой или гало- C_{1-6} -алкильной группой;

R^{1b} является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-6} -алкильной группой;

20 R^{1c} является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-6} -алкильной группой;

R^2 является атомом Н или атомом O;

R^3 является атомом Н, C_{1-6} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-6} -алкильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

25 $\equiv\equiv$ является одинарной или двойной связью;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С;

Z является атомом С или атомом N;

5 W является атомом O;

R^{1a} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

R^{1b} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

10 R^{1c} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

R² является атомом H или атомом O;

R³ является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

15 n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

== является одинарной или двойной связью;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

20 В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

25 R^{1a} является атомом H, C₁₋₄-алкильной группой или гало-C₁₋₄-алкильной группой;

R^{1b} является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1c} является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

5 R^2 является атомом О;

R^3 является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкоксильной группой;

n и m равны 1;

10 $\equiv\equiv$ является двойной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной связью внутри кольца;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

15 В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом С;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом О или атомом S;

20 R^{1a} является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1b} является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1c} является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

25 R^2 является атомом О;

R^3 является атомом Н, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкоксильной группой;

n и m равны 2;

\equiv является двойной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной связью внутри кольца;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (II), в которой

V является атомом C;

Z является атомом C или атомом N;

10 W является атомом O или атомом S;

R^{1a} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^{1b} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

15 R^{1c} является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена или гало- C_{1-4} -алкильной группой;

R^2 является атомом O;

R^3 является атомом H, C_{1-4} -алкильной группой, атомом галогена, гало- C_{1-4} -алкильной группой или гало- C_{1-4} -алкоксильной группой;

20 n равно 1;

m равно 2;

\equiv является двойной связью, если она соединена с R^2 , и одинарной связью внутри кольца;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

25 В варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или формулы (II), выбранным из группы, состоящей из:

- 6'-фтор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 6-хлор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидроспиро[1-бензопиран-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид;
- 5 6'-хлор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 7'-фтор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 10 *N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 6-хлор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-3,4-дигидроспиро[1-бензопиран-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид;
- N*-[(3-хлор-1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-6'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 15 6'-хлор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 6'-фтор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 6'-фтор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]спиро[азетидин-3,2'-хромен]-1-карбоксамид;
- 20 да;
- N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 6'-хлор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 25 6',8'-дифтор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;
- 7'-хлор-*N*-[(2-хлор-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

7'-хлор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

7'-фтор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

5 *N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-6'-(трифторметил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-7'-(трифторметил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

10 *N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-7'-(трифторметил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

6',8'-дихлор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

7'-фтор-4'-оксо-*N*-{[2-(трифторметил)-1*H*-индол-5-ил]метил}-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

15 *N*-{[2-(дифторметил)-1*H*-индол-5-ил]метил}-7'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

или к их фармацевтически приемлемым солям, биологически активным метаболитам, пролекарствам, рацематам, энантиомерам, диастереомерам, сольватам и гидратам.

20 В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или формулы (II), определенное выше, для применения при лечении или профилактике болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

25 В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или формулы (II), определенного выше, для производства медикамента для лечения или профилактики болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

30 В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения или профилактики болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, включающий введение млекопитающему,

нуждающемуся в таком лечении или такой профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или формулы (II), определенного выше.

В варианте осуществления настоящего изобретения болезнь, связанная с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбрана из группы психотических расстройств, включающих, но не ограниченных этим, шизофрению, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, или неуточненное психотическое расстройство, когнитивное нарушение, включающее, но не ограниченное этим, когнитивное нарушение в результате инсульта, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, ВИЧ-ассоциированную деменцию, фронтотемпоральную деменцию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую (васкулярную) деменцию, цереброваскулярную болезнь или другие состояния деменции и деменцию, ассоциированную с другими дегенеративными заболеваниями, включающими, но не ограниченными этим, амиотрофический боковой склероз, другие острые или подострые состояния, которые могут вызывать снижение когнитивных функций, включающие, но не ограниченные этим, делирий, травматическое повреждение головного мозга, сенильную деменцию, легкие когнитивные нарушения, синдром Дауна, депрессию и когнитивный дефицит, связанные с другими заболеваниями, и дискинетические расстройства, включающие, но не ограниченные этим, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, вызванный нейролептиками, или поздние дискинезии, депрессию и расстройства настроения (аффективные расстройства), включающие, но не ограниченные этим, депрессивные расстройства и эпизоды, биполярные расстройства, циклотимическое расстройство и неуточненное биполярное расстройство, другие аффективные расстройства, аффективное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и неуточненное аффективное расстройство, тревожные расстройства, паническое расстройство и панические атаки, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, фобии и неуточненное тревожное расстройство; расстройства, вызванные

употреблением психоактивных веществ, включающие, но не ограниченные этим, расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ или расстройства, вызванные психоактивными веществами, включающими, но не ограниченными этим, алкоголь, никотин, амфетамин, фенциклидин, опиоиды, каннабис, кокаин, кофеин, галлюциногены, ингаляционные наркотики, седативные препараты, снотворные, анксиолитики, несколькими психоактивными веществами или расстройства, вызванные другими психоактивными веществами; расстройства сна, включающие, но не ограниченные этим, нарколепсию, диссомнии, первичную гиперсомнию, расстройства сна, связанные с дыханием, расстройства сна, связанные с нарушением циркадных ритмов, и неуточненную диссомнию; парасомнии, нарушение сна, связанное со страхом, сомнамбулическое расстройство и неуточненную парасомнию; расстройства сна, связанные с другим ментальным расстройством; расстройство сна, обусловленное соматическим заболеванием, и расстройство сна, обусловленное применением психоактивных веществ; метаболические расстройства и расстройства пищевого поведения, включающие, но не ограниченные этим, нервную анорексию, нервную булимию, ожирение, компульсивное расстройство пищевого поведения, компульсивное переедание и неуточненное расстройство пищевого поведения; сахарный диабет, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника; расстройства аутистического спектра включающие, но не ограниченные этим, аутическое расстройство, расстройство Аспергера, расстройство Ретта, детское дезинтегративное расстройство и неуточненное первазивное расстройство развития; расстройство дефицита внимания/гиперактивности, расстройства социального поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство и неуточненное расстройство социального поведения; тиковые расстройства, включающие, но не ограниченные этим, расстройство Туретта, личностные расстройства; сексуальные дисфункции, такие как расстройства полового влечения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства, болевое сексуальное расстройство, неуточненная сексуальная дисфункция, парафилии, расстройства половой идентичности, бесплодие, предменструальный синдром и неуточненные сексуальные расстройства; расстройства дыхательной системы, такие как кашель, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление легких, расстройства сердечно-сосудистой системы, такие как сердечная недостаточность, аритмия сердца, гипертензия; воспаление, воспалительную и нейропатическую боль, ревматоидный артрит, остеоартрит, аллергии, саркоидоз, псориаз, атаксии, дистонии, системную красную волчанку, мании, синдром беспокойных ног,

прогрессирующий надъядерный паралич, эпилепсию, миоклонии, мигрени, амнезии, синдром хронической усталости, катаплексию, ишемию головного мозга, рассеянный склероз, энцефаломиелит, десинхроноз, церебральную амилоидную ангиопатию и сепсис.

- 5 В варианте осуществления настоящего изобретения болезнь, связанная с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, выбрана из группы, состоящей из нарушения когнитивных функций, шизофрении и аутизма.

Настоящее изобретение также относится к комбинированным терапиям, в которых соединение по настоящему изобретению или фармацевтическую
10 композицию или рецептуру, содержащую соединение по настоящему изобретению, вводят совместно с другим терапевтическим агентом или другими терапевтическими агентами для лечения одного или более состояний, указанных выше. Такие терапевтические агенты могут быть выбраны из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, агонистов или антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA),
15 антиамилоидных антител, ингибиторов или модуляторов бета-секретазы или гамма-секретазы, ингибиторов фосфорилирования тау-белка; модуляторов конформации ApoE4; ингибиторов p25/CDK5; антагонистов NK1/NK3 рецепторов, ингибиторов циклооксигеназы-2 (COX-2), ингибиторов обогащенной лейцином повторяющейся киназы 2 (LRRK2), ингибиторов
20 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (HMG-CoA) редуктазы, нестероидных противовоспалительных средств (NSAIDs), витамина E, ингибиторов транспорта глицина, антагонистов сайтов глицина, агонистов бета-рецептора X печени (LXR β), модуляторов андрогеновых рецепторов, блокаторов образования A β олигомера, антагонистов NR2B рецепторов NMDA, противовоспалительных соединений,
25 агонистов гамма-рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ), антагонистов или обратных агонистов рецепторов каннабиноидов CB-1, агонистов рецепторов каннабиноидов CB-2, антагонистов ванилоидных рецепторов VR-1, антагонистов рецепторов брадикинина B1, блокаторов и антагонистов натриевых каналов, ингибиторов NO-синтазы (NOS), антибиотиков, стимуляторов секреции
30 гормона роста, активаторов калиевых каналов, агонистов α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (AMPA) или модуляторов AMPA, ингибиторов гликоген-синтазы-киназы 3 (GSK3), агонистов нейрональных никотиновых рецепторов, лигандов MARK, агонистов M₁ mAChR или M₄ mAChR или PAM, антагонистов mGluR2 или NAM или PAM, антагонистов
35 mGluR5, агонистов альфа-адренорецепторов, лигандов ADAM-10, седативных

средств, снотворных средств, анксиолитиков, антипсихотиков, циклопирролонов, имидазопиридинов, пиразолопиримидинов, малых транквилизаторов, агонистов и антагонистов мелатонина, мелатонергических агентов, антагонистов и агонистов орексина, агонистов и антагонистов прокинетицина, антагонистов кальциевых каналов Т-типа, триазолопиридинов, бензодиазепинов, барбитуратов, антагонисты серотониновых рецепторов подсемейства 5-HT_{1A}, антагонистов серотониновых рецепторов подсемейства 5-HT₂; агонистов серотониновых рецепторов подсемейства 5-HT₄, антагонистов серотониновых рецепторов подсемейства 5-HT₆, антагонистов и обратных агонистов гистаминовых H₃ рецепторов, ингибиторов фосфодиестеразы 4 (PDE₄), ингибиторов PDE₉, ингибиторов PDE₁₀, ингибиторов гистондеацетилазы (HDAC), антагонистов KCNQ, обратных агонистов рецепторов А гамма-аминомасляной кислоты (GABA_A), усилителей GABA-сигнализации, агонистов GABA, NAM или PAM альфа5-субъединицы GABA_A рецептора, антипсихотиков, ингибиторов моноаминоксидазы-В (MAO-В), ингибиторов транспорта допамина, ингибиторов транспорта норадреналина, агонистов и частичных агонисты D₂, антихолинергических препаратов, ингибиторов катехол-О-метилтрансферазы (COMT), антагонистов A2a аденозиновых рецепторов; холинергических агонистов, нейролептических агентов, локсапина, сульпирида и рисперидона, леводопа, блокаторов кальциевых каналов, ингибиторов матриксных металлопротеиназ (MMP), тромболитических агентов, опиоидных анальгетиков, прамипексола, ропинирола, фактора ингибирования нейтрофилов, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) или ингибиторов обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRIs), трициклических антидепрессантных средств, модуляторов норэпинефрина, лития, вальпроата, габапентина, прегабалина, ризатриптана, золмитриптана, наратриптана и суматриптана.

В варианте осуществления настоящего изобретения терапевтические агенты выбраны из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антагонистов рецепторов NMDA, ингибиторов бета-секретазы, антипсихотиков, NAM или PAM альфа5 субъединицы рецепторов GABA_A, антагонистов гистаминовых H₃ рецепторов, антагонистов 5-HT₆ рецепторов, агонистов M₁ mAChR или M₄ mAChR или PAM, антагонистов mGluR2 или NAM или PAM, и леводопа.

В следующем аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ производства соединений формулы (II) согласно приведенной ниже схеме реакции.

Соединения по настоящему изобретению синтезировали поточным способом с использованием путей и схем синтеза, описанных ниже.

Во всем описании общие формулы обозначены римскими цифрами (I), (II), (III) и т.д.

5 Схема 1

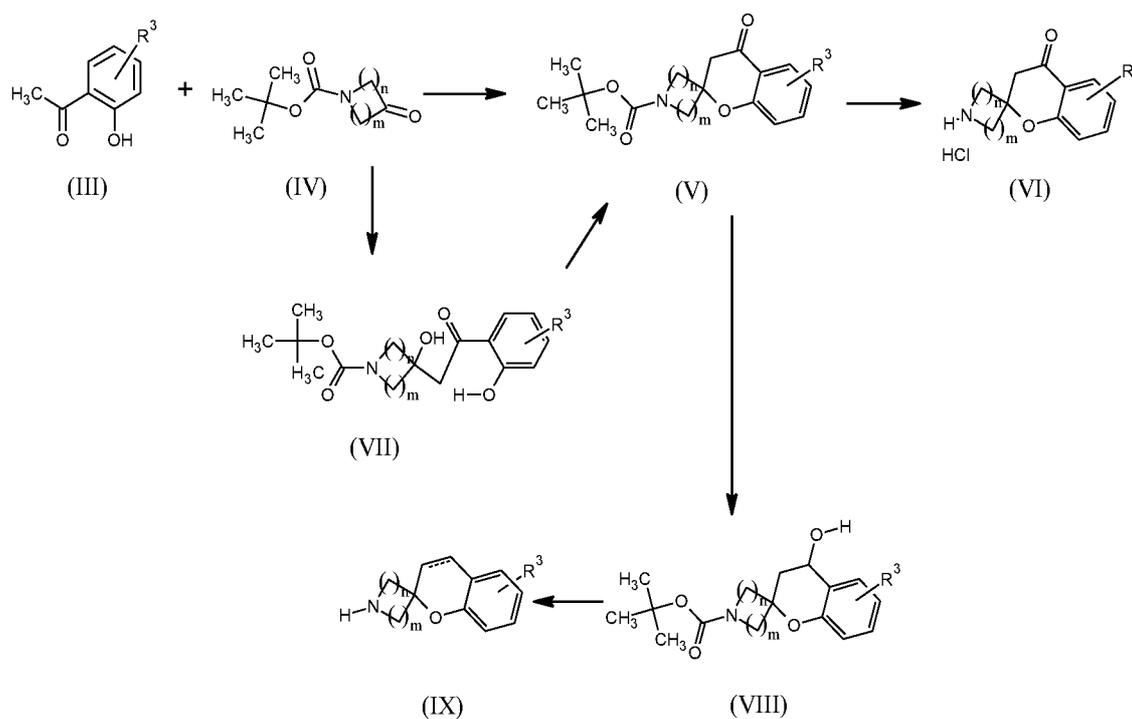
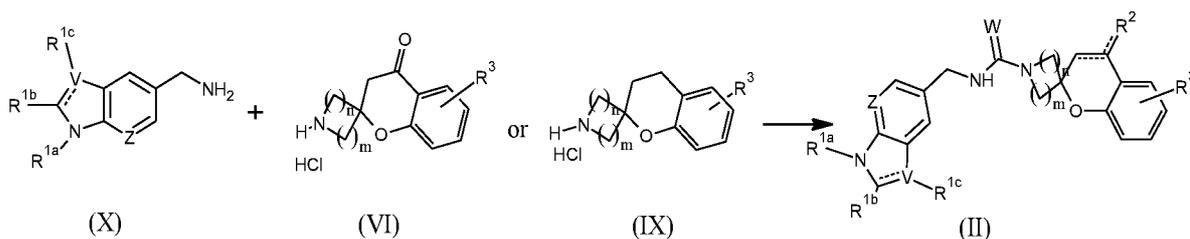
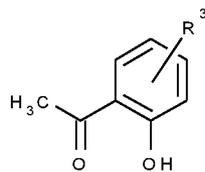


Схема 2



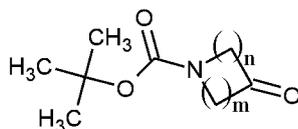
10 Схема 1

Проведение реакции производного ацетофенона формулы (III)



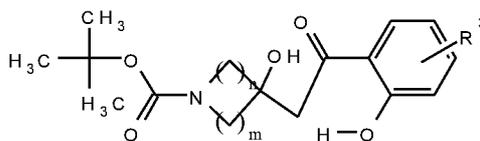
(III)

- в которой значение R^3 описано выше для соединения формулы (II) – с производным азотсодержащего циклического алифатического кетона формулы (IV)



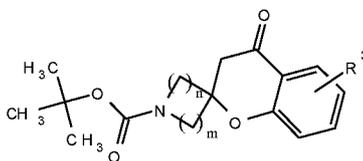
(IV)

5 - в которой значения p и m указаны выше для соединения формулы (II) – либо с использованием двух отдельных стадий через соединение формулы (VII)



(VII)

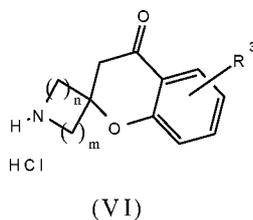
10 - в которой значения p и m указаны выше для соединения формулы (II) – либо непосредственно в одну стадию с получением спирохроманонового соединения формулы (V)



(V)

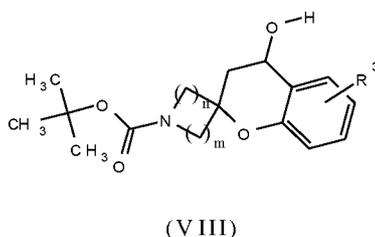
- в которой значения R^3 , p и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II) – которое затем реагирует с

a.) хлористым водородом с получением производного соли спирохроманона формулы (VI)

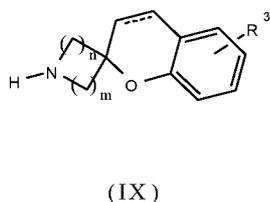


5 - в которой значения R^3 , n и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II) – или

b.) сложными гидроксидами с получением соответствующего спирохроманолового соединения формулы (VIII)



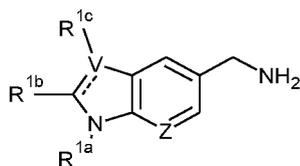
10 - в которой значения R^3 , n и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II) – после чего соединение формулы (VIII) восстанавливают триэтилфосфином с получением 3,4-дигидроспирохроменолового/спирохроменолового соединения формулы (IX)



15 - в которой значения R^3 , n и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II).

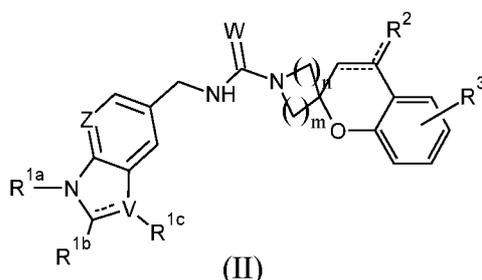
Схема 2

Затем проводят реакцию полученного таким образом производного формулы (IX) или формулы (VI) с производными гетероциклических аминов формулы (X)



(X)

- в которой значения R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , V и Z являются такими, как указано выше для формулы (II) – с получением карбамидного/тиокарбамидного производного формулы (II)



(II)

5

- в которой значения R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , V, Z, n, m и W являются такими, как указано выше для формулы (II).

Синтез защищенного спирохроман-4-она формулы (V) можно провести различными способами:

- 10 а) Конденсацию производных ацетофенона формулы (III) с производными азотсодержащих циклических алифатических кетонов формулы (IV) предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например – в метаноле, предпочтительно – в присутствии пирролидина. Реакцию предпочтительно проводят при температуре кипения растворителя. Необходимое время реакции лежит в
- 15 диапазоне от 15 часов до 20 часов. Реакции контролируют с использованием тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь гасят посредством выпаривания растворителя. Продукт формулы (V) выделяют посредством экстракции подходящим органическим растворителем или посредством фильтрации после удаления органического растворителя или посредством колоночной хроматографии.
- 20 б) Реакцию производного ацетофенона формулы (III) с производными азотсодержащих циклических алифатических кетонов формулы (IV) предпочтительно проводят в подходящем растворителе, например – в тетрагидрофуране, предпочтительно – в присутствии сильного основания, например

– диизопропиламида лития. Реакцию проводят при температуре, лежащей в диапазоне от -20°C до комнатной температуры. Необходимое время реакции лежит в диапазоне от 3 часов до 4 часов. Развитие реакции контролируют с использованием тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь гасят
5 посредством добавления насыщенного раствора хлорида аммония. Продукт формулы (VII) выделяют посредством экстракции подходящим органическим растворителем и посредством фильтрации после удаления органического растворителя.

