

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202291896 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2022.11.02

(22) Дата подачи заявки  
2020.02.06

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 27/00 (2006.01)  
A61K 31/497 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ Kv3

(86) PCT/GV2020/050268

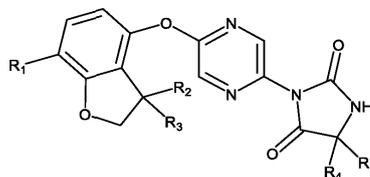
(87) WO 2021/156584 2021.08.12

(71) Заявитель:  
ОТИФОНИ ТЕРАПЕУТИКС  
ЛИМИТЕД (GB)

(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(72) Изобретатель:  
Альваро Джузеппе, Мараско Агостино  
(GB)

(57) Соединение формулы (I)



и связанные с ним аспекты.

202291896 A1

202291896 A1

## МОДУЛЯТОРЫ Kv3

### Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в терапии, в частности в профилактике или лечении нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, а также шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, боли и синдрома ломкой X-хромосомы.

### Предшествующий уровень техники

Семейство потенциалзависимых калиевых каналов Kv3 включает четыре представителя семейства: Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и Kv3.4. Каналы Kv3 активируются путем деполяризации плазматической мембраны до напряжений более положительных чем -20 мВ; кроме того, эти каналы быстро деактивируются при реполяризации мембраны. Эти биофизические свойства обеспечивают открытие каналов в направлении пика деполяризующей фазы потенциала действия нейронов для инициирования реполяризации. Быстрое прекращение потенциала действия, опосредованного каналами Kv3, позволяет нейрону быстрее восстанавливаться, чтобы достичь подпороговых значений мембранных потенциалов, от которых могут быть вызваны дальнейшие потенциалы действия. В результате присутствие каналов Kv3 в определенных нейронах вносит вклад в их способность возбуждаться при высоких частотах (Rudy *et al.*, 2001). Подтипы каналов Kv3.1-3 преобладают в ЦНС, тогда как каналы Kv3.4 также обнаруживаются в нейронах скелетных мышц и симпатических нейронах (Weiser *et al.*, 1994). Подтипы Kv3.1-3 каналов дифференцированно экспрессируются подклассами интернейронов в кортикальных областях мозга и гиппокампе (например, Chow *et al.*, 1999; Martina *et al.*, 1998; McDonald *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2007), в таламусе (например, Kasten *et al.*, 2007), мозжечке (например, Sacco *et al.*, 2006; Puente *et al.*, 2010) и ядрах слухового ствола мозга (Li *et al.*, 2001).

Было показано, что тетраэтиламмоний (ТЕА) ингибирует эти каналы при низких миллимолярных концентрациях (Rudy *et al.*, 2001), а токсины угнетающего кровь вещества (BDS) из морской анемоны *Anemonia sulcata* (Diochot *et al.*, 1998) избирательно ингибируют каналы Kv3 с высокой аффинностью (Yeung *et al.*, 2005).

Каналы Kv3 являются важными детерминантами функции мозжечка, области мозга, важной для контроля двигательной функции (Joho *et al.*, 2009). Характеристика мышцей, у которых был удален один или более чем один подтип Kv3, показывает, что отсутствие Kv3.1 приводит к повышенной двигательной активности, измененной электроэнцефалографической активности и фрагментированному паттерну сна (Joho *et al.*, 1999). Удаление Kv3.2 приводит к снижению порога судорожной готовности и изменению кортикальной электроэнцефалографической активности (Lau *et al.*, 2000). Удаление Kv3.3 ассоциировано с легкой атаксией и двигательным дефицитом (McMahon *et al.*, 2004). Двойная делеция Kv3.1 и Kv3.3 приводит к тяжелому фенотипу, характеризующемуся спонтанными припадками, атаксией и повышенной чувствительностью к воздействию этанола (Espinosa *et al.*, 2001; Espinosa *et al.*, 2008). Спонтанная мутация в гене Kv3.1 (KCNC1) вызывает прогрессирующую миоклоническую эпилепсию (Muona *et al.*, 2014). Мутации гена Kv3.3 (KCNC3) у людей ассоциированы с формами спиноцеребеллярной атаксии (SCA13) (Figueroa *et al.*, 2010).

Биполярное расстройство, шизофрения, тревога и эпилепсия являются тяжелыми расстройствами центральной нервной системы, которые ассоциированы со снижением функции тормозных интернейронов и передачи сигналов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) (Reynolds *et al.*, 2004; Benes *et al.*, 2008; Brambilla *et al.*, 2003; Aroniadou-Anderjaska *et al.*, 2007; Ben-Ari, 2006). Парвальбумин-позитивные корзинчатые клетки, экспрессирующие каналы Kv3 в коре головного мозга и гиппокампе, играют ключевую роль в генерации ингибирования обратной связи в локальных цепях (Markram *et al.*, 2004). Учитывая относительное преобладание возбуждающего синаптического входа над тормозящим входом в глутаматергические пирамидные нейроны в этих цепях, быстрое возбуждение интернейронов, обеспечивающих тормозящий вход, необходимо для обеспечения сбалансированного торможения. Кроме того, точный расчет времени тормозящего входа необходим для поддержания сетевой синхронизации, например, при генерации колебаний потенциала поля с частотой гамма, которые ассоциированы с когнитивной функцией (Fisahn *et al.*, 2005; Engel *et al.*, 2001). Примечательно, что снижение гамма-колебаний наблюдалось у пациентов с шизофренией (Spencer *et al.*, 2004), и данные свидетельствуют о снижении экспрессии Kv3.1, но не Kv3.2, в дорсолатеральной префронтальной коре пациентов с шизофренией, которые не принимали антипсихотические препараты по меньшей мере за 2 месяца до смерти (Yanagi *et al.*, 2014). Соответственно, можно ожидать, что положительные модуляторы

каналов Kv3 будут усиливать возбуждающие способности определенных групп быстровозбуждающихся нейронов в головном мозге. Эти эффекты могут быть полезны при расстройствах, ассоциированных с аномальной активностью этих нейрональных групп. Кроме того, было показано, что каналы Kv3.2 экспрессируются нейронами суперхиазматического ядра (SCN), являющегося основным водителем ритма, контролирующим циркадные ритмы в ЦНС (Schulz *et al.*, 2009).