Дегидроциклизацию производных формулы (VII) предпочтительно проводят в
10 подходящих растворителях в присутствии, например, трифторуксусного ангидрида и DBU (1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ена).

Если в явном виде не указано иное, то растворители, температуру и другие условия реакции легко может подобрать специалист в данной области техники. Конкретные процедуры приведены в разделе «Примеры». Реакционные смеси
15 можно обработать дальше традиционным способом, например – посредством удаления растворителя из остатка и дальнейшей очистки с использованием методологий, известных в данной области техники, которые включают, но не ограничены этим, кристаллизацию, экстракцию, тритурацию и хроматографию.

Желаемые соли незащищенного спирохроман-4-она формулы (VI) можно
20 получить с использованием различных методологий, известных в данной области техники. Предпочтительно реакцию проводят в этилацетате (EtOAc; от англ.: ethylacetate) с соляной кислотой при температуре, лежащей в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимое время реакции лежит в диапазоне от 2 часов до 3 часов. Развитие реакции контролируют с использованием тонкослойной хроматографии и выделяют продукт посредством фильтрации.
25

Восстановление производных формулы (V) (карбонильной группы спирокетона) предпочтительно проводят в подходящих растворителях, например – в этаноле с NaBH_4 . Развитие реакции контролируют с использованием тонкослойной хроматографии. Неочищенный спирохроман-4-ол выделяют посредством удаления
30 растворителя, затем остаток распределяют между дихлорметаном и водой и выпаривают органическую фазу с получением титульного соединения, которое используют без очистки на следующей стадии.

Восстановительное деоксигенирование производных спирохроман-4-ола формулы (VIII) осуществляют с использованием хорошо известного способа восстановления, называемого «ионной гидрогенизацией»: посредством обработки гидроксипроизводных системой $\text{Et}_3\text{SiH}/\text{CF}_3\text{COOH}$ при 90°C в течение периода времени, лежащего в диапазоне от 6 часов до 18 часов. Развитие реакции контролируют с использованием тонкослойной хроматографии. Реакционную смесь выпаривают, остаток обрабатывают насыщенным раствором NaHCO_3 и выделяют продукт формулы (IX) посредством экстракции подходящим органическим растворителем.

10 Большая часть производных первичных аминов формулы (X) являются коммерчески доступными, или специалист в данной области техники сможет их синтезировать из коммерчески доступных исходных материалов и реагентов с использованием различных способов, описанных на предшествующем уровне техники. Синтез некоторых новых производных аминов формулы (X) описан в
15 разделе «Примеры».

Соединения формулы (II), описанные выше, можно получить посредством активации соответствующих первичных аминных соединений формулы (X) с использованием стандартных процедур и реагентов, например – CDI (1,1'-карбонилдиимдазола), хлороформатов или 1,1'-тиокарбонилдиимдазола, в
20 подходящих растворителях, например – в дихлорметане в атмосфере аргона, с последующим добавлением реагента (формулы (VI) или формулы (IX)). Реакцию проводят при температуре, лежащей в диапазоне от 0°C до комнатной температуры. Необходимое время реакции лежит в диапазоне от 15 часов до 20 часов. Развитие реакции контролируют с использованием тонкослойной хроматографии.
25 Дальнейшую обработку реакционной смеси можно выполнить различными способами, обычно ее гасят посредством добавления воды. Продукт выделяют посредством экстракции подходящим органическим растворителем и очищают посредством кристаллизации или колоночной хроматографии.

В объем настоящего изобретения входят все возможные изотопически
30 маркированные формы соединений.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить с использованием орального, парентерального (например, посредством внутримышечной, внутривенной, внутрисуставной, интратекальной, внутривенной, прямой интравентрикулярной, интрацеребровентрикулярной, интрамедуллярной инъекций,

интрацистернальной инъекции или инфузии, подкожной инъекции или импланта), внутриглазного, назального, вагинального, ректального, сублингвального и местной путей введения, и они могут включены, по отдельности или совместно, в подходящие единичные дозированные формы, содержащие фармацевтически приемлемые наполнители, подходящие для каждого пути введения.

Альтернативно можно вводить соединения местно, а не системно; например – посредством инъекции соединения непосредственно в область почки или сердца, часто – в форме композиции с модифицированным выделением. Кроме того, можно вводить лекарственный препарат в системе направленной доставки лекарственного средства, например – в липосоме, покрытой тканеспецифичными антителами. Липосомы избирательно захватываются органом-мишенью.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат от 0,01 мг до 500 мг активного ингредиента в единичной дозированной форме. Однако количество активного ингредиента в некоторых композициях может превышать верхнюю или нижнюю границы, указанные выше.

Соединения можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в день, предпочтительно – один или два раза в день.

Дозировку и режим дозирования можно отрегулировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Однако следует понимать, что конкретные дозировки и частоты дозирования у конкретных пациентов могут варьироваться, и они будут зависеть от множества факторов, включающих активность конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и длительности действия этого соединения, возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, способа и времени введения, скорости выведения, комбинации лекарственных средств, степени тяжести состояния пациента и терапии основного заболевания.

В качестве следующего аспекта настоящего изобретения предусмотрен способ фармацевтического производства медикаментов, содержащих соединения формулы (I) или формулы (II) или их фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены в различных фармацевтических лекарственных формах, включающих, но не ограниченных этим, твердые лекарственные формы для перорального

применения, такие как таблетки (например, буккальные, сублингвальные, шипучие, жевательные, орально диспергируемые, лиофилизированные), капсулы, леденцы, пастилки, пилюли, орально диспергируемые пленки, гранулы, порошки; жидкие лекарственные формы для перорального применения, включающие, но не
5 ограниченные этим, растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, капли для приема внутрь; парентеральные лекарственные формы, включающие, но не ограниченные этим, внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, подкожные инъекции; другие лекарственные формы, включающие, но не
10 ограниченные этим, глазные капли, полутвердые офтальмологические препараты, назальные капли или аэрозоли, трансдермальные лекарственные формы, суппозитории, ректальные капсулы, ректальные растворы, эмульсии и суспензии, и т.п.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены любым стандартным способом, например – способами смешивания,
15 растворения, эмульгирования, суспендирования, захвата, лиофилизации, экструзии, ламинирования, литья пленок, гранулирования, измельчения, инкапсулирования, дражирования или таблетирования.

Фармацевтические композиции для использования по настоящему изобретению могут быть получены любым стандартным способом с использованием
20 одного или более физиологически приемлемых вспомогательных веществ. Можно использовать любые подходящие стандартные способы и вспомогательные вещества, известные в данной области техники.

Подходящие вспомогательные вещества для приготовления лекарственных форм могут быть выбраны из следующих категорий, включающих, но не
25 ограниченных этим, наполнители таблеток и капсул, связующие таблеток и капсул, агенты, модифицирующие высвобождение лекарственного средства, дезинтегранты, средства, предотвращающие слипание, смазывающие средства (лубриканты), подсластители, агенты, маскирующие вкус, вкусовые добавки, материалы покрытий, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, буферные
30 агенты, комплексообразующие агенты, эмульгаторы, вспомогательные вещества, способствующие лиофилизации, микроинкапсулирующие агенты, мазевые основы, стимуляторы проникновения, солюбилизаторы, растворители, основы для суппозитория и суспендирующие средства.

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к применению специфических вспомогательных средств, которые способны повысить растворимость, растворение, проникновение, абсорбцию и/или биодоступность активного ингредиента (или активных ингредиентов), включающих, но не ограниченных этим, гидрофильные полимеры, вспомогательные вещества, способствующие экструзии горячего расплава, поверхностно-активные вещества, буферные агенты, комплексообразующие агенты, эмульгирующие агенты, вспомогательные вещества, способствующие лиофилизации, супердезинтегранты, микроинкапсулирующие агенты, стимуляторы проникновения, солюбилизаторы, соразтворители и суспендирующие агенты.

Перечисленные выше ингредиенты и различные способы производства являются исключительно иллюстративными. Можно также использовать другие материалы и способы переработки, известные в данной области техники.

ОПИСАНИЕ ПРИМЕРОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение дополнительно раскрыто в приведенных ниже примерах его осуществления. Следует понимать, что примеры приведены исключительно для иллюстрации. Из приведенного выше описания и примеров осуществления специалист в данной области техники сможет определить основные характеристики изобретения и без отклонения от его сущности и объема произвести различные изменения и модификации, чтобы адаптировать изобретение к различным прикладным задачам и условиям. Таким образом, настоящее изобретение не ограничено приведенными ниже иллюстративными примерами, но определено прилагаемой формулой изобретения.

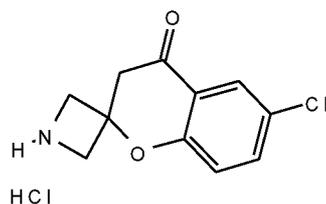
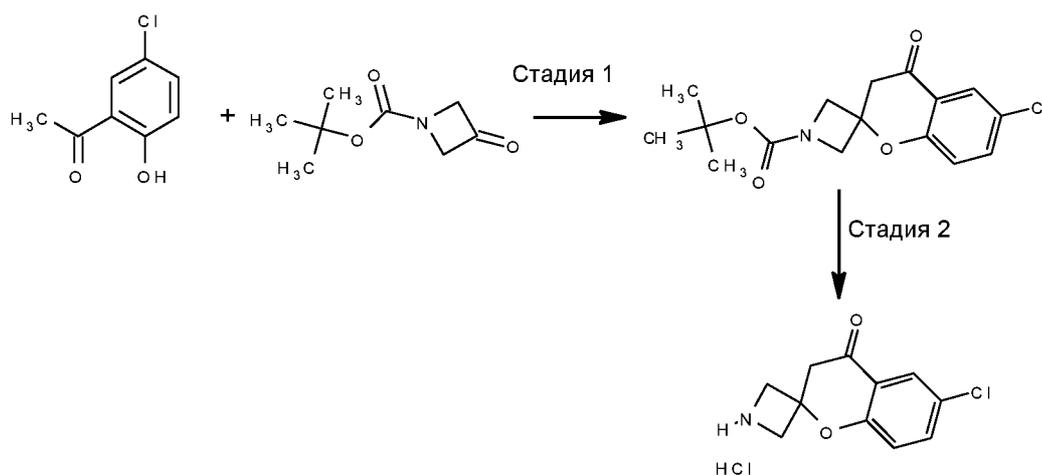
В целом, соединения формулы (I) и формулы (II) можно получить согласно общим знаниям специалистов в данной области техники и/или с использованием способов, определенных в приведенных ниже разделах «Примеры» и/или «Интермедиаты». Растворители, значения температуры, давления и другие условия реакции легко сможет выбрать специалист в данной области техники. Исходные материалы коммерчески доступны и/или легко могут быть получены специалистом в данной области техники.

Далее настоящее изобретение будет проиллюстрировано не ограничивающими его примерами.

В приведенных ниже примерах термин «комнатная температура» означает температуру, лежащую в диапазоне от 20°C до 25°C.

Аббревиатуры, используемые в конкретных примерах, имеют следующие значения:

AcOH	уксусная кислота
abs.	абсолютный
aq.	водный
atm.	атмосфера
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
BH ₃ ·THF	раствор боран-тетрагидрофуранового комплекса
CDI	1,1'-карбонилдиимидазол
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCE	1,2-дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N'-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EtOAc	этилацетат
Et ₃ SiH	триэтилсилан
ESI	электрораспылительная ионизация
HEPES	4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоная кислота
HPLC	высокоэффективная жидкостная хроматография
LC-MS	жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
MeOH	метанол
<i>n</i> -BuLi	раствор <i>n</i> -бутиллития
NMP	N-метил-2-пирролидон
PCC	пиридиния хлорхромат
sat.	насыщенный
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
TLC	тонкослойная хроматография

Интермедиа́т 1**6'-хлор-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-4'-она гидрохлорид**

5 Стадия 1:

Трет-бутил-6'-хлор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилат

Раствор 3,42 г (20 ммоль) трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата, 3,41 г (20 ммоль) 1-(5-хлор-2-гидроксифенил)этан-1-она и 1,42 г (1,67 мл, 20 ммоль) пирролидина в метаноле (20 мл) кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 20 часов. Реакционную смесь выпарили под вакуумом, коричневый остаток растворили в дихлорметане (120 мл) и разделили на фазы с использованием 1N HCl, затем органическую фазу промыли водой (2x50 мл) и рассолом (50 мл), высушили над безводным сульфатом натрия, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле, элюируя

10

15

Стадия 2: 6'-Хлор-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-4'-она гидрохлорид

К раствору 3,0 г (8,9 ммоль) трет-бутил-6'-хлор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилата (из предыдущей стадии)

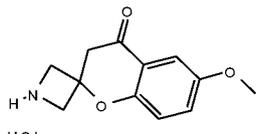
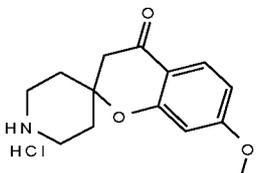
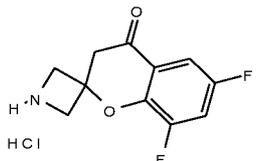
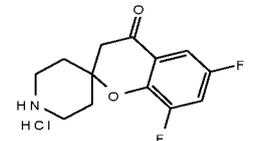
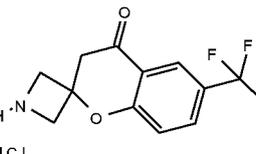
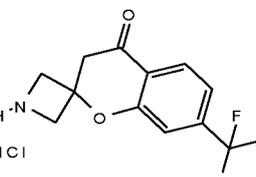
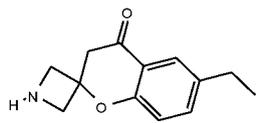
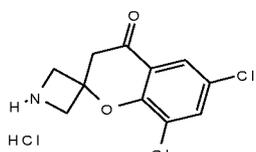
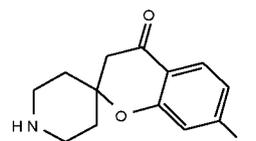
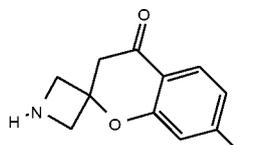
20

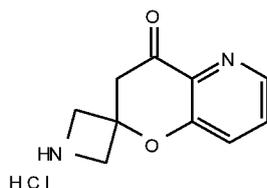
в EtOAc (30 мл) добавили 20% раствор соляной кислоты в EtOAc (30 мл) при 0°C в течение 10 минут. После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь сконцентрировали до примерно 15 мл под вакуумом и
 5 разбавили диэтиловым эфиром (20 мл). Выпавшие в осадок светло-коричневые кристаллы отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили с получением 2,0 г (90%) титульного соединения.

Соединения, указанные в Таблице 1, получили из соответствующего ацетофенона и азотсодержащего циклического алифатического кетона в
 10 присутствии пирролидина способом, описанным для Интермедиата 1.

Таблица 1

Интермедиат	Структура
2	
3	
4	
5	
6	
7	

8	 HCl
9	 HCl
10	 HCl
11	 HCl
12	 HCl
13	 HCl
14	 HCl
15	 HCl
16	 HCl
17	 HCl

Интермедиат 18**3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-пирано[3,2-b]пиридин]-4'-она гидрохлорид**

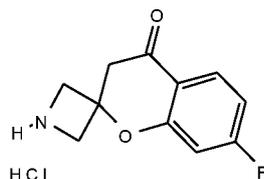
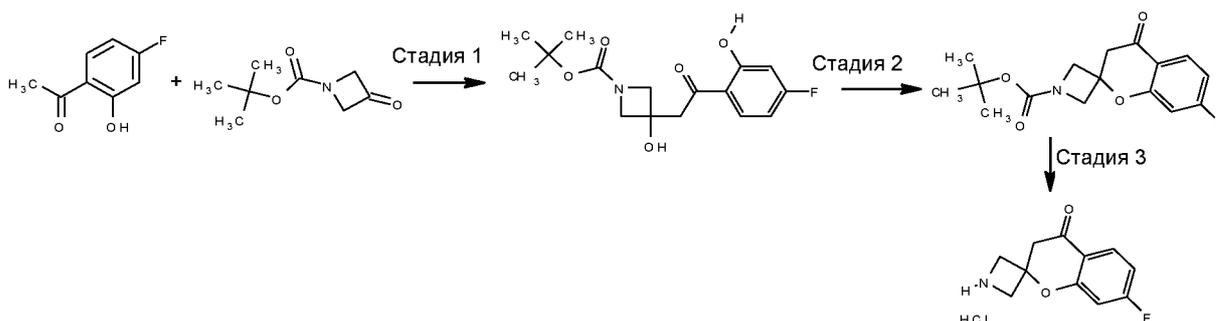
Стадия 1:

5 **Трет-бутил-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-пирано[3,2-b]пиридин]-1-карбоксилат**

Раствор 1-(3-гидроксипиридин-2-ил)этанона (160 мг; 1,17 ммоль), N-трет-бутоксикарбонил-3-азетидинона (205 мг, 1,2 ммоль) и пирролидина (0,1 мл, 1,2 ммоль) в толуоле (4 мл) перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 28 часов. После завершения реакции (текущий контроль производили с помощью тонкослойной хроматографии) смесь сконцентрировали под вакуумом и полученный темно-коричневый остаток распределили между EtOAc (30 мл) и 1N раствором соляной кислоты (10 мл). Фазы разделили. Водную фазу экстрагировали EtOAc (2x20 мл). Объединенные органические экстракты последовательно промыли водой (2x20 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл) и рассолом (20 мл). Остаток, полученный после выпаривания растворителя, очистили посредством колоночной флэш-хроматографии в силикагеле с использованием в качестве элюента 30% раствора н-гексана в EtOAc с получением 100 мг (29%) титульного соединения.

20 **Стадия 2: 3',4'-Дигидроспиро[азетидин-3,2'-пирано[3,2-b]пиридин]-4'-она гидрохлорид**

К раствору 113 мг (0,389 ммоль) трет-бутил-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-пирано[3,2-b]пиридин]-1-карбоксилата (из предыдущей стадии) в EtOAc (2 мл) при 0°C в течение 10 минут добавили 20% раствор соляной кислоты в EtOAc (2 мл). После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Затем реакционную смесь сконцентрировали до примерно 15 мл под вакуумом и разбавили диэтиловым эфиром (3 мл). Выпавшие в осадок светло-коричневые кристаллы отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили с получением 30 80 мг (91%) титульного соединения.

Интермедиат 19**7'-фтор-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-4'-она гидрохлорид**

5

Стадия 1:

Трет-бутил-3-[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилат

К раствору диизопропиламина (17,7 мл, 125 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям в атмосфере азота добавили охлажденный до -15°C 2,5М раствор $n\text{-BuLi}$ в гексане (50 мл) и смесь перемешивали при -15°C в течение 30 минут. Затем по каплям добавили раствор 8,96 г (58,14 ммоль) 4'-фтор-2'-гидроксиацетофенона в тетрагидрофуране (50 мл) и смесь перемешивали при -15°C в течение 1 часа, после чего обработали раствором трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата (12,9 г, 75,6 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям в течение 20 минут, смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь погасили посредством добавления насыщенного раствора NH_4Cl (100 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x90 мл), объединенную органическую фазу промыли рассолом (120 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Остаток растерли с диизопропиловым эфиром (50 мл), выпавшие в осадок белые кристаллы отфильтровали, промыли диизопропиловым эфиром и высушили с получением 16,79 г (89%) титульного соединения.

Стадия 2:

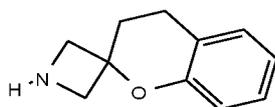
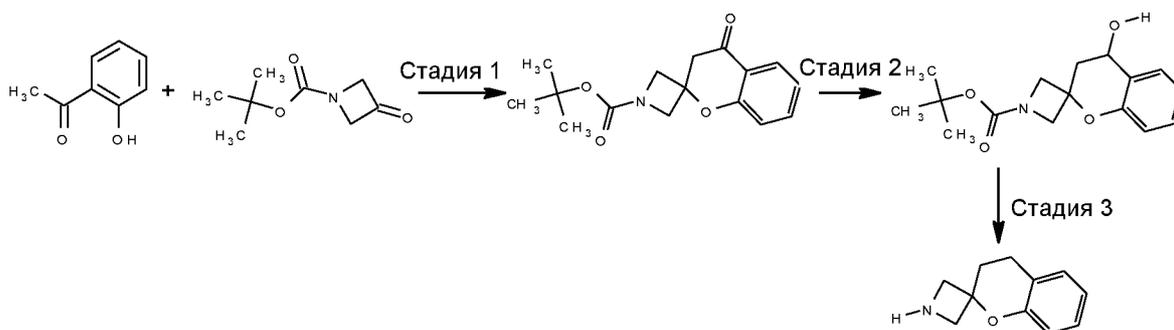
Трет-бутил-7'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилат

К раствору 14,2 г (43,6 ммоль) трет-бутил-3-[2-(4-фтор-2-гидроксифенил)-2-оксоэтил]-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата в сухом пиридине (35 мл) по каплям в атмосфере азота при -10°C добавили 14,48 г (9,58 ммоль, 68,12 ммоль) трифторуксусного ангидрида. После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение периода времени, лежавшего в диапазоне от 1 часа до 2 часов. Затем реакционную смесь разбавили этанолом (80 мл) и обработали 49 г (48 ммоль) 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена. Во время добавления температуру смеси повысили до 50°C и выдержали смесь при этой температуре в течение 1 часа. Смесь сконцентрировали под вакуумом, остаток растворили в EtOAc (160 мл) и промыли водой (2x80 мл), 1N раствором HCl (80 мл), 1M раствором NaHCO_3 (80 мл) и рассолом (40 мл). Органическую фазу высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Остаток растерли со смесью диэтилового эфира и н-гексана (1:1, 40 мл), выпавшие в осадок белые кристаллы отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили с получением 4,9 г (36%) титульного соединения.

Выпаренный маточный раствор хроматографировали на силикагеле, элюируя CH_2Cl_2 , с получением дополнительных 2,05 г (15%) титульного соединения.

Стадия 3: 7'-Фтор-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-4'-она гидрохлорид

К раствору 6,05 г (19,7 ммоль) трет-бутил-7'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилата (из предыдущей стадии) в EtOAc (60 мл) при 0°C в течение 10 минут добавили 20% раствор HCl в EtOAc (60 мл). После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 2 часов. Затем объем реакционной смеси уменьшили до 15-20 мл под вакуумом и разбавили диэтиловым эфиром (30 мл). Выпавшие в осадок белые кристаллы отфильтровали, промыли диэтиловым эфиром и высушили с получением 4,53 г (94%) титульного соединения.

Интермедиат 20**3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран**

5

Стадия 1:

Трет-бутил-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилат

Этот интермедиат получили из соответствующего 2-гидрокси-ацетофенона и трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилата с пирролидином способом, описанным для Интермедиата 1.

Стадия 2:

Трет-бутил-4'-гидрокси-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилат

К раствору 400 мг (1,38 ммоль) трет-бутил-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилата в метиловом спирте (5 мл) порциями при охлаждении водой со льдом добавили NaBH_4 (52,3 мг, 1,38 ммоль). После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 4 часов. Затем реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом и остаток растворили в EtOAc (15 мл), промыли водой и рассолом. Органическую фазу высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 320 мг (79%) титульного соединения. Полученный неочищенный спирохроман-4-ол использовали на следующей стадии без очистки.

20

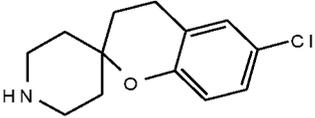
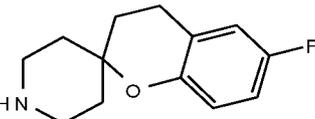
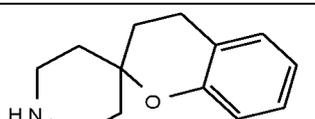
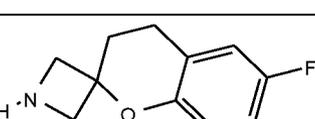
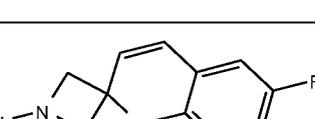
Стадия 3: 3',4'-Дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран

К раствору трет-бутил-4'-гидрокси-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилата (292 мг, 1 ммоль) в трифторуксусной кислоте (4 мл) добавили Et_3SiH (450 мг, 4 ммоль) и смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом, остаток растворили в воде и довели значение pH до 9 посредством добавления 1,5N раствора NaOH. Смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 раза), объединенные экстракты высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 80 мг (50%) титульного соединения. Полученное неочищенное производное 3,4-дигидроспирохромена использовали на следующей стадии без очистки.

Соединения, приведенные в Таблице 2, получили из соответствующей последовательности реакций спирохроман-4-она, спирохроман-4-ола, 3,4-дигидроспирохромена способами, описанными для Интермедиата 20.

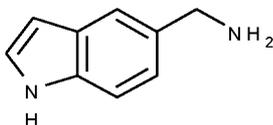
15

Таблица 2

Интермедиат	Структура
21	
22	
23	
24	
25	

Интермедиаты 24 и 25, полученные в реакции восстановительной деоксигенации трет-бутил-6'-фтор-4'-гидрокси-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксилата использовали на следующей стадии без разделения.

Интермедиат 26

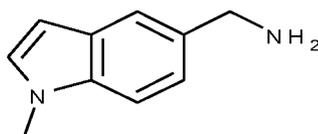


5

(1*H*-индол-5-ил)метанамин

Соединение коммерчески доступно из компании Sigma Aldrich (№ по каталогу: 655864).

Интермедиат 27

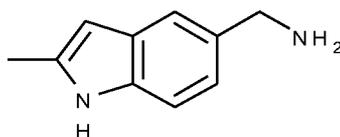


10

(1-Метил-1*H*-индол-5-ил)метанамин

Соединение коммерчески доступно из компании Maybridge (№ по каталогу: CC41413DA).

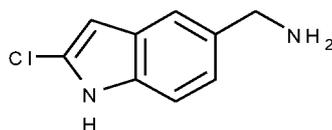
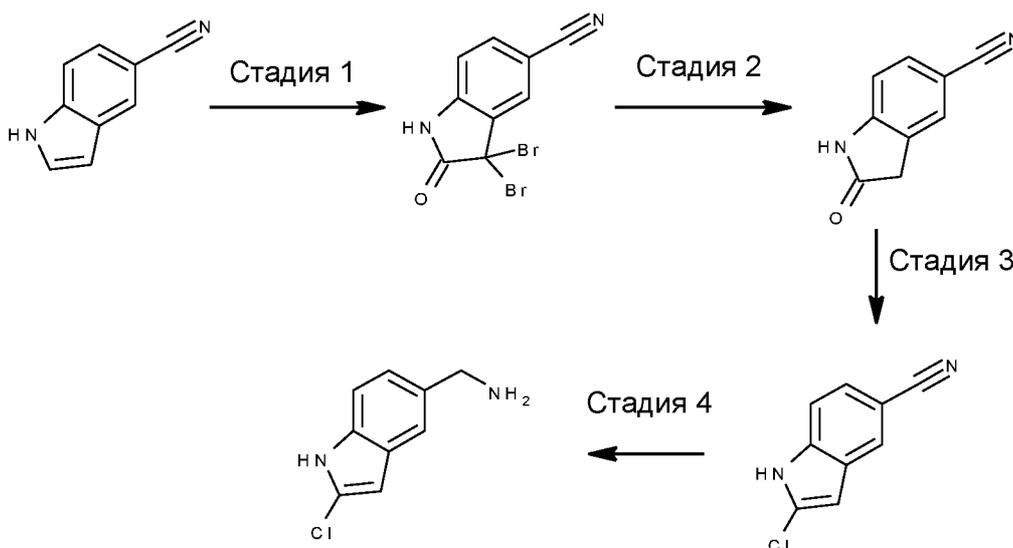
Интермедиат 28



15

(2-Метил-1*H*-индол-5-ил)метанамин

Соединение коммерчески доступно из компании Enamine (№ по каталогу: EN300-209649).

Интермедиат 29**(2-хлор-1H-индол-5-ил)метанами́н**5 **Стадия 1: 3,3-Дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрил**

К перемешиваемому раствору 1H-индол-5-карбонитрила (7,10 г; 50 ммоль, Combi-Blocks) в трет-бутаноле (250 мл) по каплям (в течение 20 минут) при 25°C добавили бром (42,5 г, 13,5 мл, 275 ммоль) и перемешивали в течение 1,5 часов. После завершения перемешивания реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом. Остаток разбавили EtOAc (400 мл) и добавили воду (75 мл). Органическую фазу промыли водой (2x100 мл), рассолом (100 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток перемешивали с диизопропиловым эфиром (100 мл) в течение 30 минут. Выпавшие в осадок кристаллы отфильтровали, промыли диизопропиловым эфиром и высушили с получением 12,89 г (81%) титульного соединения в форме красновато-коричневого твердого вещества.

15 **Стадия 2: 2-Оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрил**

К суспензии 3,3-дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-5-карбонитрила (12,89 г; 40,8 ммоль) в AcOH (270 мл) порциями (примерно по 2 г в каждой) добавили порошкообразный Zn (16,3 г; 250 ммоль). Температуре смеси не позволяли

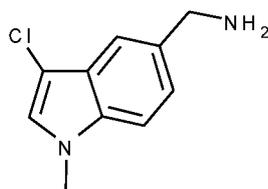
подняться выше 35°C и перемешивали смесь в течение 2 часов при 30°C. После завершения перемешивания реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом. Остаток суспендировали в EtOAc (300 мл), отфильтровали и твердое вещество снова перемешали с EtOAc (150 мл), затем отфильтровали. Объединенную органическую фазу сконцентрировали под вакуумом. Остаток перемешивали с 1N раствором HCl (100 мл) в течение 1 часа, профильтровали, промыли водой (2x5 мл) и высушили с получением 3,86 г (60%) титульного соединения.

Стадия 3: 2-Хлор-1H-индол-5-карбонитрил

К перемешиваемой суспензии 2-оксоиндолин-5-карбонитрила (5,8 г; 36,9 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (23 мл) при 0°C добавили POCl₃ (11,5 г, 6,95 мл; 74,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 минут при 90°C. После охлаждения реакционной смеси добавили имидазол (2,75 г, 44,55 ммоль) и продолжали нагревать ее при 90°C в течение 2 часов. После завершения реакции реакционную смесь сконцентрировали, остаток растворили в EtOAc (110 мл) и промыли насыщенным раствором NaHCO₃ (30 мл), рассолом (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Продукт очистили посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесью тетрагидрофурана:н-гексана в соотношении 9:1 с получением 4,58 г (70%) титульного соединения в форме желтого твердого вещества.

Стадия 4: (2-хлор-1H-индол-5-ил)метанамин

К перемешиваемому раствору 2-хлор-1H-индол-5-карбонитрила (4,48 г; 25,3 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (23 мл) при 0°C в атмосфере азота добавили LiAlH₄ (1M раствор в тетрагидрофуране; 45 мл; 45 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 65°C в течение 2 часов. Тонкослойная хроматография показала образование продукта. Реакционную смесь погасили EtOAc (20 мл) при 0°C и по каплям добавили насыщенный водный раствор Na₂SO₄ (15 мл). Реакционную смесь профильтровали через целитовую прокладку и тщательно промыли этилацетатом (100 мл). Фильтрат промыли рассолом (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством кристаллизации из EtOAc (50 мл) с получением 3,9 г (85%) титульного соединения в форме грязно-белого твердого вещества.

Интермедиат 30**(3-хлор-1-метил-1*H*-индол-5-ил)метанами́н**

5

Стадия 1: трет-Бутил-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]карбамат

К перемешиваемому раствору (1-метил-1*H*-индол-5-ил)метанамина (640 мг; 3,995 ммоль) и DIPEA (1,03 г; 1,39 мл, 7,98 ммоль) в CH₂Cl₂ (40 мл) при 0°C в атмосфере азота добавили раствор ди-трет-бутил-дикарбоната (Boc₂O) (1,74 г; 7,97 ммоль) в в CH₂Cl₂ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Тонкослойная хроматография показала образование продукта. Реакционную смесь разбавили CH₂Cl₂ (20 мл) и промыли водой (50 мл). Органическую фазу промыли рассолом (50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии с получением 786 мг (76%) титульного соединения в форме белого твердого вещества.

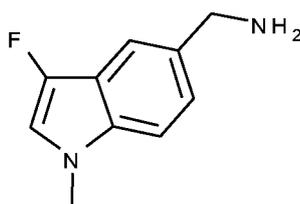
Стадия 2: трет-Бутил-*N*-[(3-хлор-1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]карбамат

К перемешиваемому раствору трет-бутил-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]карбамата (160 мг; 0,615 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавили *N*-хлорсукцинимид (82 мг; 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 часов. Тонкослойная хроматография показала образование продукта. Реакционную смесь разбавили CH₂Cl₂ (20 мл) и промыли водой (20 мл). Органическую фазу промыли рассолом (15 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии с получением 145 мг (80%) титульного соединения в форме масла.

Стадия 3: (3-Хлор-1-метил-1H-индол-5-ил)метанамин

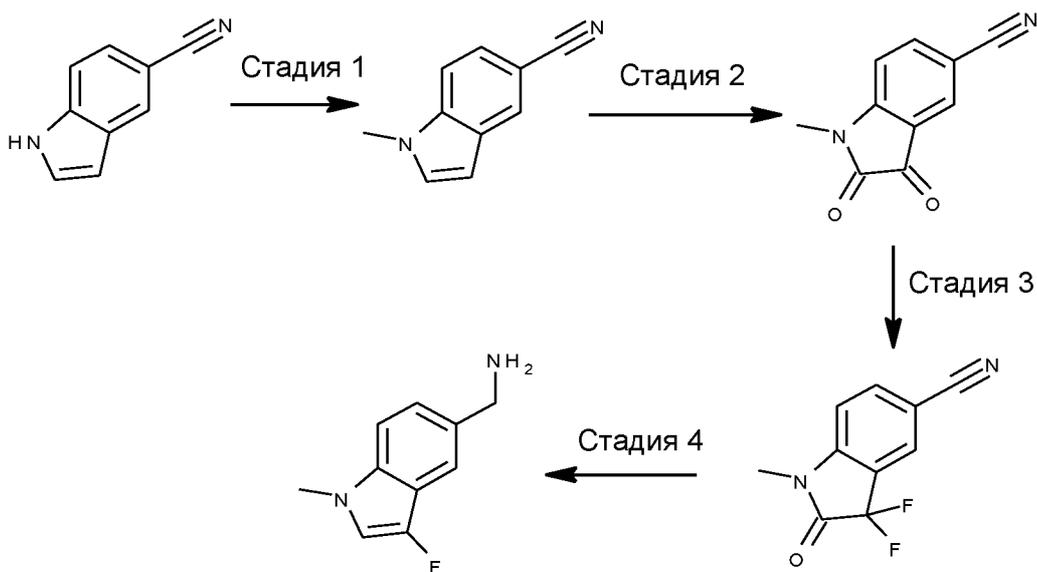
- К раствору трет-бутил-*N*-[(3-хлор-1-метил-1H-индол-5-ил)метил]карбамата (72 мг, 0,244 моль) в сухом CH₂Cl₂ (3 мл) добавили CF₃COOH (300 мг, 0,2 мл, 3 ммоль) при температуре, лежавшей в диапазоне от 0°C до 2°C, в атмосфере аргона.
- 5 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) смесь сконцентрировали под вакуумом. Остаток растворили в CH₂Cl₂ (20 мл), значение pH довели до 10 посредством добавления 1N раствора NaOH (при охлаждении), водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3x15 мл),
- 10 органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 10% MeOH в CH₂Cl₂ с получением 49 мг титульного соединения в форме желтого твердого вещества.

Интермедиат 31



15

(3-фтор-1-метил-1H-индол-5-ил)метанамин



Стадия 1: 1-Метил-1*H*-индол-5-карбонитрил

К раствору 1*H*-индол-5-карбонитрила (2,09 г, 14,7 ммоль) в диметилформамиде (16 мл) при энергичном перемешивании при 0°C в атмосфере аргона добавили NaN (840 мг, 60 процентов в масле, 21 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 минут, затем добавили йодометан (9,12 г, 4 мл, 63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакцию погасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3x120 мл). Органические фазы объединили, промыли водой (2x50 мл), высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали, сконцентрировали под вакуумом и из остатка выпарили сухой толуол с получением 2,3 г титульного соединения в форме грязно-белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: 1-Метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-карбонитрил

К раствору 1-метил-1*H*-индол-5-карбонитрила (1,38 г, 8,83 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавили пиридиния хлорхромат (7,6 г, 35,2 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 7 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) реакционную смесь сконцентрировали под вакуумом и остаток распределили между H₂O и EtOAc. Нерастворимую часть отфильтровали, органическую фазу промыли рассолом, высушили над безводным Na₂SO₄ и выпарили растворитель до сухости. Неочищенный остаток очистили посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя CH₂Cl₂, с получением 760 мг титульного соединения в форме оранжевого твердого вещества.

Стадия 3: 3,3-Дифтор-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-карбонитрил

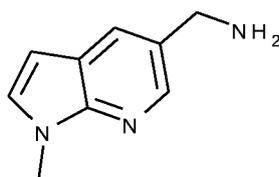
К раствору бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторида (Deoxofluor, 50% в толуоле, 5 мл, 10 ммоль) добавили 1-метил-2,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-карбонитрил (502 мг, 2,7 ммоль) в атмосфере аргона, затем добавили 25 мл абсолютного EtOH и нагревали смесь при 90°C в течение 1 часа.

Реакцию погасили MeOH (1 мл) и разбавили CH₂Cl₂ (100 мл), затем смесь вылили на холодный насыщенный раствор Na₂SO₄ и выпарили растворитель до сухости. Неочищенный остаток очистили посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя градиентом от 0% до 20% EtOAc/гексана, с получением 322 мг титульного соединения в форме желтого твердого вещества.

Стадия 4: (3-Фтор-1-метил-1*H*-индол-5-ил)метанами́н

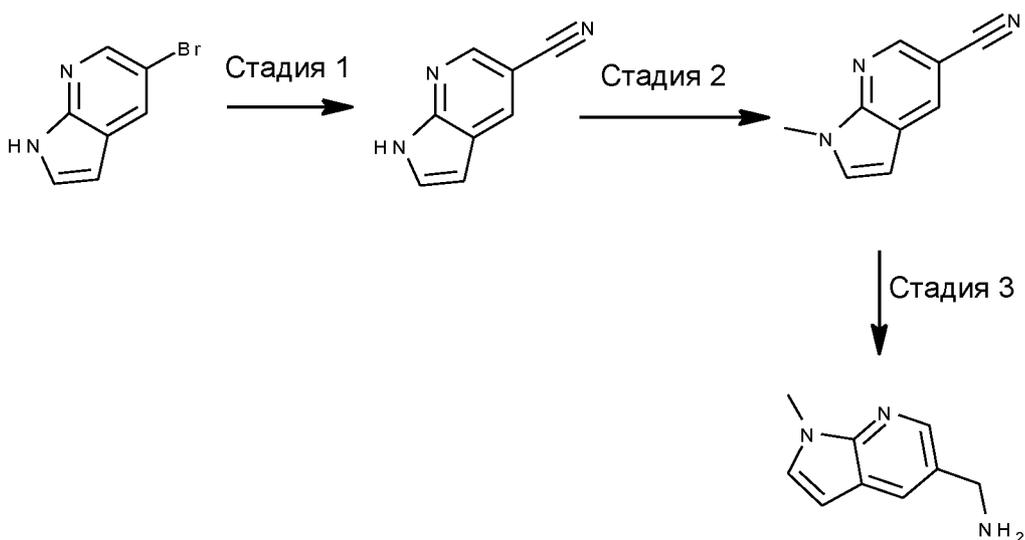
К раствору 3,3-дифтор-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-индол-5-карбонитрила (510 мг, 2,45 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) добавили $\text{NH}_3 \cdot \text{THF}$ (1М в тетрагидрофуране) (7,5 мл, 7,5 ммоль) при температуре, лежавшей в диапазоне от 0°C до 2°C, в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) при охлаждении добавили MeOH (10 мл) и сконцентрировали смесь под вакуумом. Остаток растворили в EtOAc (50 мл), промыли насыщенным раствором NaHCO_3 (25 мл), затем рассолом (25 мл), высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 10% MeOH в CH_2Cl_2 , с получением 70 мг титульного соединения в форме светло-желтого твердого вещества.