Потенциалзависимые ионные каналы семейства Kv3 экспрессируются в высоких уровнях в ядрах слухового ствола мозга (Li *et al.*, 2001), где они обеспечивают быстрое возбуждение нейронов, передающих слуховую информацию из улитки уха в высшие области мозга. Предполагается, что фосфорилирование каналов Kv3.1 и Kv3.3 в нейронах слухового ствола мозга способствует быстрой физиологической адаптации к уровню звука, что может играть защитную роль при воздействии шума (Desai *et al.*, 2008; Song *et al.*, 2005). Потеря способности к экспрессии канала Kv3.1 в центральных слуховых нейронах наблюдается у мышей с нарушением слуха (von Hehn *et al.*, 2004); кроме того, снижение экспрессии канала Kv3.1 может быть ассоциировано с потерей слуха у пожилых мышей (Jung *et al.*, 2005), а потеря функции канала Kv3 может также сопровождаться потерей слуха, вызванной шумовой травмой (Pilati *et al.*, 2012). Кроме того, патологическая пластичность слуховых сетей ствола мозга, вероятно, вносит свой вклад в симптомы, которые испытывают многие люди, страдающие потерей слуха различных типов. Недавние исследования показали, что регуляция функции и экспрессии канала Kv3.1 играет важную роль в контроле возбудимости слуховых нейронов (Kaczmarek *et al.*, 2005; Anderson *et al.*, 2018; Glait *et al.*, 2018; Olsen *et al.*, 2018; Chambers *et al.*, 2017), подтверждая что этот механизм может объяснить некоторые пластические изменения, которые приводят к появлению шума в ушах. Шум в ушах может сопровождать вызванную шумом потерю слуха в результате адаптивных изменений в центральных слуховых путях от ствола мозга к слуховой коре (Roberts *et al.*, 2010). Каналы Kv3.1 и/или Kv3.2 экспрессируются во многих из этих цепей и вносят свой вклад в функцию ГАМКергических тормозных интернейронов, которые могут контролировать функцию этих цепей.

Известно, что модуляторы Kv3.1 и/или Kv3.2 полезны в лечении боли (WO2017/098254). В самом широком смысле боль можно разделить на острую и хроническую боль. Острую боль определяют как боль, которая купируется самостоятельно и обычно требует лечения в течение не более нескольких недель,

например, послеоперационная или острая скелетно-мышечная боль, такая как при переломах (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, 2014). Хроническую боль можно определить как боль, сохраняющуюся более 1 месяца после разрешения исходной травмы, или боль, сохраняющуюся более трех месяцев. Часто нет явной причины хронической боли, и множество других проблем со здоровьем, таких как усталость, депрессия, бессонница, изменения настроения и снижение подвижности, часто сопровождают хроническую боль.

Хроническую боль можно подразделить на следующие группы: невропатическая боль, хроническая скелетно-мышечная боль и смешанная хроническая боль. Невропатическая боль обычно сопровождается повреждением тканей и возникает или вызывается повреждением нервной системы (периферической нервной системы и/или центральной нервной системы), например, ампутацией, инсультом, диабетом или рассеянным склерозом. Хроническая скелетно-мышечная боль может быть симптомом таких заболеваний, как остеоартрит и хроническая боль в пояснице, и может возникать после повреждения мышечной ткани, а также травмы в области, например, переломов, растяжений и вывихов. Смешанная хроническая боль охватывает все другие типы долговременной боли и включает не являющиеся невропатическими болевые состояния, такие как раковая боль и фибромиалгия, а также головные боли и тендинит.

Хроническая боль представляет собой весьма разнородное состояние, которое остается одним из самых неприятных и трудно поддающихся лечению по клиническим показаниям (McCarberg *et al.*, 2008; Woolf, 2010; Finnerup *et al.*, 2015). Несмотря на годы исследований и разработки лекарств, был достигнут лишь незначительный прогресс в идентификации средств лечения, которые могут сравниться с опиоидами по эффективности без значительных побочных эффектов и риска зависимости. Потенциалзависимые ионные каналы представляют собой важные мишени для лечения конкретных болевых симптомов, в частности состояний невропатической боли. Кроме того, генетические мутации в определенных ионных каналах связаны с некоторыми хроническими болевыми расстройствами (Bennett *et al.*, 2014). Примеры потенциалзависимых ионных каналов, которые исследуются в качестве фармацевтических мишеней, включают: *натриевые каналы (в частности, Nav1.7)* - Sun *et al.*, 2014; Dib-Hajj *et al.*, 2013; *кальциевые каналы N-типа* - Zamponi *et al.*, 2015; *калиевые каналы Kv7* - Devulder, 2010; Wickenden *et al.*, 2009; и *SLACK* - Lu *et al.*, 2015.

Гипотеза, лежащая в основе этих подходов, заключается в том, что состояния хронической боли ассоциированы с повышенной возбудимостью и/или aberrантным возбуждением периферических сенсорных нейронов, в частности нейронов, участвующих в передаче болезненных сенсорных стимулов, таких как С-волокна ганглиев задних корешков и специфических цепей внутри спинного мозга (Baranauskas *et al.*, 1998; Cervero, 2009; Woolf *et al.*, 2011; Baron *et al.*, 2013). Животные модели невропатической и воспалительной хронической боли являются основным подтверждением этой гипотезы, хотя доказательства причинно-следственной связи все еще отсутствуют (Cervero, 2009).