Интермедиа́т 32



15

{1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанами́н



20

Соединение 5-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин коммерчески доступно из компании Combi Blocks (№ по каталогу: IN-0206), и желаемый азаиндоламин получают согласно стадиям, иллюстрированным выше.

Стадия 1: 1*H*-Пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

Интермедиат получили так, как описано в EP 1782811 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD).

Стадия 2: 1-Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

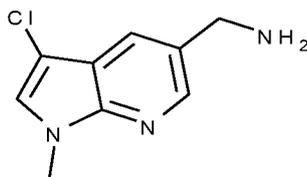
5 Интермедиат получили так, как описано в WO 2009/155017 A2 (MERCK & CO INC).

Стадия 3: {1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанамина

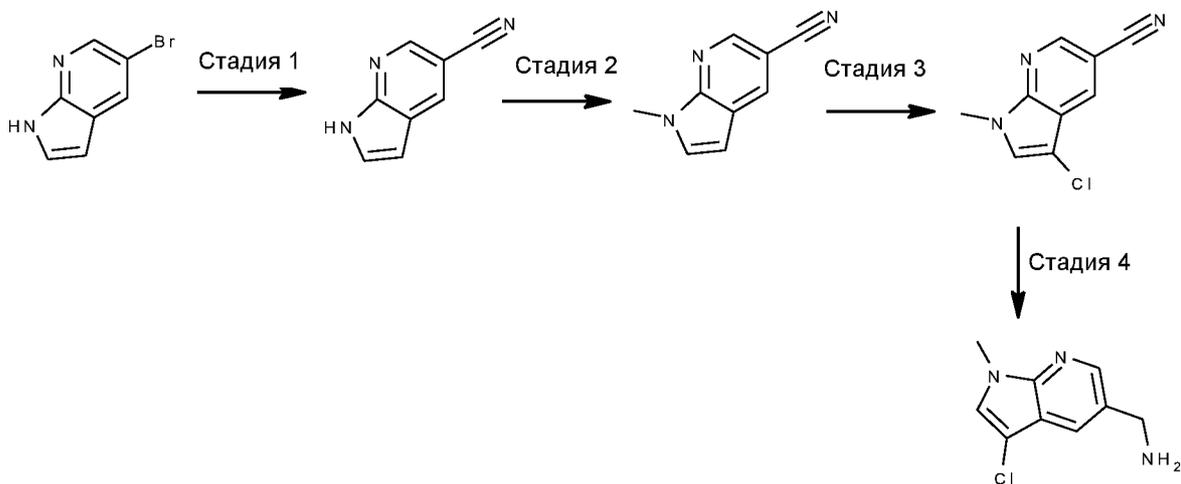
Интермедиат получили так, как описано в WO 2012/042915 A1 (RAQUALIA PHARMA INC).

10

Интермедиат 33



{3-Хлор-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанамина



15 Соединение 5-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин коммерчески доступно из компании Combi Blocks (№ по каталогу: IN-0206), и желаемое производное 3-хлоразиндола получают согласно стадиям, иллюстрированным выше.

Стадия 1: 1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

Интермедиат получили так, как описано в EP 1782811 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD).

Стадия 2: 1-Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

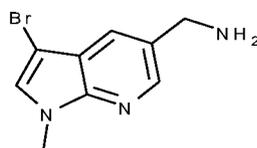
5 Интермедиат получили так, как описано в WO 2009/155017 A2 (MERCK & CO INC).

Стадия 3: 3-Хлор-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

К раствору 1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила (600 мг, 3,69 ммоль) в диметилформаиде (14 мл) при энергичном перемешивании при 10 комнатной температуре в атмосфере аргона добавили *N*-хлорсукцинимид (502 мг, 3,76 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) смесь сконцентрировали под вакуумом (сухой толуол выпарили из остатка несколько раз). Остаток растворили в смеси диэтилового эфира и EtOAc 15 (1:1, 40 мл) и промыли водой (3x15 мл). Органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 670 мг титульного соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4: {3-Хлор-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанамин

20 Интермедиат получили так, как описано в WO 2012/042915 A1 (RAQUALIA PHARMA INC).

Интермедиат 34**{3-Бром-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанамин**

25 Стадии 1 и 2:

Интерmediate получили в соответствии со стадиями, описанными для Intermediate 33, такими же способами, как описанные в EP 1782811 A1 (EISAI R&D MAN CO LTD) и WO 2009/155017 A2 (MERCK & CO INC).

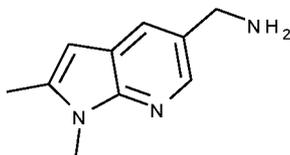
Стадия 3: 3-Бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрил

- 5 К раствору 1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила (358 мг, 2,28 ммоль) в CH₂Cl₂ (6,5 мл) при энергичном перемешивании при комнатной температуре в атмосфере аргона добавили N-бромсукцинимид (446 мг, 2,51 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии)
- 10 смесь разбавили CH₂Cl₂ (25 мл) и промыли водой (3x20 мл). Органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 670 мг титльного соединения, которое использовали на следующей стадии без очистки.

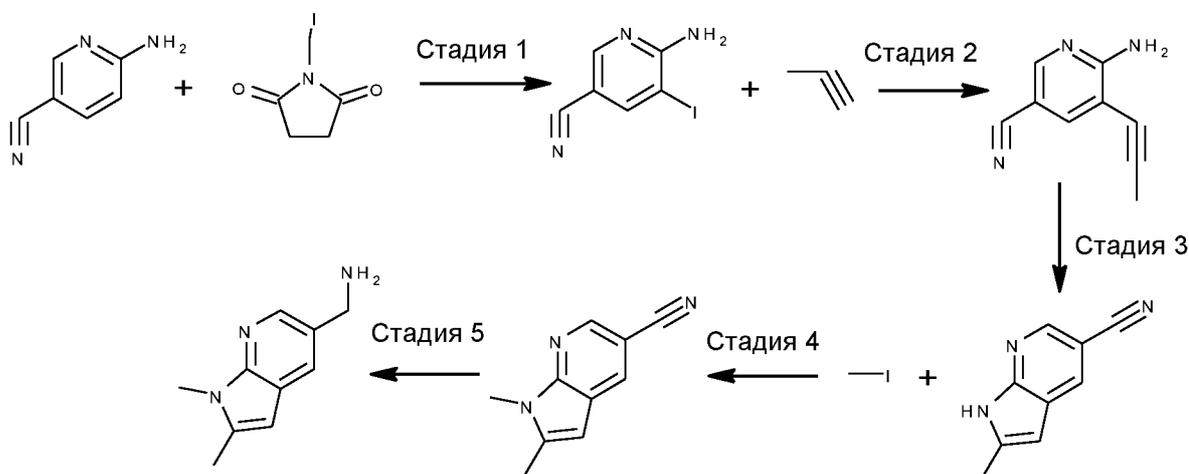
Стадия 4: {3-Бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}метанами́н

- 15 Intermediate получили так, как описано в WO 2012/042915 A1 (RAQUALIA PHARMA INC).

Intermediate 35



{1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил}метанами́н



Стадия 1: 6-амино-5-йодопиридин-3-карбонитрил

К раствору 2-амино-5-цианопиридина (500 мг, 4,2 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавили трифторуксусную кислоту (574 мг, 386 мкл, 1,2 мол. эквивалента). При комнатной температуре добавили *N*-йодосукцинимид (1,04 г, 5 4,62 ммоль, 1,1 мол. эквивалента) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 часов. Тонкослойная хроматография показала полное преобразование. После охлаждения смеси до комнатной температуры продукт осадил посредством добавления реакционной смеси к воде. После нейтрализации с использованием $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и 1N раствором NaOH титульное соединение собрали посредством 10 фильтрации в форме коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: 6-амино-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-карбонитрил

К дегазированной смеси 6-амино-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (329 мг, 1,34 ммоль), бис'(трифенилфосфин)дихлорпалладия(0) (95 мг, 0,134 15 ммоль), йодида меди(I) (128 мг, 0,671 ммоль) и триэтиламина (976 мг, 1,34 мл, 9,64 ммоль) в абсолютном тетрагидрофуране (18 мл) через перегородку при температуре, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C, добавили раствор пропина (3-4% в тетрагидрофуране; 13,2 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре, лежавшей в диапазоне от 0°C до 5°C, затем еще в течение 18 часов 20 при комнатной температуре. Реакцию погасили посредством добавления раствора NH_4Cl . Твердое вещество удалили посредством фильтрации и осадок промыли CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 40% 25 EtOAc в циклогексане, с получением 150 мг титульного соединения в форме желтого твердого вещества (71%).

Стадия 3: 2-Метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

К раствору 6-амино-5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-карбонитрила (300 мг, 1,91 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) добавили трет-бутоксид калия (428 мг, 3,82 30 ммоль, 2 мол. эквивалента). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 5,5 часов. Тонкослойная хроматография показала полное преобразование. После охлаждения смеси до комнатной температуры смесь вылили на воду и экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенную органическую фазу высушили над

безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 279 мг (93%) титульного соединения в форме желтого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без очистки.

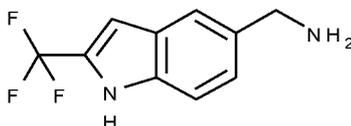
Стадия 4: 1,2-Диметил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрил

5 К раствору 2-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила (279 мг, 1,78 ммоль) в тетрагидрофуране (7,5 мл) при 0°C добавили гидрид натрия (60% в минеральном масле) (92 мг, 2,31 ммоль, 1,3 мол. эквивалента). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 минут, затем по каплям добавили йодометан (380 мг, 167 мкл) в диметилформамиде (1,5 мл). Смесь перемешивали
10 при комнатной температуре в течение ночи. Тонкослойная хроматография показала полное преобразование. Смесь вылили на воду и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x20 мл). Объединенную органическую фазу высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 298 мг (98%) титульного соединения в форме желтого твердого вещества. Его использовали на
15 следующей стадии без очистки.

Стадия 5: 1-(1,2-Диметил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)метанамин

К раствору 1,2-диметил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-карбонитрила (297 мг, 1,73 ммоль) в смеси MeOH (100 мл) и 25%-ного раствора аммиака в воде (25 мл) добавили Raney-Ni (200 мг) и смесь перемешивали при давлении H_2 , равном 1 атм,
20 при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь профильтровали через целитовую прокладку и сконцентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 226 мг (74%) титульного соединения в форме желтого твердого вещества.

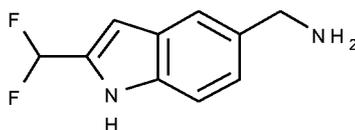
Интермедиат 36



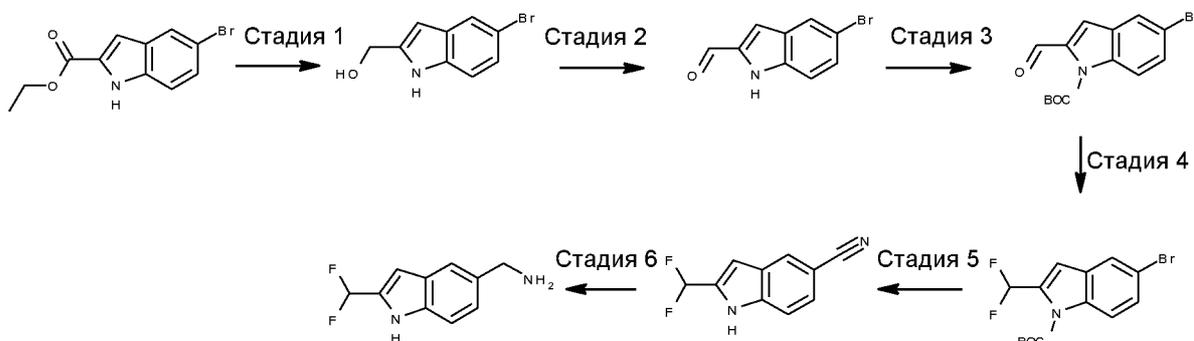
25

[2-(Трифторметил)-1*H*-индол-5-ил]метанамин

Интермедиат получили так, как описано в WO 2009/127678 A1 (GLAXO GROUP LTD).

Интермедиат 37**[2-(Дифторметил)-1H-индол-5-ил]метанами́н**

Соединение этил-5-бром-1H-индол-2-карбоксилат является коммерчески доступным из компании Aldrich (№ по каталогу: 724718), а желаемый 2-дифторметилиндоламин получили с использованием последовательности стадий, проиллюстрированных ниже.

10 Стадия 1: 5-Бром-1H-индол-2-ил)метанол

К раствору 5-бром-1H-индол-2-карбоксилат (2,08 г, 7,77 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) добавили раствор LiAlH_4 (1M в тетрагидрофуране) (7,0 мл, 7,0 ммоль) при температуре, лежавшей в диапазоне от 0°C до 2°C, в атмосфере аргона, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) при охлаждении добавили раствор NH_4Cl (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (2x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом, высушили над безводным Na_2SO_4 , профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 1,73 г неочищенного соединения в форме светло-коричневого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: 5-Бром-1H-индол-2-карбальдегид

К раствору (5-Бром-1H-индол-2-ил)метанола (1,0 г, 4,42 ммоль) в сухом ацетонитриле (20 мл) добавили MnO_2 (1,92 г, 22,1 ммоль) и реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) суспензию отфильтровали и промыли EtOAc (5x15 мл). Объединенную органическую фазу промыли рассолом, высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенное коричневое твердое вещество кристаллизовали из ацетона с получением 656 мг (66%) титульного соединения.

Стадия 3: трет-Бутил-5-бром-2-формил-1H-индол-1-карбоксилат

К перемешиваемому раствору 5-бром-1H-индол-2-карбальдегида (518 мг, 2,2 ммоль) и 4-(диметиламино)пиридина (27 мг, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при 0°C в атмосфере азота добавили WO₂O (965 мг, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Тонкослойная хроматография показала образование продукта. Реакционную смесь выпарили до сухости и неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния с получением 664 мг (93%) титульного соединения в форме желтого твердого вещества.

Стадия 4: трет-Бутил-5-бром-2-(дифторметил)-1H-индол-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-5-бром-2-формил-1H-индол-1-карбоксилата (657 мг, 2,027 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл) добавили 50%-ный раствор Deoxo-Fluor® (бис(2-метоксиэтил)трифторсульфаниламина) в тетрагидрофуране (6,28 г, 14,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) смесь разбавили CH₂Cl₂, промыли насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом. Органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии с получением 642 мг (91%) титульного соединения в форме желтого масла.

Стадия 5: 2-(дифторметил)-1H-индол-5-карбонитрил

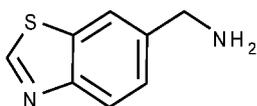
К раствору трет-бутил-5-бром-2-(дифторметил)-1H-индол-1-карбоксилата (639 мг, 1,848 ммоль) в N-метил-2-пирролидоне (15 мл) добавили цианид цинка (326 мг, 2,77 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (214 мг, 0,184 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 часов, затем при 90°C в течение 3 часов в атмосфере аргона. Развитие реакции контролировали посредством тонкослойной хроматографии. Смесь вылили на воду (100 мл) и

экстрагировали EtOAc (3x30 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (4x50 мл) и рассолом. Органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством флэш-хроматографии с получением 241 мг (68%) титульного соединения в форме белого твердого вещества.

Стадия 6: 2-(Дифторметил)-1H-индол-5-ил]метанамин

К раствору 2-(дифторметил)-1H-индол-5-карбонитрила (211 мг, 1,08 ммоль) в смеси MeOH (24 мл) и 2%-ного раствора аммиака в воде (6 мл) добавили Raney-Ni (100 мг) и перемешивали смесь при давлении H₂, равном 1 атм, при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь профильтровали через целитовую прокладку, затем промыли MeOH (3x10 мл), и затем сконцентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 218 мг (примерно 100%) титульного соединения в форме светло-коричневого твердого вещества.

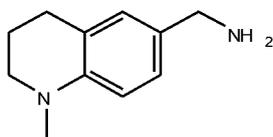
Интермедиат 38



1-(1,3-бензотиазол-6-ил)метанамин

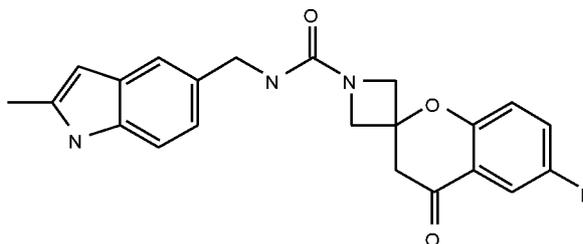
Интермедиат получили так, как описано в WO 2011/079804 A1 (HUTCHISON MEDIPHARMA LTD) или US 20100298314 A1 (SCHERING CORP).

Интермедиат 39



1-(1-Метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метанамин

Соединение коммерчески доступно из компании Enamine (№ по каталогу: EN300-57206).

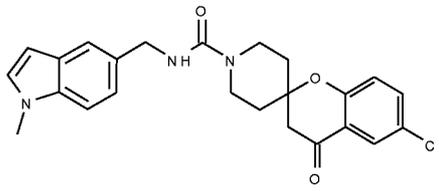
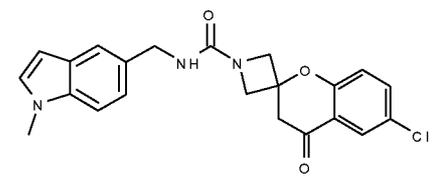
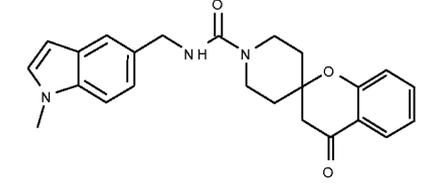
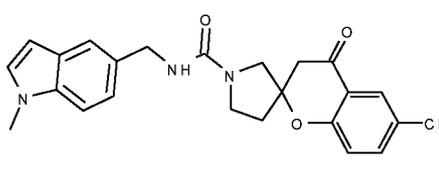
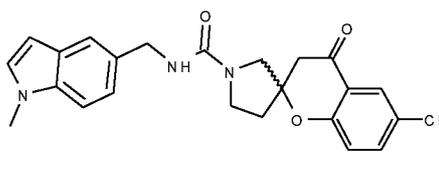
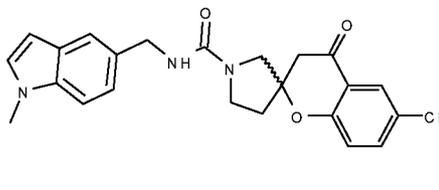
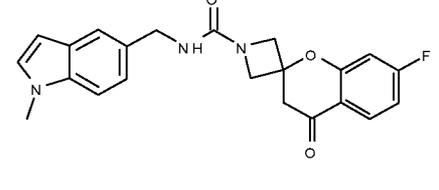
Пример 1

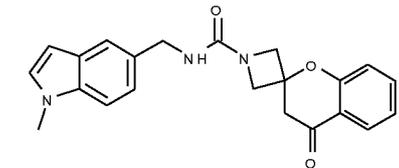
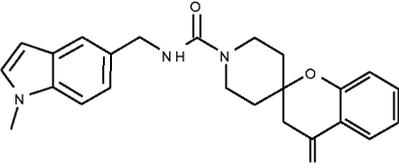
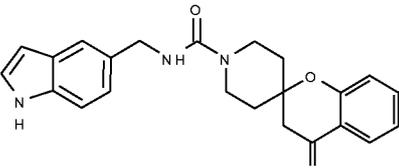
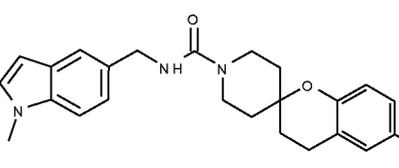
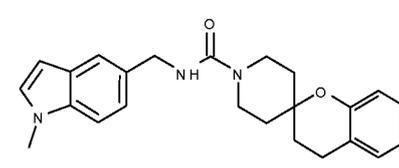
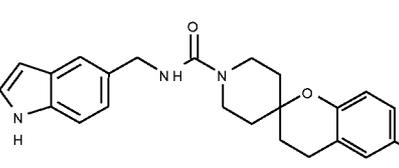
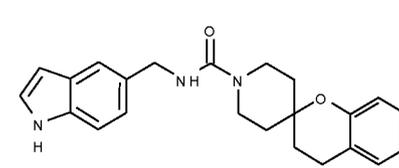
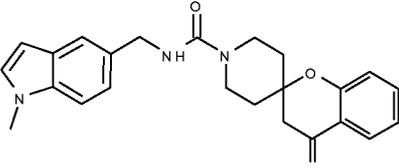
6'-Фтор-N-[(2-метил-1H-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид

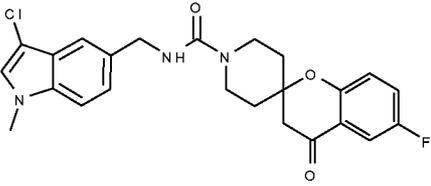
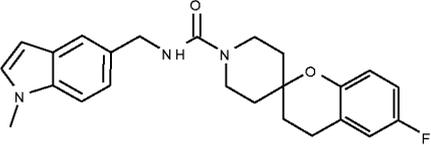
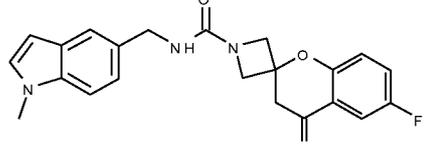
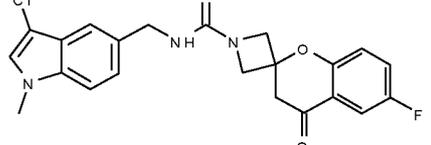
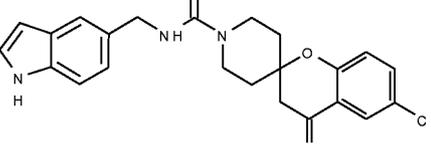
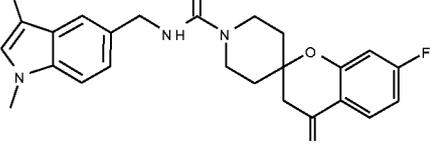
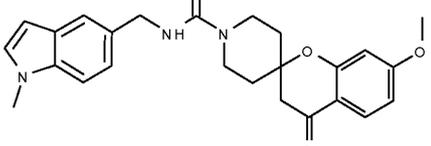
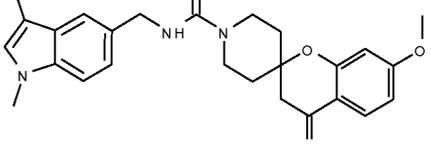
5 К смеси 800 мг (5,0 ммоль) 2-(метил-1H-индол-5-ил)метанамина (Интермедиат 26) и 1,295 г (1,75 мл, 10 ммоль) DIPEA в 120 мл дихлорметана (CH₂Cl₂) при 0°C в атмосфере аргона добавили 4-нитрофенилхлороформиат. Светло-желтую суспензию перемешивали в течение 1 часа в этих условиях. После периода активации добавили смесь 6'-фтор-3',4'-дигидроспиро[азетидин-
10 3,2'-[1]бензопиран]-4'-она гидрохлорида (1,22 г, 5 ммоль, Интермедиат 6) и 1,75 мл DIPEA (7,75 ммоль) в 30 мл CH₂Cl₂. После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 22 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) смесь промыли водой (2x40 мл), затем рассолом. Органическую
15 фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 1,8 г неочищенного соединения. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂ и MeOH (10:1), с получением 1,02 г (50%) титульного соединения. Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (с электрораспылительной ионизацией) (LC-MS
20 (ESI)) m/z [M+H]⁺ = 394,1.

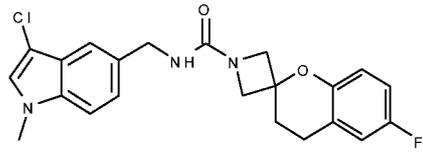
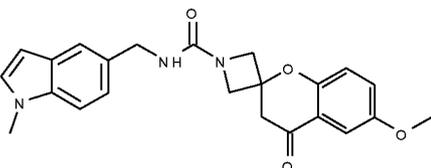
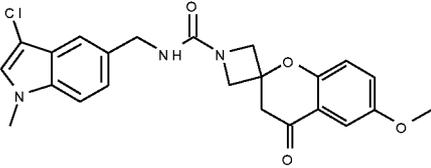
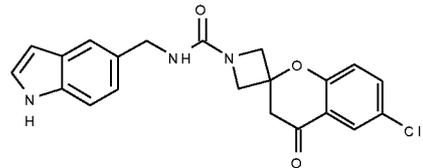
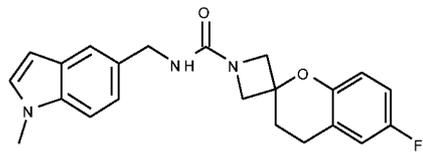
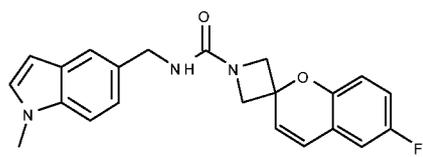
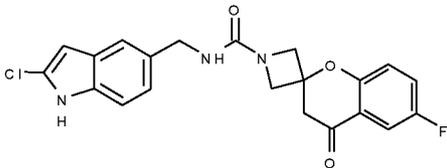
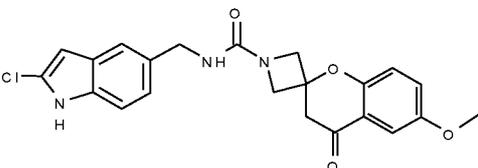
Примеры, приведенные ниже в Таблице 3, были синтезированы согласно процедуре, описанной для Примера 1.

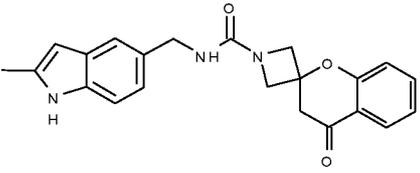
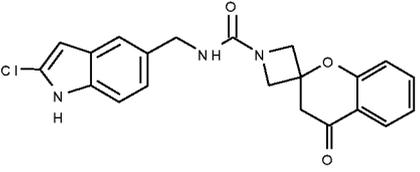
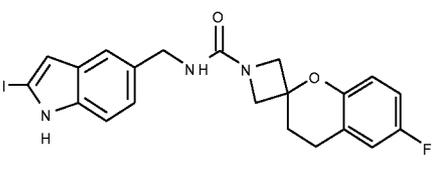
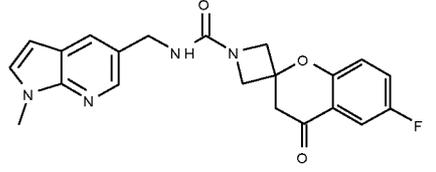
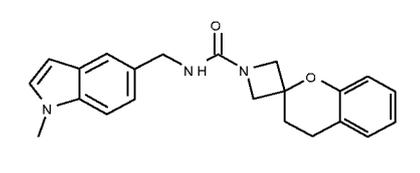
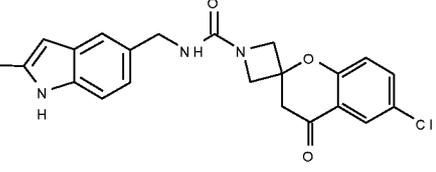
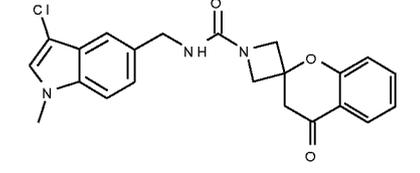
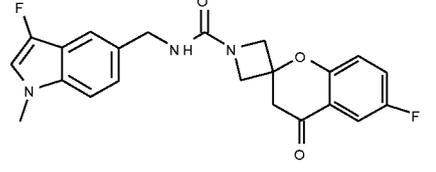
Таблица 3

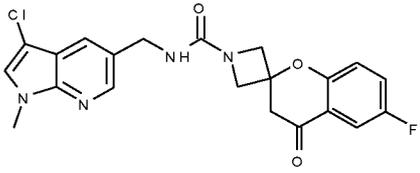
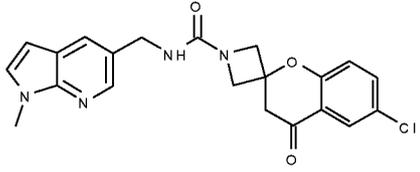
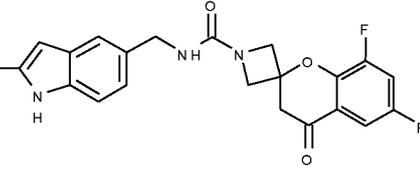
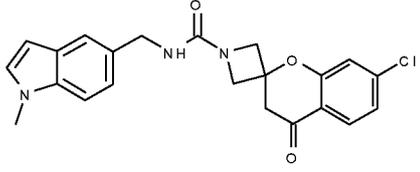
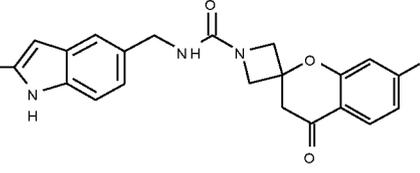
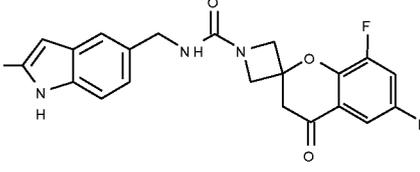
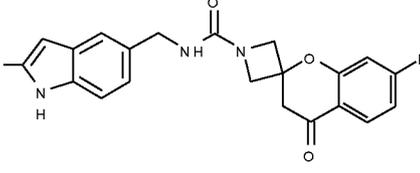
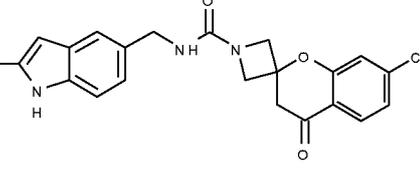
Пример	Структура	Интермедиаты	LC-MS (ESI) [M+H] ⁺
2		Инт. 28 и Инт. 2	438,2
3		Инт. 28 и Инт. 1	410,1
4		Инт. 27 и Инт. 5	404,2
5		Инт. 27 и Инт. 3	424,1
5-A ^a		Инт. 27 и Инт. 3	424,1
5-B ^a		Инт. 27 и Инт. 3	424,1
6		Инт. 27 и Инт. 19	394,1

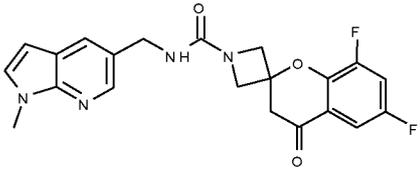
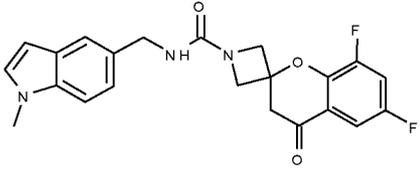
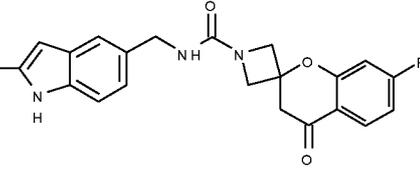
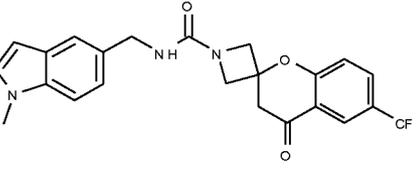
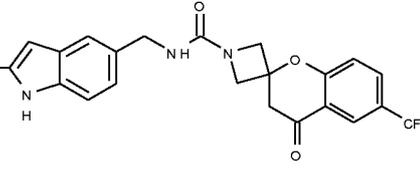
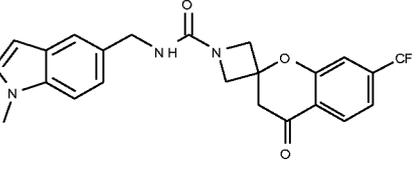
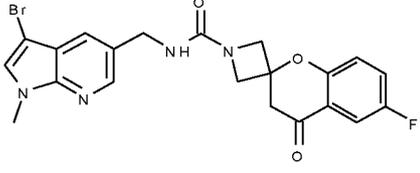
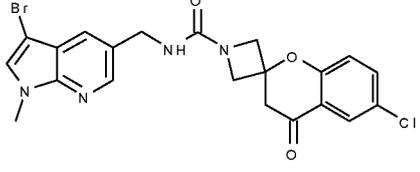
7		Инт. 27 и Инт. 4	376,2
8		Инт. 27 и Инт. 16	422,2
9		Инт. 26 и Инт. 16	408,2
10		Инт. 27 и Инт. 21	424,2
11		Инт. 27 и Инт. 23	390,2
12		Инт. 26 и Инт. 21	410,2
13		Инт. 26 и Инт. 23	376,2
14		Инт. 27 и Инт. 7	422,2

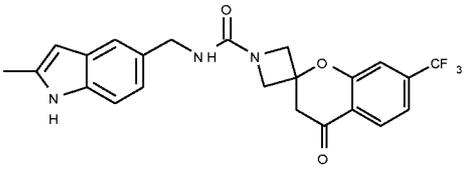
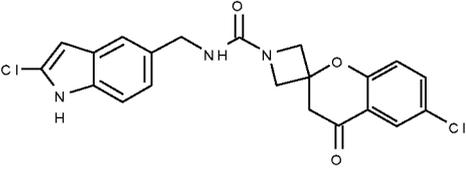
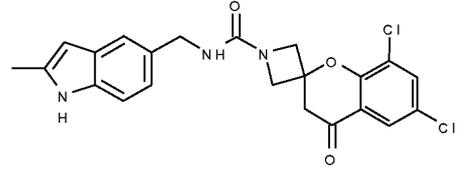
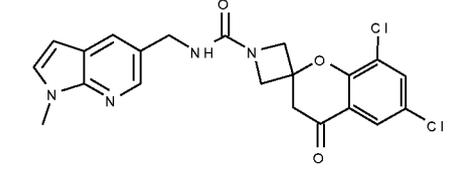
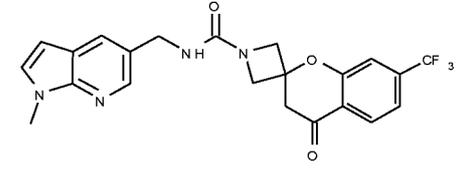
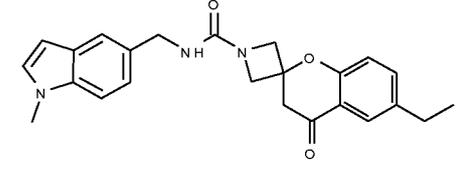
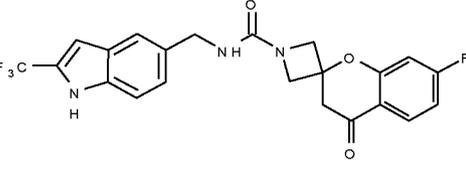
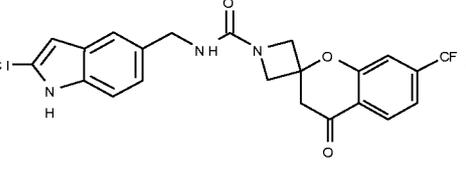
15		Инт. 30 и Инт. 7	456,2
16		Инт. 27 и Инт. 22	408,2
17		Инт. 27 и Инт. 6	394,1
18		Инт. 30 и Инт. 6	428,1
19		Инт. 26 и Инт. 2	424,1
20		Инт. 30 и Инт. 7	456,2
21		Инт. 27 и Инт. 9	434,2
22		Инт. 30 и Инт. 9	468,2

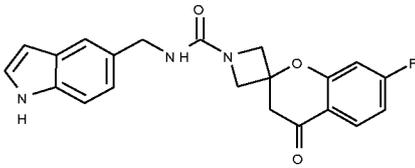
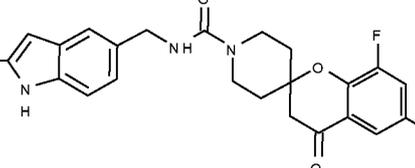
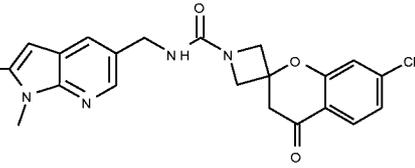
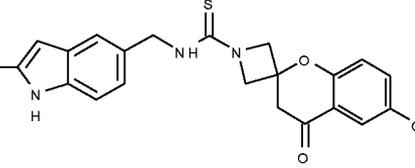
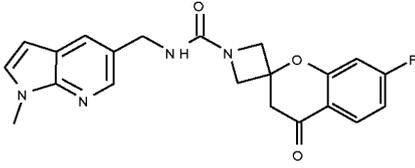
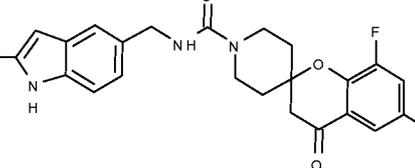
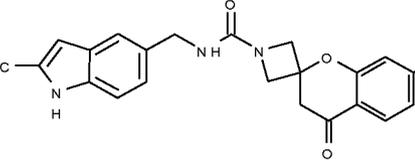
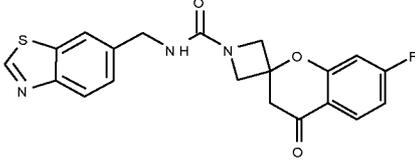
23		Инт. 30 и Инт. 24	414,1
24		Инт. 27 и Инт. 8	406,2
25		Инт. 30 и Инт. 8	440,1
26		Инт. 26 и Инт. 1	396,1
27		Инт. 27 и Инт. 24	380,2
28		Инт. 27 и Инт. 25	378,2
29		Инт. 29 и Инт. 6	414,1
30		Инт. 29 и Инт. 8	426,1

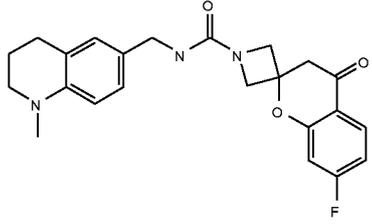
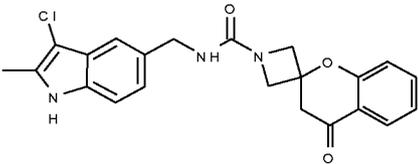
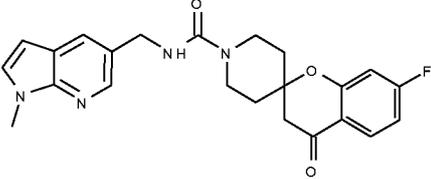
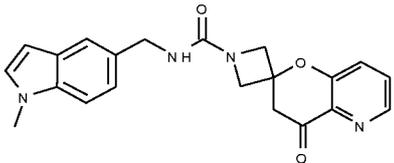
31		Инт. 28 и Инт. 4	376,2
32		Инт. 29 и Инт. 4	396,1
33		Инт. 29 и Инт. 24	400,1
34		Инт. 32 и Инт. 6	395,2
35		Инт. 27 и Инт. 20	362,2
36		Инт. 28 и Инт. 1	410,1
37		Инт. 30 и Инт. 4	410,1
38		Инт. 31 and Инт. 6	412,2

39		Инт. 33 и Инт. 6	429,1
40		Инт. 32 и Инт. 1	411,1
41		Инт. 28 и Инт. 10	412,2
42		Инт. 27 и Инт. 17	410,1
43		Инт. 29 и Инт. 17	430,1
44		Инт. 29 и Инт. 10	432,2
45		Инт. 29 и Инт. 19	414,1
46		Инт. 28 и Инт. 17	410,2

47		Инт. 32 и Инт. 10	413,2
48		Инт.27 и Инт.10	421,1
49		Инт. 28 и Инт. 19	394,2
50		Инт. 27 и Инт. 12	444,1
51		Инт. 28 и Инт. 12	444,2
52		Инт. 27 и Инт. 13	444,1
53		Инт. 34 и Инт. 6	473,1
54		Инт. 34 и Инт. 1	489,1

55		Инт. 28 и Инт. 13	444,1
56		Инт. 29 и Инт. 1	430,1
57		Инт. 28 и Инт. 15	444,1
58		Инт. 32 и Инт. 15	445,1
59		Инт. 32 и Инт. 13	445,2
60		Инт. 27 и Инт. 14	404,2
61		Инт. 36 и Инт. 19	448,2
62		Инт. 29 и Инт. 13	464,1

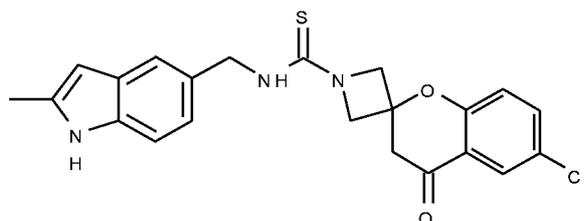
63		Инт. 26 и Инт. 19	380,1
64		Инт. 28 и Инт. 11	440,2
65		Инт. 35 и Инт. 13	459,1
66 ^b		Инт. 28 и Инт. 1	426,2
67		Инт. 32 и Инт. 19	395,1
68		Инт. 29 и Инт. 11	460,2
69		Инт. 37 и Инт. 19	430,3
70		Инт. 38 и Инт. 19	398,2

71 ^c		Инт. 39 и Инт. 19	410,2
72 ^d		Пример 31	410,1
73		Инт. 32 и Инт. 16	423,2
74 ^e		Инт. 27 и Инт. 18	377,2

^a Рацемическую форму титульного соединения Примера 5 получили из Интермедиата 26 и Интермедиата 3 способами, описанными для Примера 1. Два энантиомера (А и В) разделяли с использованием хиральной препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографии. Их абсолютная конфигурация не определена.