Лекарственные средства, направленные на гипервозбудимость, такие как блокаторы натриевых каналов (например CNV1014802, ламотриджин, карбамазепин и местные анестетики), положительные модуляторы Kv7 (например флупертин и ретигабин) и модуляторы кальциевых каналов N-типа (например габапентин, который взаимодействует с субъединицей  $\alpha 2\delta$  кальциевого канала N-типа, и зиконитид, полученный из токсина конусообразной улитки), проявляют эффективность в моделях воспалительной и/или невропатической боли. Однако, среди этих лекарственных средств имеются противоречивые доказательства клинической эффективности, например, балансирующая эффективность и увеличенная тяжесть побочных эффектов на центральную нервную систему. Несоответствие между эффективностью в животных моделях и эффективностью у людей, вероятно, связано с рядом факторов, но, в частности, главными причинами проблемы могут быть достижимая концентрация препарата у людей (из-за плохой переносимости) и неоднородность болевых состояний человека. Для показаний боли также необходимо идентифицировать мишени, посредством которых может быть достигнуто облегчение боли с уменьшением толерантности или тахифилаксии и снижением предрасположенности к злоупотреблениям и/или риска зависимости.

Таким образом, улучшение фармакологического лечения боли сосредоточено на механизмах, которые могут обеспечить хорошую эффективность с уменьшенной тяжестью побочных эффектов, сниженной толерантностью или тахифилаксией, а также сниженными предрасположенностью к злоупотреблению и/или риском зависимости.

В последнее время каналы Kv3.4 стали мишенью, представляющей интерес для лечения хронической боли. Каналы Kv3.4 экспрессируются на нейронах ганглиев задних корешков (Ritter *et al.*, 2012; Chien *et al.*, 2007), где они преимущественно

экспрессируются на сенсорных С-волокнах (Chien *et al.*, 2007). Каналы Kv3 также экспрессируются определенными подмножествами нейронов спинного мозга. В частности, субъединицы Kv3.1b (Deuchars *et al.*, 2001; Brooke *et al.*, 2002), Kv3.3 (Brooke *et al.*, 2006) и Kv3.4 (Brooke *et al.*, 2004) были идентифицированы в спинном мозге грызунов, хотя и не всегда связаны с цепями, участвующими в обработке сенсорной информации. Вполне вероятно, что каналы Kv3 формируют возбуждающие свойства нейронов спинного мозга, включая двигательные нейроны.

Кроме того, недавние исследования показали, что каналы Kv3.4, экспрессирующиеся в ноцицепторах ганглиев дорсальных корешков (DRG), оказывают значительное влияние на глутаматергическую синаптическую передачу (Muqem *et al.*, 2018). Данные на животных моделях подтверждают регуляцию поверхностной экспрессии канала Kv3.4 по типу отрицательной обратной связи в нейронах DRG после повреждения спинного мозга, связанного с гиперчувствительностью к болевым стимулам (Ritter *et al.*, 2015; Zemel *et al.*, 2017; Zemel *et al.*, 2018). Сходным образом, было замечено, что имеется регуляция экспрессии Kv3.4 по типу отрицательной обратной связи в DRG грызунов после перевязки спинного мозга (Chien *et al.*, 2007). Это последнее исследование также показало, что интратекальное введение крысам антисмыслового олигонуклеотида для подавления экспрессии Kv3.4 приводило к гиперчувствительности к механическим стимулам. Было показано, что на инактивацию каналов Kv3.4 может влиять зависимое от протеинкиназы С фосфорилирование каналов, и что этот физиологический механизм может позволить нейронам DRG изменять свои характеристики возбуждения в ответ на болезненные стимулы (Ritter *et al.*, 2012). Эти исследования подтверждают причинно-следственную связь между возникновением механической аллодинии и снижением экспрессии или функции канала Kv3.4. Ни в одном из этих исследований не проводилась оценка экспрессии Kv3.1, Kv3.2 или Kv3.3 в нейронах SC или DRG, и экспрессия этих двух подтипов не была явно продемонстрирована на нейронах DRG (хотя, как упоминалось выше, они распространены в определенных областях спинного мозга). Описанные выше исследования *in vivo* дают обоснование для модуляции Kv3.4 в качестве нового подхода к лечению определенных состояний невропатической боли.

Деменция с тельцами Леви (DLB) и болезнь Паркинсона (PD) являются тяжелыми нейродегенеративными расстройствами, которые ассоциированы с накоплением белка альфа-синуклеина в тельцах Леви, что приводит к потере связи и гибели нейрональных

клеток. Симптомы DLB включают прогрессирующий когнитивный дефицит, в частности, трудности с планированием и вниманием. Зрительные галлюцинации также являются обычным явлением, возникая примерно у 60% пациентов. PD ассоциирована на начальной стадии с двигательным дефицитом, главным образом из-за потери дофаминовых нейронов. Хотя в настоящее время нет исследований, напрямую связывающих каналы Kv3 с DLB или PD, расположение и роль каналов Kv3, в частности Kv3.1, в цепях корковых и базальных ганглиев свидетельствуют о том, что модуляторы этих каналов могут улучшить симптомы DLB или PD, либо сами по себе, либо в комбинации с современными средствами лечения, такими как ингибиторы ацетилхолинэстеразы для DLB или L-DOPA для PD.