^{b,c,d,e} Соответствующие синтезы см. ниже.

Пример 66^b



10 **6'-Хлор-N-[(2-метил-1H-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карботиоамид**

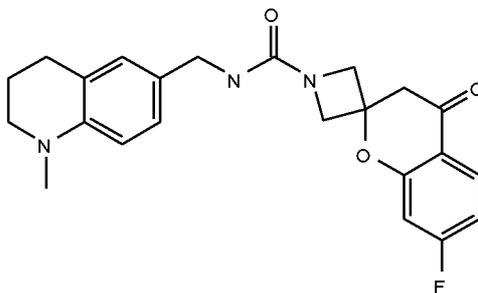
К раствору 80,1 мг (0,5 ммоль) 2-(метил-1*H*-индол-5-ил)метанамина (Интермедиат 28) в 2 мл диметилформамида при комнатной температуре в атмосфере аргона добавили 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (98 мг, 0,55 ммоль). Коричневато-желтый раствор перемешивали в течение 1 часа в этих условиях.

5 После периода активации добавили смесь 6'-хлор-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-4'-она гидрохлорида (130 мг, 0,5 ммоль, Интермедиат 1) и 0,131 мл DIPEA (0,75 ммоль) в 2 мл диметилформамида и перемешивали смесь при этой температуре в течение 20 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной

10 хроматографии) смесь вылили на воду (8 мл) и экстрагировали EtOAc (2x15 мл). Органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂ и MeOH (10:1) с получением 100 мг (47%) титульного соединения. LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺ = 426,2.

15

Пример 71^c



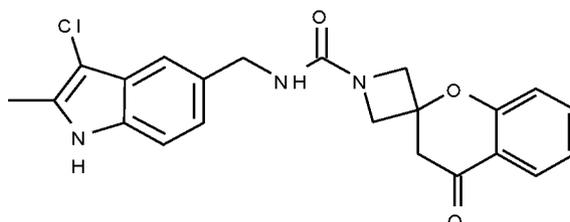
7'-Фтор-N-[(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид

К смеси 88 мг (0,5 ммоль) 1-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)метанамина (Интермедиат 9) и 175 мкл (1,0 ммоль) DIPEA в 20 мл дихлорметана (CH₂Cl₂) при 0°C в атмосфере аргона добавили 4-нитрофенилхлорформиат (111 мг, 0,55 ммоль). Светло-желтую суспензию перемешивали в течение 1,5 часов в этих условиях. После периода активации добавили смесь

20 7'-фтор-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-4'-она гидрохлорида (Интермедиат 19) и 131 мкл DIPEA (0,75 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂. После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали смесь при этой температуре в течение 24 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) смесь промыли водой (2x20 мл), затем рассолом. Органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и

сконцентрировали под вакуумом с получением 300 мг неочищенного соединения. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью CH_2Cl_2 и MeOH (99:1) с получением 30 мг (15%) титulyного соединения. LC-MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,2$.

Пример 72^d



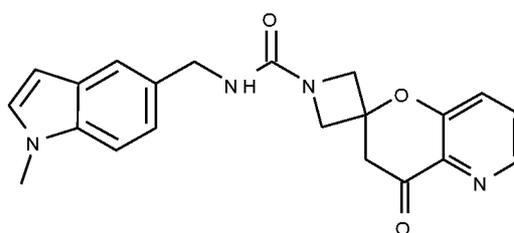
5

N-[(3-Хлор-2-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид

К раствору N-[(2-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро [азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид (Пример 31) (100 мг, 0,266 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при энергичном перемешивании при комнатной температуре в атмосфере аргона добавили N-хлорсукцинимид (36 мг, 0,266 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) смесь разбавили дихлорметаном и промыли водой (3x15 мл). Органическую фазу высушили над безводным сульфатом натрия, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очистили посредством колоночной хроматографии с получением 35 мг титulyного соединения. LC-MS (ESI) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410,1$.

15

Пример 74^e



20

N-[(1-метил-1Н-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-пирано[3,2-b]пиридин]-1-карбоксамид

К смеси 56 мг (0,35 ммоль) (1-метил-1Н-индол-5-ил)метанамина (Интермедиат 27) и 122 мкл (0,7 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) в 10 мл

дихлорметана (CH₂Cl₂) при 0°C в атмосфере аргона добавили 4-нитрофенилхлорформиат (71 мг, 0,35 ммоль). Светло-желтую суспензию перемешивали в течение 1 часа в этих условиях. После периода активации добавили смесь 3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-пирано[3,2-b]пиридин]-4'-она гидрохлорида (80 мг, 0,35 ммоль, Интермедиат 18) и 92 мкл DIPEA (0,53 ммоль) в 2 мл CH₂Cl₂. После добавления смеси дали нагреться до комнатной температуры и перемешивали смесь при этой температуре в течение 24 часов. После завершения реакции (контролируемого посредством тонкослойной хроматографии) смесь промыли водой (2x10 мл), затем рассолом. Органическую фазу высушили над безводным Na₂SO₄, профильтровали и сконцентрировали под вакуумом с получением 60 мг неочищенного соединения. Остаток хроматографировали на силикагеле, элюируя смесью CH₂Cl₂ и MeOH (99:1) с получением 7 мг (5%) титального соединения. LC-MS (ESI) m/z [M+H]⁺ = 377,2.

Приготовление фармацевтических композиций

Приведенные ниже примеры рецептур иллюстрируют репрезентативные фармацевтические композиции по настоящему изобретению. Тем не менее, настоящее изобретение не ограничено приведенными ниже фармацевтическими композициями.

А) Твердые лекарственные формы для орального применения

1. Таблетки

Активный ингредиент (или активные ингредиенты)	0,01-90 %
Наполнитель	1-99,9%
Связующее	0-20%
Дезинтегрант	0-20%
Лубрикант	0-10%
Другое специфическое вспомогательное вещество (или вещества)	0-50%

II. Ородиспергируемые пленки

Активный ингредиент (или активные ингредиенты)	0,01-90 %
Пленкообразующий агент	1-99,9%
Пластификатор	0-40%
Другое специфическое вспомогательное вещество (или вещества)	0-50%

В) Жидкие лекарственные формы для орального применения

III. Оральные суспензии

Активный ингредиент (или активные ингредиенты)	0,01-50 %
Жидкий носитель	10-99,9%
Смачивающий агент	0-50%
Загуститель	0-50%
Буферный агент	Сколько потребуется
Осмотический агент	0-50%
Консерванты	Сколько потребуется

5

IV. Сиропы

Активный ингредиент (или активные ингредиенты)	0,01-50 %
Растворитель	10-99,9%
Сахарный компонент	1-20%
Вкусовые добавки	0-10%

С) Парентеральные лекарственные формы**V. Внутривенные инъекции**

Активный ингредиент (или активные ингредиенты)	0,01-50%
Растворитель	10-99,9%
Сорастворитель	0-99,9%
Осмотический агент	0-50%
Буферный агент	Сколько потребуется

D) Другие лекарственные формы

5

VI. Суппозитории

Активный ингредиент (или активные ингредиенты)	0,01-50%
Основа суппозитория	1-99,9%
Поверхностно-активные агенты	0-20%
Лубриканты	0-20%
Консерванты	Сколько потребуется

VII. Назальные капли или назальные аэрозоли

Активный ингредиент (или активные ингредиенты)	0,01-50%
Вода	0-99,9%
Растворитель	0-99,9%
Сорастворитель	0-99,9%
Осмотический агент	0-20%
Средство, повышающее вязкость	0-20%
Буферный агент	Сколько потребуется
Консерванты	Сколько потребуется

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Анализ на $[Ca^{2+}]_i$ с использованием $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов человека

Клетки: Клетки Flp-In 293, стабильно экспрессирующие $\alpha 7$ nAChR человека, и
5 клетки RIC-3 человека ($\alpha 7$ -клетки, полученные внутри лаборатории).

Материалы: 96-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином (PDL; от
англ.: poly-D-lysine) (производства компании Falcon), культуральная среда, буфер
для анализа, диметилсульфоксид (DMSO), набор FLIPR Calcium 5 (производства
10 компании Molecular Devices), пробенецид, исследуемые соединения агонисты и
PAM.

Культуральная среда:

- DMEM (модифицированная по способу Дульбекко среда Игла, производства компании Gibco)
- 10% FBS (сыворотка крови плодов коров, производства компании Gibco)
- 1% глутамина (производства компании Sigma G)
- 50 мкг/мл Гидромицина В
- 800 мкг/мл G418
- 1%-ный антимикотический золь с пенициллином и стрептомицином (PSA; от англ.: penicillin-streptomycin-antimycotic sol; производства компании Sigma)

Буфер для анализа:

- 140 мМ NaCl
- 5 мМ KCl
- 10 мМ HEPES
- 2 мМ $MgCl_2$
- 2 мМ $CaCl_2$
- 10 мМ глюкозы
- 2 мМ пробенецида, pH 7,4

Краткое описание способа (Ca^{2+} флуориметрия)

$\alpha 7$ клетки – клетки, стабильно экспрессирующие $\alpha 7$ nAChR человека –
культивировали в среде, указанной выше, и разделяли 2 раза в неделю. Для
15 флуориметрических измерения концентрации Ca^{2+} в цитозоле ($[Ca^{2+}]_i$) клетки
засеивали в 96-луночные планшеты с плотностью, равной 60000 клеток/ячейку, и
выдерживали в течение ночи в инкубаторе для культур тканей при 37°C в
атмосфере, содержащей 95% воздуха и 5% CO_2 . Среда в планшете была
идентична культуральной среде. 50 мкл ростовой среды аспирировали устройством

для промывки ячеек (BioTek Elx405UCVWS). Затем вручную с помощью 8-канальной пипетки добавили по 50 мкл/ячейку реагента из набора Calcium 5, разбавленного в 2 раза буфером для анализа. После периода инкубации (20 минут, 37°C) вручную добавили по 50 мкл/ячейку буфера для анализа, содержащего носитель (DMSO, добавлено 4%) или контрольных положительных аллостерических модуляторов $\alpha 7$ (4x конечной концентрации) и клетки инкубировали в течение дополнительных 10 минут при 37°C. Исходный уровень и вызванные агонистом изменения $[Ca^{2+}]_i$ регистрировали с использованием прибора (Flexstation II (производства компании Molecular Devices, Саннивейл, США) – флуориметра-считывателя планшетов с встроенной возможностью 8-канального добавления текучей среды. Измерения флуоресценции были проведены при 37°C. Краситель возбуждали длиной волны, равной 485 нм, эмиссию измеряли при длине волны, равной 525 нм, с интервалами, лежащими в диапазоне от 1 с до 4 с. Исходный уровень регистрировали в течение 20 секунд, затем следовала стимуляция агонистом. В ячейки добавляли по 50 мкл раствора агониста с 4x концентрацией с использованием пипеточного дозатора FlexStation II и контролировали флуоресценцию в течение 40 дополнительных секунд. Конечная концентрация DMSO во всех случаях была равна 1%. Чтобы обеспечить это, из всех испытываемых соединений была приготовлена серия маточных растворов DMSO. Эти маточные растворы хранили при 0°C и разводили буфером для анализа, чтобы получить желаемую конечную концентрацию непосредственно перед измерением. Исследования типа «концентрация агониста и PAM – ответ» проводили в присутствии насыщающих концентраций PAM (преимущественно PNU-120596, 5 мкМ) и агонистов (преимущественно PNU-282987, 1 мкМ), соответственно. Результаты представляли как значения $\Delta F/F$ с использованием программного обеспечения SoftMax Pro (производства компании Molecular Devices), где F – исходный уровень флуоресценции перед нанесением агониста, а ΔF – увеличение флуоресценции за определенное время (ΔF = максимальное значение интенсивности флуоресценции после стимуляции минус среднее значение интенсивности флуоресценции до стимуляции). Во всех экспериментах при всех обработках проводили измерения в нескольких лунках параллельно и для анализа использовали средние значения $\Delta F/F$.

В Таблице 4 представлены средние значения EC_{50} для PAM, полученные в анализе $[Ca^{2+}]_i$.

Таблица 4

Пример	EC₅₀ (нМ)
1	120
3	120
5	210
5a	430
5b	400
6	190
7	230
10	100
21	280
25	230
26	390
37	130
38	220
39	730
41	60
43	360
50	150
52	130
53	850
58	470
59	500
65	750
69	120
71	2300

Фармакологическое исследование *in vivo* (тест на узнавание места)

Животные: самцы мышей NMRI (Тоxісоор, Венгрия).

5 Вещества: Скополамин растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозе, равной 1 мг/кг, внутривенно. Исследуемые соединения вводили за 30 минут до опыта с ознакомлением (Т1), а скополамин после опыта с ознакомлением в объеме, равном 0,1 мл/10 г.

10 Процедура: Опыт проводили в прозрачном Y-лабиринте из плексигласа (каждый рукав имел длину, равную 40 см, ширину внутреннего пространства, равную 11 см, и высоту, равную 30 см). Вдоль рукавов были размещены
15 многочисленные зрительные ориентиры, положение которых оставалось постоянным во время эксперимента. Испытание состояло из двух опытов (Т1 и Т2), разделенных межопытным интервалом, равным 30 минутам. В начале каждого опыта мышью помещали в стартовый рукав. В опыте Т1 один из симметричных рукавов лабиринта был закрыт (он будет новым в Т2) и мышам позволяли
20 исследовать лабиринт в течение 5 минут (фаза ознакомления). В опыте Т2 мыши имели свободный доступ ко всем трем рукавам в течение 2 минут (фаза воспроизведения информации). Измеряли время ознакомления с новым и знакомым рукавами во время Т2. Разность между временами ознакомления, проведенными в знакомом и новом рукавах лабиринта в каждой группе оценивали с использованием
25 многомерного дисперсионного анализа (MANOVA; от англ.: multivariate analysis of variance) с последующим апостериорным тестом Дункана.

В Таблице 5 показано обратное развитие индуцированной скополамином амнезии в тесте на узнавание места у мышей.

Таблица 5

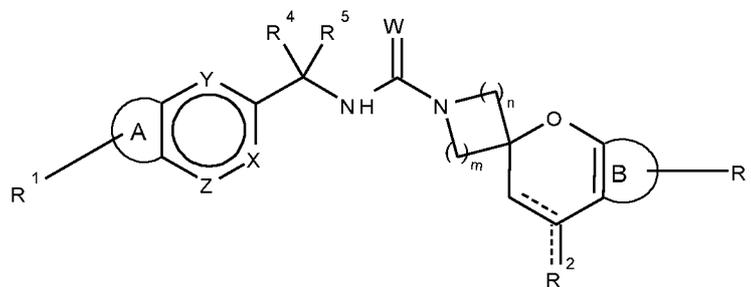
	Доза (в/бр.)		
	1 мг/кг	3 мг/кг	10 мг/кг
Пример 1	++	-	-
Пример 6	+	++	+++
Пример 7	+++	+++	+++
Пример 26	-	+	-
Пример 41	+	+	-
Пример 43	+	+++	+++
Пример 52	-	-	+
Пример 61	-	++	+++

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Обнаружены статистически значимые различия (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$) между временами ознакомления, проведенными в новом и знакомом рукавах лабиринта.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

в которой

- 5 A является пяти- или шестичленным гетероциклом;
- B является шестичленным карбоциклом или гетероциклом;
- X является атомом С или атомом N;
- Y является атомом С или атомом N;
- Z является атомом С или атомом N;
- 10 W является атомом O или атомом S;
- R¹ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;
- R² является атомом H или атомом O;
- R³ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена,
- 15 гало-C₁₋₆-алкильной группой или C₁₋₆-алкоксильной группой;
- R⁴ является атомом H или C₁₋₆-алкильной группой;
- R⁵ является атомом H или C₁₋₆-алкильной группой;
- n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;
- == является одинарной или двойной связью;

или его фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что

5 А является пятичленным гетероциклом, причем члены кольца выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, азота, кислорода и серы;

В является шестичленным карбоциклом или гетероциклом, причем члены кольца выбраны из группы, состоящей из атомов углерода, азота, кислорода и серы;

Х является атомом С;

У является атомом С;

10 Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O или атомом S;

R¹ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

R² является атомом H или атомом O;

15 R³ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена, гало-C₁₋₆-алкильной группой или C₁₋₆-алкоксильной группой;

R⁴ является атомом H;

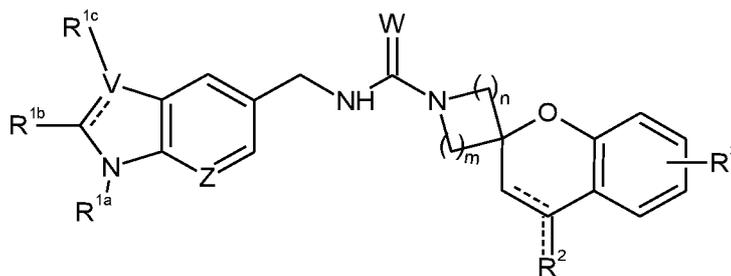
R⁵ является атомом H;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

20 \equiv является одинарной или двойной связью.

3. Соединение формулы (II)

3



(II)

в которой

V является атомом С или атомом S;

Z является атомом С или атомом N;

5 W является атомом О или атомом S;

R^{1a} является атомом Н, С₁₋₆-алкильной группой или гало-С₁₋₆-алкильной группой;

R^{1b} является атомом Н, С₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-С₁₋₆-алкильной группой;

10 R^{1c} является атомом Н, С₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-С₁₋₆-алкильной группой, если V является атомом С; или R^{1c} отсутствует, если V является атомом S;

R² является атомом Н или атомом О;

15 R³ является атомом Н, С₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена, гало-С₁₋₆-алкильной группой или С₁₋₆-алкоксильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

== является одинарной или двойной связью;

или его фармацевтически приемлемые соли, биологически активные метаболиты, пролекарства, рацематы, энантиомеры, диастереомеры, сольваты и гидраты.

20 4. Соединение по п. 3, отличающееся тем, что

V является атомом С;

Z является атомом С или атомом N;

W является атомом O;

R^{1a} является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

5 R^{1b} является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

R^{1c} является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

R² является атомом H или атомом O;

10 R³ является атомом H, C₁₋₆-алкильной группой, атомом галогена или гало-C₁₋₆-алкильной группой;

n и m независимо друг от друга равны 1 или 2;

== является одинарной или двойной связью.

5. Соединение по любому из пунктов 1 или 4, выбранное из группы, состоящей из:

15 6'-фтор-N-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

6-хлор-N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4-оксо-3,4-дигидроспиро[1-бензопиран-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид;

20 6'-хлор-N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

7'-фтор-N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

25 6-хлор-N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-3,4-дигидроспиро[1-бензопиран-2,4'-пиперидин]-1'-карбоксамид;

N-[(3-хлор-1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-6'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

6'-хлор-*N*-[(1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

6'-фтор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

5 6'-фтор-*N*-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]спиро[азетидин-3,2'-хромен]-1-карбоксамид;

N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

10 6'-хлор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

6',8'-дифтор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

7'-хлор-*N*-[(2-хлор-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

15 7'-хлор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

7'-фтор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

20 *N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-6'-(трифторметил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

N-[(1-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-7'-(трифторметил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

N-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-7'-(трифторметил)-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

25 6',8'-дихлор-*N*-[(2-метил-1*H*-индол-5-ил)метил]-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

7'-фтор-4'-оксо-*N*-{[2-(трифторметил)-1*H*-индол-5-ил]метил}-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксамид;

N-{[2-(дифторметил)-1*H*-индол-5-ил]метил}-7'-фтор-4'-оксо-3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-[1]бензопиран]-1-карбоксоамида;

или их фармацевтически приемлемых солей, биологически активных метаболитов, пролекарств, рацематов, энантиомеров, диастереомеров, сольватов и гидратов.