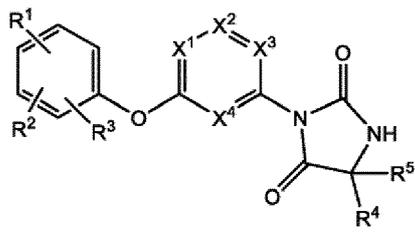
В публикациях международных заявок WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/175215, WO2013/083994, WO2013/182850, WO2017/103604, WO2018/020263 и WO2018/109484 раскрыты соединения, которые являются модуляторами Kv3.1 и Kv3.2. Кроме того, полезность таких соединений продемонстрирована в животных моделях судорог, гиперактивности, расстройств сна, психоза, нарушений слуха и биполярных расстройств.

В публикации международной заявки WO2013/182851 раскрыта модуляция каналов Kv3.3 некоторыми соединениями.

В публикации международной заявки WO2013/175211 раскрыто, что модуляция каналов Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, как было обнаружено, оказалась полезной для предупреждения или ограничения установления постоянной потери слуха в результате воздействия сильного шума. Преимущества такого предупреждения можно наблюдать даже после прекращения введения модулятора Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3.

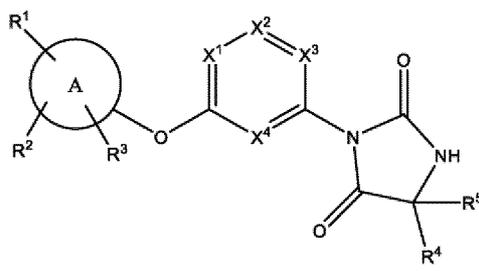
В публикации международной заявки WO2017/098254 раскрыто, что модуляция каналов Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, как было обнаружено, оказалась полезной в профилактике или лечении боли, в частности невропатической или воспалительной боли.

В публикации международной заявки WO2019/222816 раскрыты «метасвязанные» соединения пиридинила общей формулы:



про которые сказано, что они являются модуляторами каналов Kv3.1 и/или Kv3.2.

В публикации международной заявки WO2020/000065 раскрыты «метасвязанные» диазиновые и триазиновые соединения общей формулы:

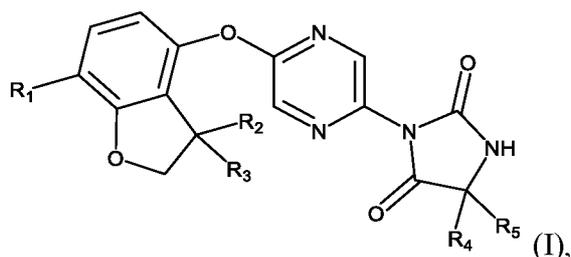


про которые сказано, что они являются модуляторами каналов Kv3.1 и/или Kv3.2.

Остается необходимость в идентификации альтернативных модуляторов Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, в частности модуляторов Kv3.1 и/или Kv3.2. Такие модуляторы могут демонстрировать высокую эффективность *in vivo*, избирательность в отношении каналов, улучшенный профиль безопасности или желаемые фармакокинетические параметры, например высокую доступность для мозга и/или низкую скорость выведения, что снижает дозу, необходимую для терапевтического эффекта *in vivo*. Альтернативные модуляторы могут обеспечить преимущество благодаря наличию метаболитов, отличных от известных модуляторов. Соединения, которые имеют сбалансированные модулирующие свойства в отношении Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, могут быть желательными, например соединения, которые модулируют Kv3.1 и Kv3.2 в той же или подобной степени. Для определенных терапевтических показаний также необходимо идентифицировать соединения с различающимся модулирующим действием в отношении каналов Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, например соединения, которые изменяют кинетику открытия каналов или инактивации каналов и которые могут вести себя *in vivo* как отрицательные модуляторы каналов.

#### Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):



где:

R<sub>1</sub> представляет собой H или метил;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> оба представляют собой метил, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропильное кольцо;

R<sub>4</sub> представляет собой метил или этил;

R<sub>5</sub> представляет собой H или метил;

или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>спирокарбоцикл.

Соединение формулы (I) может быть предложено в форме его соли и/или сольвата. Подходящим образом, соединение формулы (I) может быть предложено в форме его фармацевтически приемлемой соли и/или сольвата и/или его производного. В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) предложено в форме фармацевтически приемлемой соли.

Соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве лекарственных средств, в частности, для использования в профилактике или лечении нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, а также шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, боли или синдрома ломкой X-хромосомы.

Кроме того, предложен способ профилактики или лечения нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, а также нарушений слуха, включающих потерю слуха и шум в ушах, а также шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, боли или синдрома ломкой X-хромосомы.

Соединения формулы (I) могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, а также шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, боли или синдрома ломкой X-хромосомы.

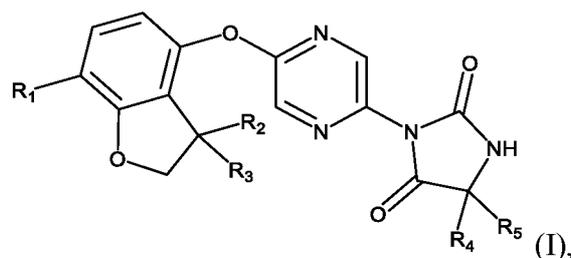
Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Также предложены способы получения соединений формулы (I) и новые промежуточные соединения, используемые при получении соединений формулы (I).

Дополнительно предложены пролекарственные производные соединений формулы (I).

#### Подробное описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложены соединения формулы (I):



где:

R<sub>1</sub> представляет собой H или метил;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> оба представляют собой метил, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропильное кольцо;

R<sub>4</sub> представляет собой метил или этил;

R<sub>5</sub> представляет собой H или метил;

или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>спирокарбоцикл;

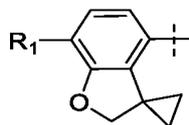
или их фармацевтически приемлемые соль и/или сольват и/или их производное.