5 6. Соединение по любому из пунктов с 1 по 5 для применения при лечении или профилактике болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

 7. Соединение по п. 6, отличающееся тем, что болезнь выбрана из группы психотических расстройств, включающих, но не ограниченных этим, шизофрению, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, или неуточненное психотическое расстройство, когнитивное нарушение, 10 включающее, но не ограниченное этим, когнитивное нарушение в результате инсульта, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, ВИЧ-ассоциированную деменцию, фронтотемпоральную деменцию, деменцию с тельцами Леви, васкулярную деменцию, цереброваскулярную болезнь или другие состояния деменции и деменцию, ассоциированную с другими дегенеративными 20 заболеваниями, включающими, но не ограниченными этим, амиотрофический боковой склероз, другие острые или подострые состояния, которые могут вызывать снижение когнитивных функций, включающие, но не ограниченные этим, делирий, травматическое повреждение головного мозга, сенильную деменцию, легкие когнитивные нарушения, синдром Дауна, депрессию и когнитивный дефицит, 25 связанные с другими заболеваниями, и дискинетические расстройства, включающие, но не ограниченные этим, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, вызванный нейролептиками, или поздние дискинезии, депрессию и аффективные расстройства, включающие, но не ограниченные этим, депрессивные расстройства и эпизоды, биполярные расстройства, циклотимическое расстройство и 30 неуточненное биполярное расстройство, другие аффективные расстройства, аффективное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и неуточненное аффективное расстройство, тревожные расстройства, паническое расстройство и панические атаки, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство,

генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, фобии и неуточненное тревожное расстройство; расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, включающие, но не ограниченные этим, расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ или расстройства, вызванные психоактивными веществами, включающими, но не ограниченными этим, алкоголь, никотин, амфетамин, фенциклидин, опиоиды, каннабис, кокаин, кофеин, галлюциногены, ингаляционные наркотики, седативные препараты, снотворные, анксиолитики, несколькими психоактивными веществами или расстройства, вызванные другими психоактивными веществами; расстройства сна, включающие, но не ограниченные этим, нарколепсию, диссомнии, первичную гиперсомнию, расстройства сна, связанные с дыханием, расстройства сна, связанные с нарушением циркадных ритмов, и неуточненную диссомнию; парасомнии, нарушение сна, связанное со страхом, сомнамбулическое расстройство и неуточненную парасомнию; расстройства сна, связанные с другим ментальным расстройством; расстройство сна, обусловленное соматическим заболеванием, и расстройство сна, обусловленное применением психоактивных веществ; метаболические расстройства и расстройства пищевого поведения, включающие, но не ограниченные этим, нервную анорексию, нервную булимию, ожирение, компульсивное расстройство пищевого поведения, компульсивное переедание и неуточненное расстройство пищевого поведения; сахарный диабет, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника; расстройства аутистического спектра включающие, но не ограниченные этим, аутическое расстройство, расстройство Аспергера, расстройство Ретта, детское дезинтегративное расстройство и неуточненное pervasive расстройство развития; расстройство дефицита внимания/гиперактивности, расстройства социального поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство и неуточненное расстройство социального поведения; тиковые расстройства, включающие, но не ограниченные этим, расстройство Туретта, личностные расстройства; сексуальные дисфункции, такие как расстройства полового влечения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства, болевое сексуальное расстройство, неуточненная сексуальная дисфункция, парафилии, расстройства половой идентичности, бесплодие, предменструальный синдром и неуточненные сексуальные расстройства; расстройства дыхательной системы, такие как кашель, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление легких, расстройства

сердечно-сосудистой системы, такие как сердечная недостаточность, аритмия сердца, гипертензия; воспаление, воспалительную и нейропатическую боль, ревматоидный артрит, остеоартрит, аллергии, саркоидоз, псориаз, атаксии, дистонии, системную красную волчанку, мании, синдром беспокойных ног, прогрессирующий надъядерный паралич, эпилепсию, миоклонии, мигрени, амнезии, синдром хронической усталости, катаплексию, ишемию головного мозга, рассеянный склероз, энцефаломиелит, десинхроноз, церебральную амилоидную ангиопатию и сепсис.

8. Соединение по п. 7, отличающееся тем, что болезнь выбрана из группы, состоящей из нарушения когнитивных функций, шизофрении и аутизма.

9. Применение соединения по любому из пунктов с 1 по 5 для производства медикамента для лечения или профилактики болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

10. Применение по п. 9, отличающееся тем, что болезнь выбрана из группы психотических расстройств, включающих, но не ограниченных этим, шизофрению, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, или неуточненное психотическое расстройство, когнитивное нарушение, включающее, но не ограниченное этим, когнитивное нарушение в результате инсульта, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, ВИЧ-ассоциированную деменцию, фронтотемпоральную деменцию, деменцию с тельцами Леви, васкулярную деменцию, цереброваскулярную болезнь или другие состояния деменции и деменцию, ассоциированную с другими дегенеративными заболеваниями, включающими, но не ограниченными этим, амиотрофический боковой склероз, другие острые или подострые состояния, которые могут вызывать снижение когнитивных функций, включающие, но не ограниченные этим, делирий, травматическое повреждение головного мозга, сенильную деменцию, легкие когнитивные нарушения, синдром Дауна, депрессию и когнитивный дефицит, связанные с другими заболеваниями, и дискинетические расстройства, включающие, но не ограниченные этим, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, вызванный нейролептиками, или поздние дискинезии, депрессию и аффективные расстройства, включающие, но не ограниченные этим, депрессивные расстройства

и эпизоды, биполярные расстройства, циклотимическое расстройство и неуточненное биполярное расстройство, другие аффективные расстройства, аффективное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и неуточненное аффективное расстройство, тревожные расстройства, паническое расстройство и панические атаки, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, фобии и неуточненное тревожное расстройство; расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, включающие, но не ограниченные этим, расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ или расстройства, вызванные психоактивными веществами, включающими, но не ограниченными этим, алкоголь, никотин, амфетамин, фенциклидин, опиоиды, каннабис, кокаин, кофеин, галлюциногены, ингаляционные наркотики, седативные препараты, снотворные, анксиолитики, несколькими психоактивными веществами или расстройства, вызванные другими психоактивными веществами; расстройства сна, включающие, но не ограниченные этим, нарколепсию, диссомнии, первичную гиперсомнию, расстройства сна, связанные с дыханием, расстройства сна, связанные с нарушением циркадных ритмов, и неуточненную диссомнию; парасомнии, нарушение сна, связанное со страхом, сомнамбулическое расстройство и неуточненную парасомнию; расстройства сна, связанные с другим ментальным расстройством; расстройство сна, обусловленное соматическим заболеванием, и расстройство сна, обусловленное применением психоактивных веществ; метаболические расстройства и расстройства пищевого поведения, включающие, но не ограниченные этим, нервную анорексию, нервную булимию, ожирение, компульсивное расстройство пищевого поведения, компульсивное переедание и неуточненное расстройство пищевого поведения; сахарный диабет, язвенный колит, болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника; расстройства аутистического спектра включающие, но не ограниченные этим, аутическое расстройство, расстройство Аспергера, расстройство Ретта, детское дезинтегративное расстройство и неуточненное первазивное расстройство развития; расстройство дефицита внимания/гиперактивности, расстройства социального поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство и неуточненное расстройство социального поведения; тиковые расстройства, включающие, но не ограниченные этим, расстройство Туретта, личностные расстройства; сексуальные дисфункции,

такие как расстройства полового влечения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства, болевое сексуальное расстройство, неуточненная сексуальная дисфункция, парафилии, расстройства половой идентичности, бесплодие, предменструальный синдром и неуточненные сексуальные расстройства; расстройства дыхательной системы, такие как кашель, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление легких, расстройства сердечно-сосудистой системы, такие как сердечная недостаточность, аритмия сердца, гипертензия; воспаление, воспалительную и нейропатическую боль, ревматоидный артрит, остеоартрит, аллергии, саркоидоз, псориаз, атаксии, дистонии, системную красную волчанку, мании, синдром беспокойных ног, прогрессирующий надъядерный паралич, эпилепсию, миоклонии, мигрени, амнезии, синдром хронической усталости, катаплексию, ишемию головного мозга, рассеянный склероз, энцефаломиелит, десинхроноз, церебральную амилоидную ангиопатию и сепсис.

11. Применение по п. 10, отличающееся тем, что болезнь является нарушением когнитивных функций, шизофренией или аутизмом.

12. Способ лечения или профилактики болезни, связанной с активностью $\alpha 7$ никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении или такой профилактике, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пунктов с 1 по 5.

13. Способ по п. 12, отличающийся тем, что болезнь выбрана из группы психотических расстройств, включающих, но не ограниченных этим, шизофрению, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, психотическое расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, психотическое расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, или неуточненное психотическое расстройство, когнитивное нарушение, включающее, но не ограниченное этим, когнитивное нарушение в результате инсульта, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, ВИЧ-ассоциированную деменцию, фронтотемпоральную деменцию, деменцию с тельцами Леви, васкулярную деменцию, цереброваскулярную болезнь или другие состояния деменции и деменцию, ассоциированную с другими дегенеративными заболеваниями, включающими, но не ограниченными этим, амиотрофический

боковой склероз, другие острые или подострые состояния, которые могут вызывать снижение когнитивных функций, включающие, но не ограниченные этим, делирий, травматическое повреждение головного мозга, сенильную деменцию, легкие когнитивные нарушения, синдром Дауна, депрессию и когнитивный дефицит, связанные с другими заболеваниями, и дискинетические расстройства, включающие, но не ограниченные этим, болезнь Паркинсона, паркинсонизм, вызванный нейролептиками, или поздние дискинезии, депрессию и аффективные расстройства, включающие, но не ограниченные этим, депрессивные расстройства и эпизоды, биполярные расстройства, циклотимическое расстройство и неуточненное биполярное расстройство, другие аффективные расстройства, аффективное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, и неуточненное аффективное расстройство, тревожные расстройства, паническое расстройство и панические атаки, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, острое стрессовое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, тревожное расстройство, обусловленное соматическим заболеванием, тревожное расстройство, вызванное употреблением психоактивных веществ, фобии и неуточненное тревожное расстройство; расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, включающие, но не ограниченные этим, расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ или расстройства, вызванные психоактивными веществами, включающими, но не ограниченными этим, алкоголь, никотин, амфетамин, фенциклидин, опиоиды, каннабис, кокаин, кофеин, галлюциногены, ингаляционные наркотики, седативные препараты, снотворные, анксиолитики, несколькими психоактивными веществами или расстройства, вызванные другими психоактивными веществами; расстройства сна, включающие, но не ограниченные этим, нарколепсию, диссомнии, первичную гиперсомнию, расстройства сна, связанные с дыханием, расстройства сна, связанные с нарушением циркадных ритмов, и неуточненную диссомнию; парасомнии, нарушение сна, связанное со страхом, сомнамбулическое расстройство и неуточненную парасомнию; расстройства сна, связанные с другим ментальным расстройством; расстройство сна, обусловленное соматическим заболеванием, и расстройство сна, обусловленное применением психоактивных веществ; метаболические расстройства и расстройства пищевого поведения, включающие, но не ограниченные этим, нервную анорексию, нервную булимию, ожирение, компульсивное расстройство пищевого поведения, компульсивное переедание и неуточненное расстройство пищевого поведения; сахарный диабет, язвенный колит,

болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника; расстройства аутистического спектра включающие, но не ограниченные этим, аутическое расстройство, расстройство Аспергера, расстройство Ретта, детское дезинтегративное расстройство и неуточненное первазивное расстройство развития; расстройство 5 дефицита внимания/гиперактивности, расстройства социального поведения, оппозиционно-вызывающее расстройство и неуточненное расстройство социального поведения; тиковые расстройства, включающие, но не ограниченные этим, расстройство Туретта, личностные расстройства; сексуальные дисфункции, такие как расстройства полового влечения, расстройства сексуального возбуждения, оргазмические расстройства, болевое сексуальное расстройство, 10 неуточненная сексуальная дисфункция, парафилии, расстройства половой идентичности, бесплодие, предменструальный синдром и неуточненные сексуальные расстройства; расстройства дыхательной системы, такие как кашель, астма, хроническая обструктивная болезнь легких, воспаление легких, расстройства 15 сердечно-сосудистой системы, такие как сердечная недостаточность, аритмия сердца, гипертензия; воспаление, воспалительную и нейропатическую боль, ревматоидный артрит, остеоартрит, аллергии, саркоидоз, псориаз, атаксии, дистонии, системную красную волчанку, мании, синдром беспокойных ног, прогрессирующий надъядерный паралич, эпилепсию, миоклонии, мигрени, амнезии, 20 синдром хронической усталости, катаплексию, ишемию головного мозга, рассеянный склероз, энцефаломиелит, десинхроноз, церебральную амилоидную ангиопатию и сепсис.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что болезнь выбрана из группы, состоящей из нарушения когнитивных функций, шизофрении и аутизма.

25 15. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пунктов с 1 по 5 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

30 16. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит по меньшей мере один другой активный ингредиент.

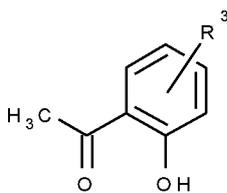
17. Фармацевтическая композиция по п. 16, отличающаяся тем, что другой активный ингредиент или другие активные ингредиенты выбраны из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антагонистов NMDA рецепторов, ингибиторов бета-секретазы, антипсихотиков, отрицательных или положительных

аллостерических модуляторов (NAM или PAM) альфа5 субъединицы GABA_A рецепторов, антагонистов гистаминовых H₃ рецепторов, антагонистов 5-HT₆ рецепторов, агонистов или положительных аллостерических модуляторов (PAM) M1 или M4 mAChR, антагонистов или отрицательных или положительных аллостерических модуляторов (NAM или PAM) mGluR2 и леводопа.

18. Комбинация соединения по любому из пунктов с 1 по 5 и по меньшей мере одного другого активного ингредиента для применения при лечении или профилактике болезни, связанной с активностью α7 никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

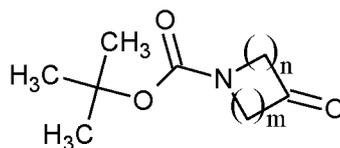
19. Комбинация по п. 18, отличающаяся тем, что другой активный ингредиент или активные ингредиенты выбраны из группы, состоящей из ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антагонистов NMDA рецепторов, ингибиторов бета-секретазы, антипсихотиков, отрицательных или положительных аллостерических модуляторов (NAM или PAM) альфа5 субъединицы GABA_A рецепторов, антагонистов гистаминовых H₃ рецепторов, антагонистов 5-HT₆ рецепторов, агонистов или положительных аллостерических модуляторов (PAM) M1 или M4 mAChR, антагонистов или отрицательных или положительных аллостерических модуляторов (NAM или PAM) mGluR2 и леводопа.

20. Способ производства соединений формулы (II) по п. 3, отличающийся проведением реакции соединения формулы (III)



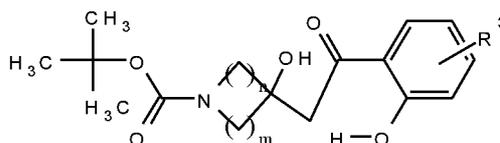
(III)

- в которой значение R³ описано выше для соединения формулы (II), с соединением формулы (IV)



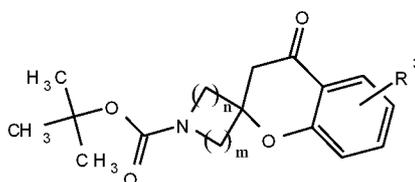
(IV)

- в которой значения n и m указаны выше для соединения формулы (II), либо с использованием двух отдельных стадий через соединение формулы (VII)



(VII)

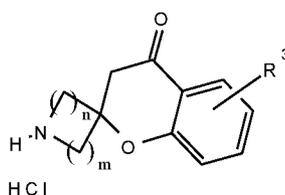
5 - в которой значения n и m указаны выше для соединения формулы (II), либо непосредственно в одну стадию с получением соединения формулы (V)



(V)

- в которой значения R^3 , n и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II), которое затем реагирует с

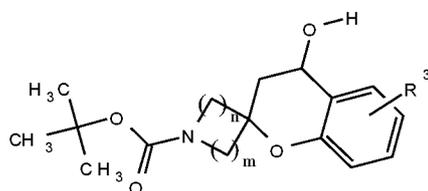
10 а.) хлористым водородом с получением соединения формулы (VI)



(VI)

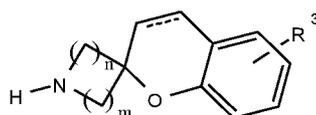
- в которой значения R^3 , n и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II), или

b.) сложными гидроксидами с получением соединения формулы (VIII)



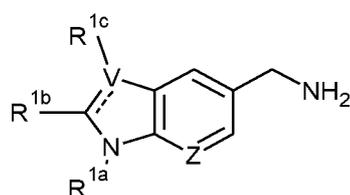
(VIII)

5 - в которой значения R^3 , n и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II), после чего соединение формулы (VIII) восстанавливают триэтилфосфином с получением соединения формулы (IX)



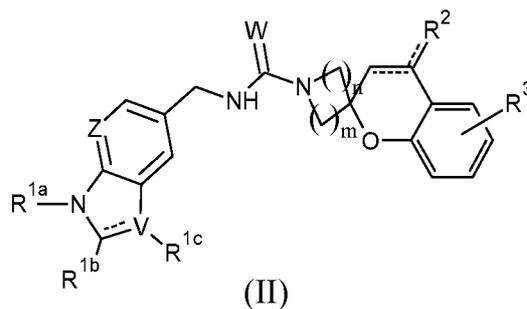
(IX)

10 - в которой значения R^3 , n и m являются такими, как указано выше для соединения формулы (II), после чего полученное производное формулы (IX) или формулы (VI) реагирует с соединением формулы (X)



(X)

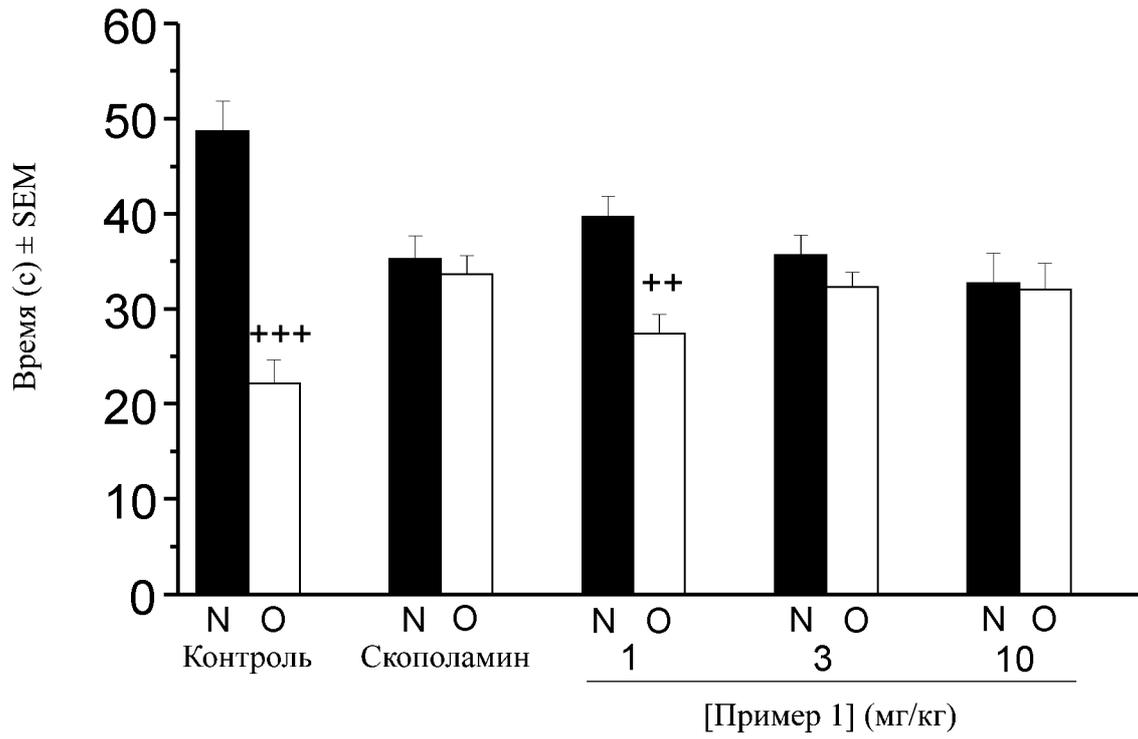
- в которой значения R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , V и Z являются такими, как указано выше для формулы (II), с получением соединения формулы (II)



- в которой значения R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^2 , R^3 , V , Z , n , m и W являются такими, как указано выше для формулы (II).