Изложенные ниже воплощения, касающиеся относительной стереохимии и природы групп, включая R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, рассматриваются как независимые, полностью комбинируемые друг с другом, где это уместно для данных обстоятельств (т.е. где химически целесообразно), с получением дополнительных воплощений изобретения. Такие воплощения в равной степени применимы к промежуточным соединениям, которые могут быть использованы в синтезе соединения формулы (I), например соединений формул (II), (IV), (VI), (VII) и (XVI).

Соединения формулы (I) возможно могут быть предложены в форме фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата. В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) предложено в форме фармацевтически приемлемой соли. Во втором воплощении изобретения соединение формулы (I) предложено в форме фармацевтически приемлемого сольвата. В третьем воплощении изобретения соединение формулы (I) не находится в форме соли или сольвата.

В одном воплощении  $R_1$  представляет собой H. Во втором воплощении  $R_1$  представляет собой метил.

В одном воплощении  $R_2$  представляет собой метил и  $R_3$  представляет собой метил. В другом воплощении  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой спироциклопропил с образованием следующей группировки:

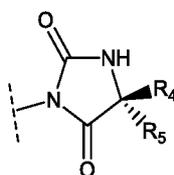


В одном воплощении  $R_4$  представляет собой метил. Во втором воплощении  $R_4$  представляет собой этил.

В одном воплощении  $R_5$  представляет собой водород. Во втором воплощении  $R_5$  представляет собой метил.

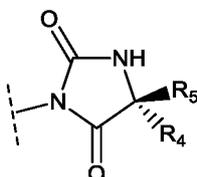
В одном воплощении  $R_4$  и  $R_5$  являются одинаковыми (т.е. представляют собой метил).

В воплощениях, где  $R_4$  и  $R_5$  являются разными, они могут иметь следующую стереохимическую конфигурацию:



В данном воплощении, например,  $R_4$  представляет собой метил, и  $R_5$  представляет собой H,  $R_4$  представляет собой этил, и  $R_5$  представляет собой H, или  $R_4$  представляет собой этил, и  $R_5$  представляет собой метил.

В воплощениях, где  $R_4$  и  $R_5$  являются разными, они могут альтернативно иметь следующую стереохимическую конфигурацию:



В данном воплощении, например,  $R_4$  представляет собой метил, и  $R_5$  представляет собой H,  $R_4$  представляет собой этил, и  $R_5$  представляет собой H, или  $R_4$  представляет собой этил, и  $R_5$  представляет собой метил.

В одном воплощении  $R_4$  и  $R_5$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропил.

В другом воплощении R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклобутил.

В одном воплощении соединение формулы (I) выбрано из группы, состоящей из:

5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

7-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

или их фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата и/или их производного.

В одном воплощении соединение формулы (I) представляет собой:

6-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион;

или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват и/или его производное.

В одном воплощении соединение формулы (I) представляет собой:

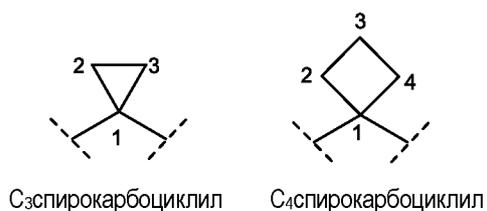
(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион;

или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват и/или его производное.

Когда соединение содержит C<sub>1</sub>-алкильную группу, независимо от того, используется ли она сама по себе или составляет часть большей группы, данная алкильная группа может быть неразветвленной, разветвленной или циклической. Примеры C<sub>1</sub>-алкила представляют собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил и циклопропил. Ссылка на «пропил» включает *n*-пропил, изопропил и циклопропил.

Термин «галоген», как он использован здесь, относится к атому фтора, хлора, брома или йода. Конкретными примерами галогена являются фтор, хлор и бром, например хлор или бром.

Термин «C<sub>3-4</sub>спирокарбоциклил», как он использован здесь, означает циклическую кольцевую систему, содержащую 3 или 4 атома углерода, а именно циклопропилную или циклобутильную группу, где циклическая кольцевая система присоединена к вторичному углероду через спироцентр, так что вторичный углерод является одним из этих 3-4 атомов углерода в циклическом кольце, как показано ниже:



Следует понимать, что для использования в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, описанные Berge, Bighley и Monkhouse J.Pharm.Sci. (1977) 66, pp. 1-19. Такие фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, азотная или фосфорная кислота, и органическими кислотами, такими как янтарная, малеиновая, уксусная, фумаровая, лимонная, винная, бензойная, *para*-толуолсульфоновая, метансульфоновая или

нафталинсульфоновая кислота. Соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы (I), и они включены в объем данного изобретения.

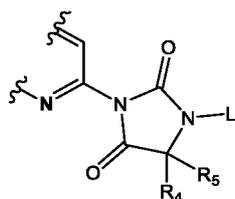
Некоторые соединения формулы (I) могут образовывать соли присоединения кислоты с одним или более чем одним эквивалентом кислоты. Настоящее изобретение включает в своем объеме все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы.

Соединения формулы (I) могут быть получены в кристаллической или некристаллической форме и, в случае кристаллических форм, они могут быть возможно сольватированы, например как гидрат. Данное изобретение включает в своем объеме стехиометрические сольваты (например гидраты), а также соединения, содержащие переменные количества растворителя (например воды).

Следует понимать, что изобретение включает фармацевтически приемлемые производные соединений формулы (I) и что они включены в объем данного изобретения.

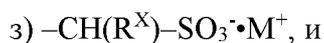
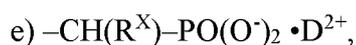
Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемое производное» включает любой фармацевтически приемлемый сложный эфир или соль такого сложного эфира соединения формулы (I), которые при введении реципиенту способны обеспечить (прямо или косвенно) соединение формулы (I) или активный метаболит или их остаток.

Фармацевтически приемлемое пролекарство может быть образовано функционализацией вторичного азота гидантоина, например, группой «L», как показано ниже (где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> являются такими, как описано выше):



В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) функционализировано через вторичный азот гидантоина группой L, выбранной из:

- а)  $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \cdot \text{M}^+$ , где  $\text{M}^+$  представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный противоион,
- б)  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot 2\text{M}^+$ ,
- в)  $-\text{PO}(\text{O}^-)_2 \cdot \text{D}^{2+}$ , где  $\text{D}^{2+}$  представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный противоион,
- г)  $-\text{CH}(\text{R}^X)-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^- \cdot \text{M}^+$ , где  $\text{R}^X$  представляет собой водород или C<sub>1</sub>-алкил,



Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все изомеры формулы (I) и их фармацевтически приемлемые производные, включая все геометрические, таутомерные и оптические формы и их смеси (например рацемические смеси). Когда в соединениях формулы (I) присутствуют дополнительные хиральные центры, настоящее изобретение включает в своем объеме все возможные диастереоизомеры, включая их смеси. Различные изомерные формы могут быть разделены или отделены друг от друга посредством обычных методов, или любой данный изомер может быть получен с помощью обычных методов синтеза или посредством стереоспецифического или асимметрического синтеза.

Настоящее изобретение включает все изотопные формы предложенных здесь соединений по изобретению, независимо от того, находятся ли они в форме (1), где все атомы с данным атомным номером имеют массовое число (или совокупность массовых чисел), которое преобладает в природе (упоминается здесь как «природная изотопная форма»), или в форме (2), где один или более чем один атом заменен атомом, имеющим тот же атомный номер, но массовое число, отличное от массового числа атомов, которое преобладает в природе (упоминается здесь как «неприродный вариант изотопной формы»). Следует понимать, что атом может естественным образом существовать как совокупность массовых чисел. Термин «неприродный вариант изотопной формы» также включает воплощения, в которых доля атома с данным атомным номером, имеющего массовое число, реже встречающееся в природе (упоминается здесь как «нераспространенный изотоп»), была увеличена по сравнению с тем, что встречается в природе, например, до уровня более 20%, более 50%, более 75%, более 90%, более 95% или более 99% по числу атомов с этим атомным номером (последнее воплощение упоминается как «вариантная форма, обогащенная изотопами»). Термин «неприродный вариант изотопной формы» также включает воплощения, в которых доля нераспространенного изотопа снижена по сравнению с тем, который встречается в природе. Изотопные формы могут включать радиоактивные формы (то есть в них

включены радиоизотопы) и нерадиоактивные формы. Радиоактивные формы обычно представляют собой варианты формы, обогащенные изотопами.

Таким образом, неприродный вариант изотопной формы соединения может содержать один или более чем один искусственный или нераспространенный изотоп, таких как дейтерий ( $^2\text{H}$  или  $\text{D}$ ), углерод-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азот-13 ( $^{13}\text{N}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислород-15 ( $^{15}\text{O}$ ), кислород-17 ( $^{17}\text{O}$ ), кислород-18 ( $^{18}\text{O}$ ), фосфор-32 ( $^{32}\text{P}$ ), сера-35 ( $^{35}\text{S}$ ), хлор-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), хлор-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), фтор-18 ( $^{18}\text{F}$ ), йод-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ), в одном или более чем одном атоме или может содержать повышенную долю указанных изотопов по сравнению с долей, которая преобладает в природе в одном или более чем одном атоме.

Неприродные варианты изотопных форм, содержащие радиоизотопы, могут, например, быть использованы для исследований распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, то есть  $^3\text{H}$ , и углерод-14, то есть  $^{14}\text{C}$ , особенно полезны для этой цели ввиду простоты их включения и готовых средств обнаружения. Неприродные варианты изотопных форм, которые включают дейтерий, то есть  $^2\text{H}$  или  $\text{D}$ , могут давать определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенный период полувыведения *in vivo* или уменьшенные требования к дозировке, и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых обстоятельствах. Кроме того, могут быть получены неприродные варианты изотопных форм, которые включают изотопы, излучающие позитроны, такие как  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , и могут быть полезны в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстратом.

В одном воплощении соединения по изобретению предложены в природной изотопной форме.

В одном воплощении соединения по изобретению предложены в неприродном варианте изотопной формы. В конкретном воплощении неприродный вариант изотопной формы представляет собой форму, в которую включен дейтерий (то есть  $^2\text{H}$  или  $\text{D}$ ), где водород указан в химической структуре в одном или более чем одном атоме соединения по настоящему изобретению. В одном воплощении атомы соединений по изобретению находятся в изотопной форме, которая не является радиоактивной. В одном воплощении один или более чем один атом соединений по изобретению находится в изотопной форме, которая является радиоактивной. Подходящими радиоактивными изотопами

являются стабильные изотопы. Подходящим образом, неприродный вариант изотопной формы представляет собой фармацевтически приемлемую форму.

В одном воплощении предложено соединение по изобретению, в котором один атом соединения существует в неприродном варианте изотопной формы. В другом воплощении предложено соединение по изобретению, в котором два или более атомов существуют в неприродном варианте изотопной формы.