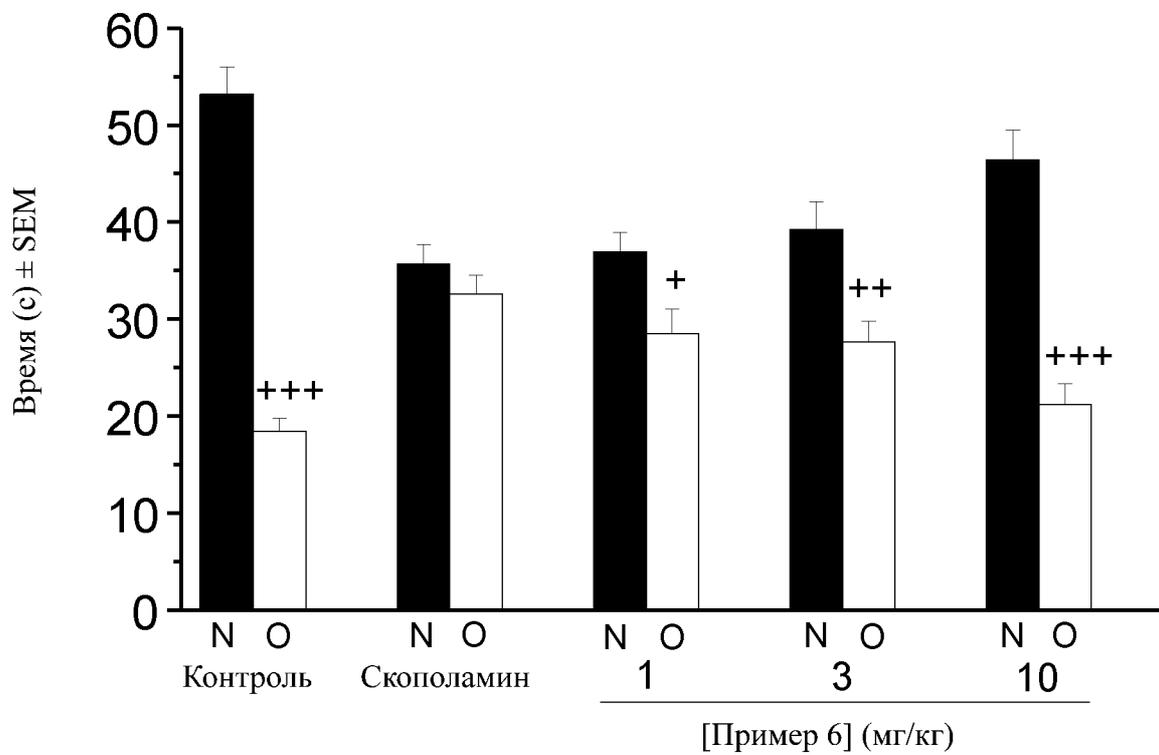
21. Соединение {1,2-диметил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанамин.
- 5 22. Соединение {3-хлор-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанамин.
23. Соединение {3-бром-1-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил}метанамин.
24. Соединение 3',4'-дигидроспиро[азетидин-3,2'-пирано[3,2-*b*]пиридин]-4'-она гидрохлорид.
- 10

1

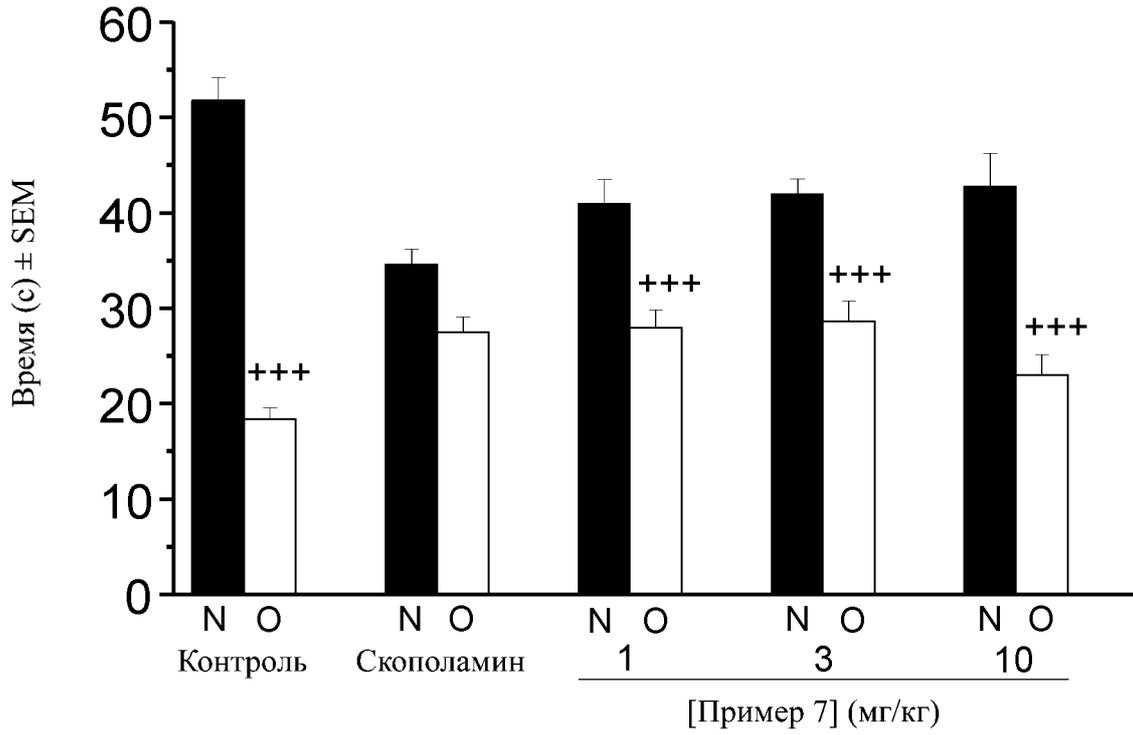


SEM = стандартная погрешность среднего значения

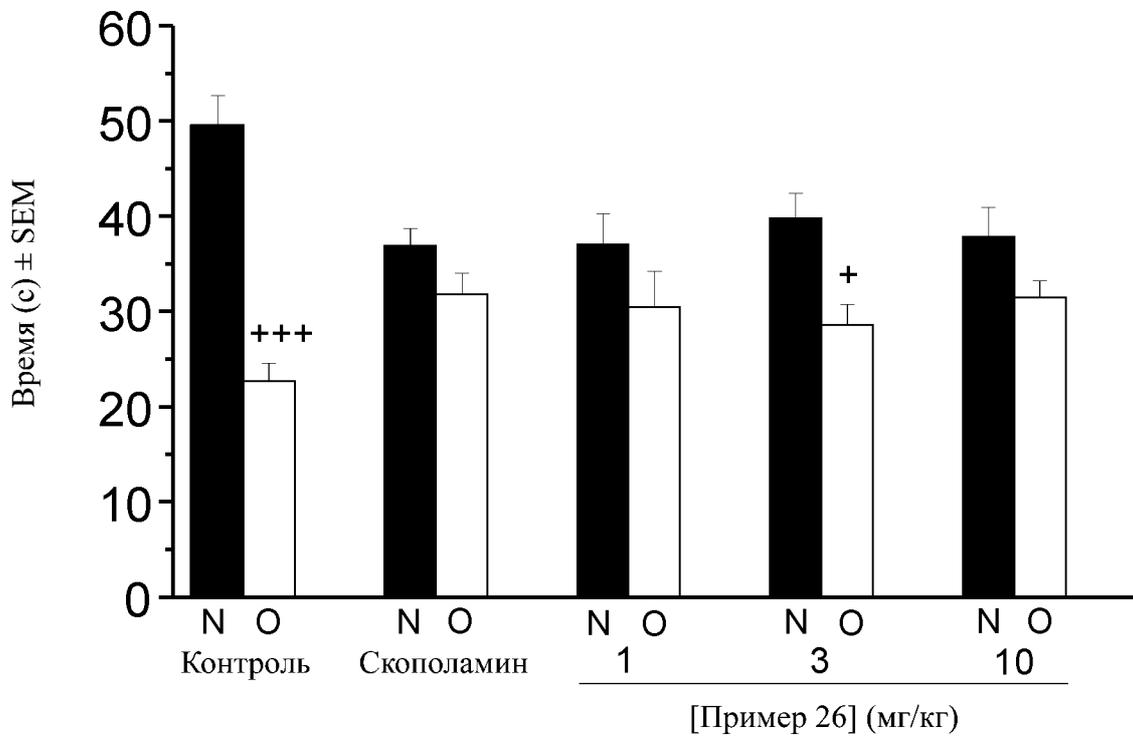
ФИГ. 1



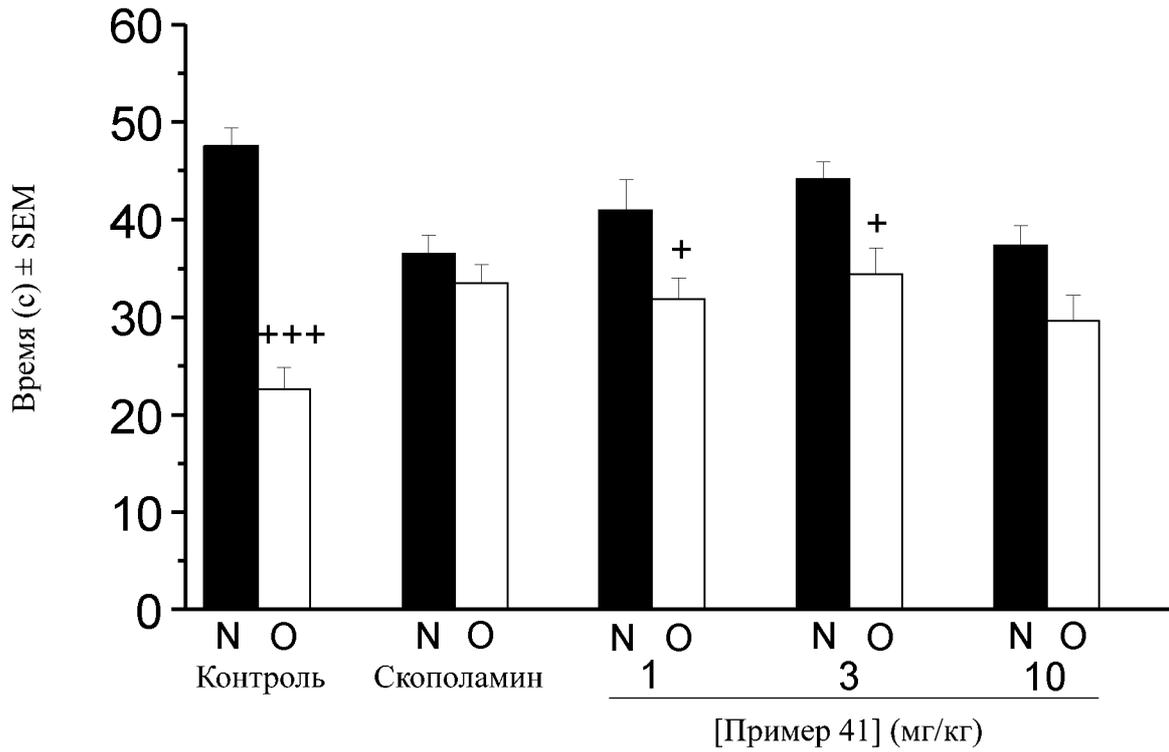
ФИГ. 2



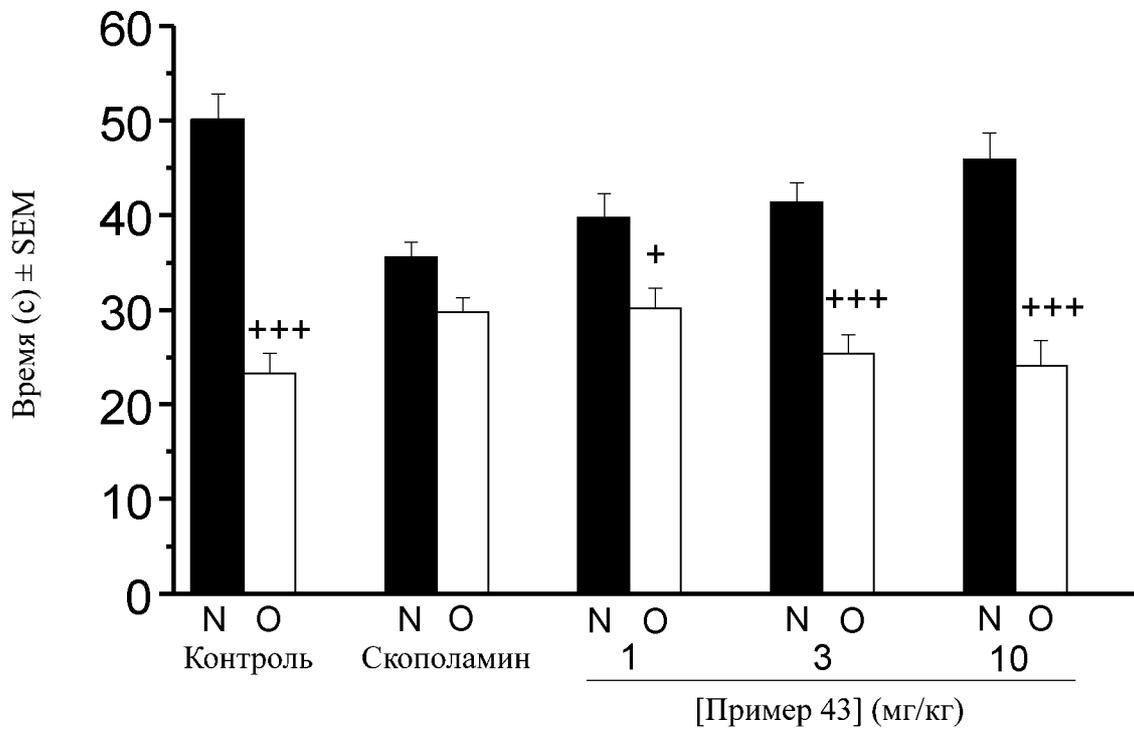
ФИГ. 3



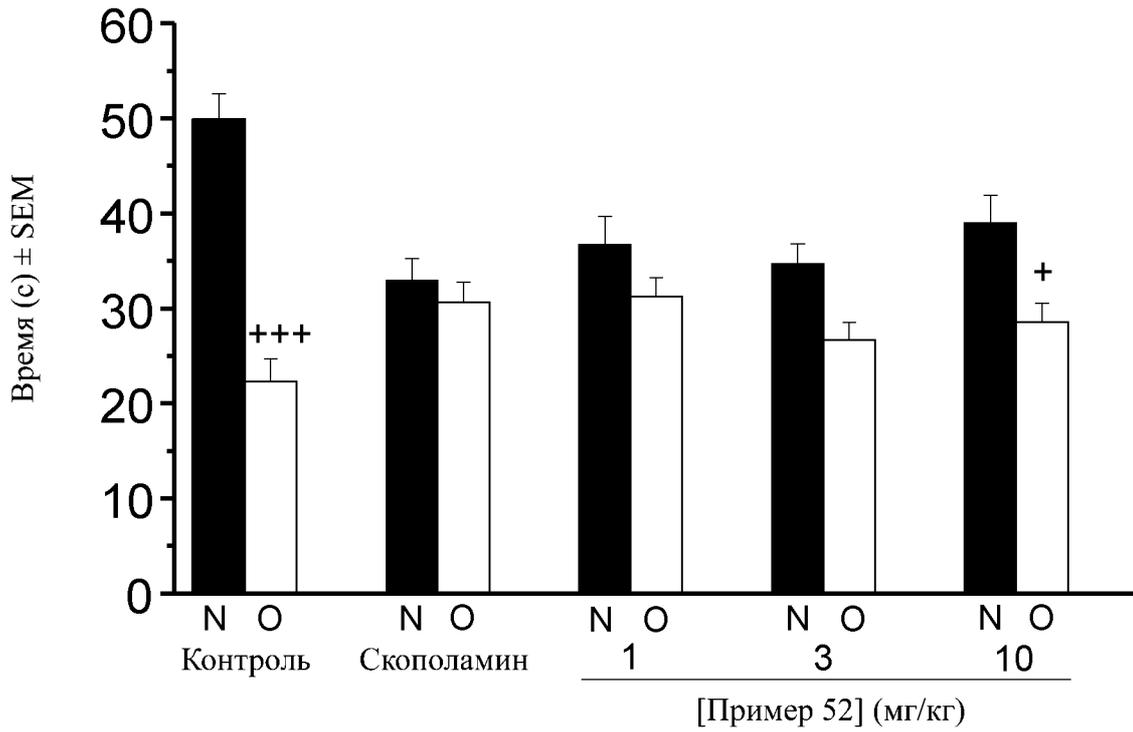
ФИГ. 4



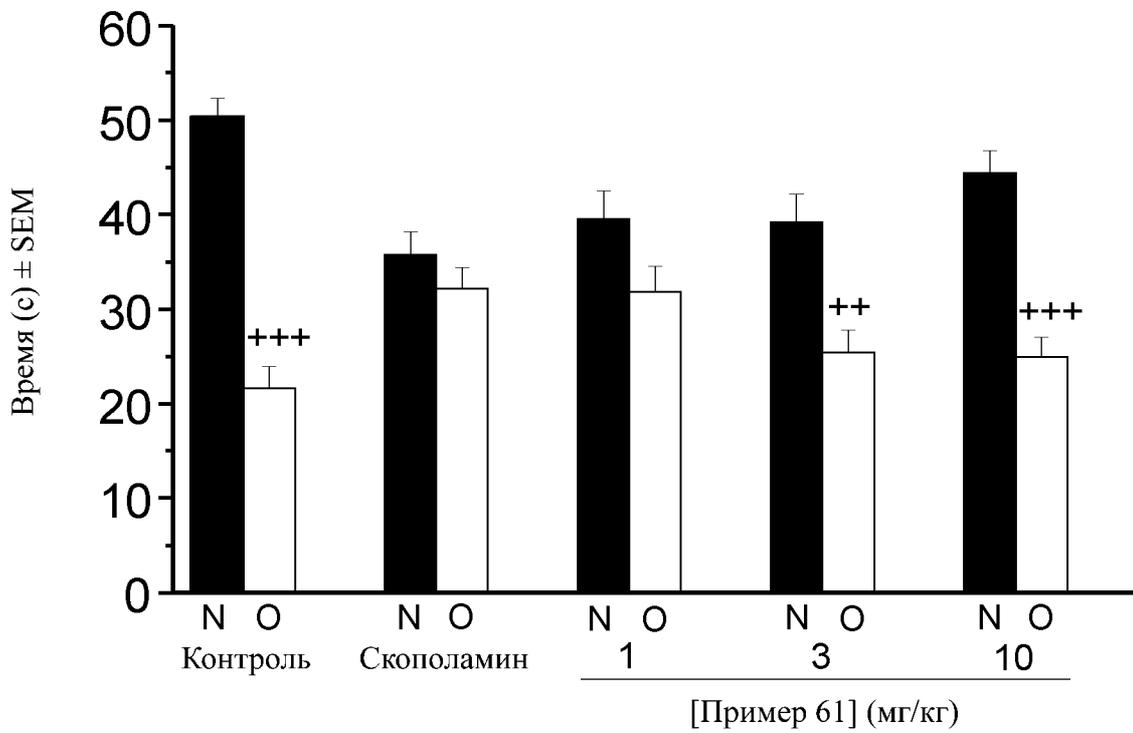
ФИГ. 5



ФИГ. 6



ФИГ. 7



ФИГ. 8