Неприродные изотопные варианты формы обычно могут быть получены посредством общепринятых способов, известных специалистам в данной области техники, или посредством способов, описанных в данном документе, например, способов, аналогичных описанным в прилагаемых Примерах получения природных изотопных форм. Таким образом, неприродные изотопные варианты формы могут быть получены с использованием подходящих изотопных вариантов (или меченых) реагентов вместо обычных реагентов, используемых в Примерах. Поскольку соединения формулы (I) предназначены для использования в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно предложено в по существу чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более предпочтительно с чистотой по меньшей мере 75% и предпочтительно по меньшей мере 85%, особенно с чистотой по меньшей мере 98% (% указан в расчете на массу). Загрязненные примесями препараты соединений могут быть использованы для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

Поскольку соединения формулы (I) предназначены для использования в фармацевтических композициях, легко понять, что каждое из них предпочтительно предложено в по существу чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более предпочтительно с чистотой по меньшей мере 75% и предпочтительно по меньшей мере 85%, особенно с чистотой по меньшей мере 98% (% указан в расчете на массу). Загрязненные примесями препараты соединений могут быть использованы для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

В общем, соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со способами органического синтеза, известными специалистам в данной области техники, а также посредством иллюстративных способов, изложенных здесь ниже, способов, изложенных в Примерах, и их модификаций.

В публикациях международных заявок WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/175215, WO2013/083994, WO2013/182850, WO2017/103604,

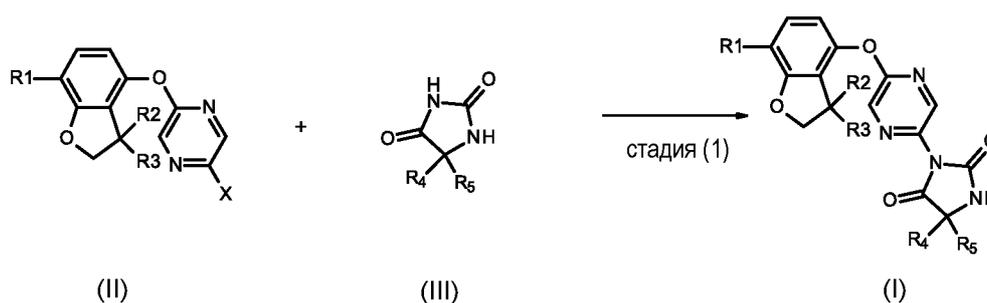
WO2018/020263 и WO2018/109484 предложены способы синтеза промежуточных соединений, которые могут быть использованы в получении соединений по настоящему изобретению.

### Общие схемы синтеза

На следующих схемах подробно описаны пути синтеза соединений по изобретению и промежуточные соединения в синтезе таких соединений. На следующих схемах реакционноспособные группы могут быть защищены защитными группами и подвергнуты снятию защиты в соответствии с установленными методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники.

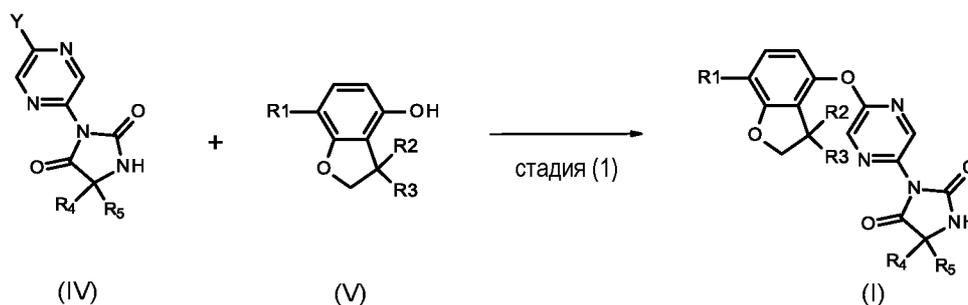
Соединения формулы (I) и их соли и сольваты могут быть получены посредством общих способов, описанных ниже. В нижеследующем описании группы R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> имеют значения, определенные выше для соединений формулы (I), если не указано иное.

#### Схема 1a



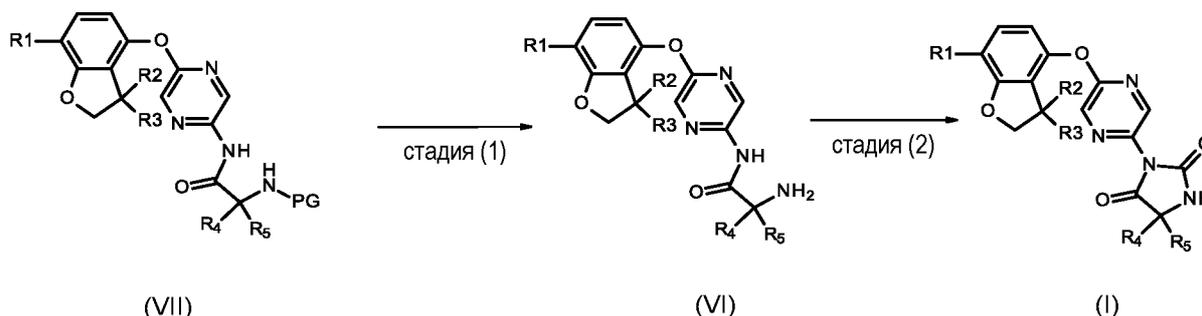
**стадия (1):** Соединения формулы (I) могут быть получены посредством осуществления реакций перекрестного сочетания, катализируемого металлами. В этой реакции галогенпиразиновое производное формулы (II), где обычно X представляет собой Br, и гидантоин формулы (III) подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как оксид меди(I), в подходящем растворителе, например в N,N-диметилацетамиде, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

## Схема 1b



Соединения формулы (I), где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> не представляют собой H, могут быть получены путем нуклеофильного ароматического замещения. В этой реакции галогенпиразиновое производное формулы (IV), где обычно Y представляет собой Cl, и фенол формулы (V) подвергают взаимодействию в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, например в N,N-диметилформамиде или в ацетонитриле, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

## Схема 1c

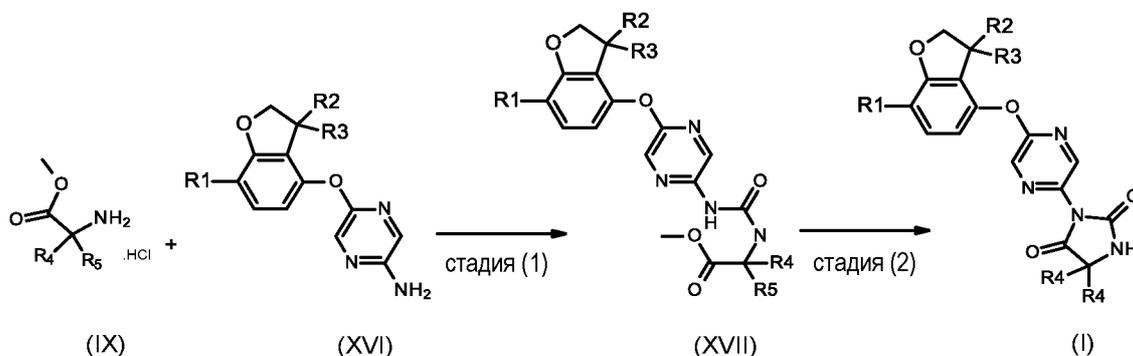


**стадия (2):** Соединения формулы (I) могут быть получены путем циклизации соединений формулы (VI) в подходящем растворителе, например дихлорметане, с карбонилирующим агентом, например трифосгеном, предпочтительно предварительно разбавленным в том же растворителе и добавляемым во второй раз при 0°C, в присутствии подходящего основания, например триэтиламина. Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены путем циклизации соединений формулы (VI) с использованием карбонилирующего агента, такого как карбонилдиимдазол, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, в присутствии основания, такого как триэтиламин или DIPEA (диизопропилэтиламин).

**стадия (1):** Соединения формулы (VI) могут быть получены путем снятия защиты с соединений формулы (VII), где PG представляет собой защитную группу, причем подходящей защитной группой является BOC (*tert*-бутоксикарбонил), BOC может

быть удален в кислых условиях, например TFA (трифторуксусная кислота) в подходящем растворителе, например дихлорметане, при температуре от приблизительно 0°C до комнатной температуры.

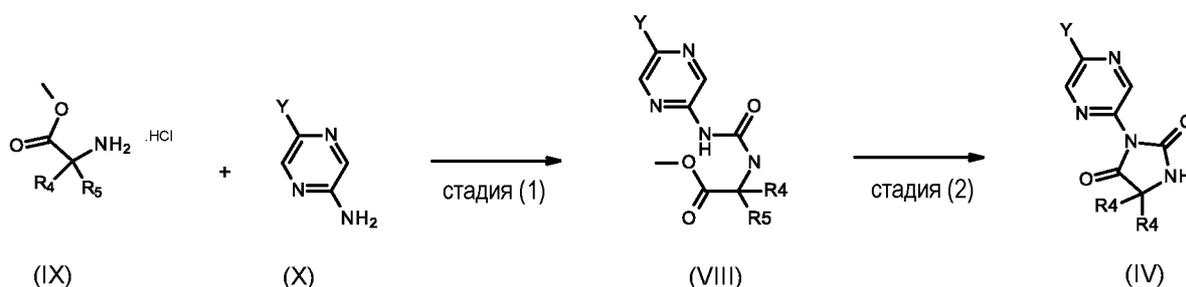
### Схема 1d



**стадия (2):** Соединения формулы (I) могут быть получены путем взаимодействия мочевины формулы (XVII) и подходящего основания, такого как метоксид натрия, в подходящем растворителе, таком как метанол, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

**стадия (1):** Мочевины формулы (XVII) могут быть получены путем взаимодействия анилинов формулы (XVI) и сложных аминоэфиров (например в виде гидрохлорида) формулы (IX) в подходящем растворителе, например дихлорметане или этилацетате, с карбонилирующим агентом, например трифосгеном, предпочтительно предварительно разбавленным в том же растворителе, в присутствии подходящего основания, например триэтиламина или диизопропилэтиламина, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

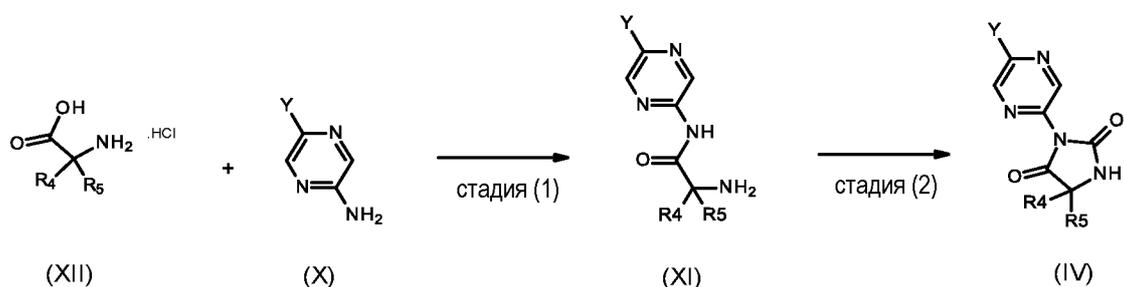
### Схема 2a



**стадия (2):** Соединения формулы (IV) могут быть получены путем взаимодействия мочевины формулы (VIII) и подходящего основания, такого как метоксид натрия, в подходящем растворителе, таком как метанол, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

**стадия (1):** Мочевины формулы (VIII) могут быть получены путем взаимодействия имеющегося в продаже производного галогенпиразина формулы (X), где обычно Y представляет собой Cl, и сложных аминоэфиров (например в виде гидрохлорида) формулы (IX), в подходящем растворителе, например дихлорметане или этилацетате, с карбонилирующим агентом, например трифосгеном, предпочтительно предварительно разбавленным в том же растворителе, в присутствии подходящего основания, например триэтиламина или диизопропилэтиламина, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

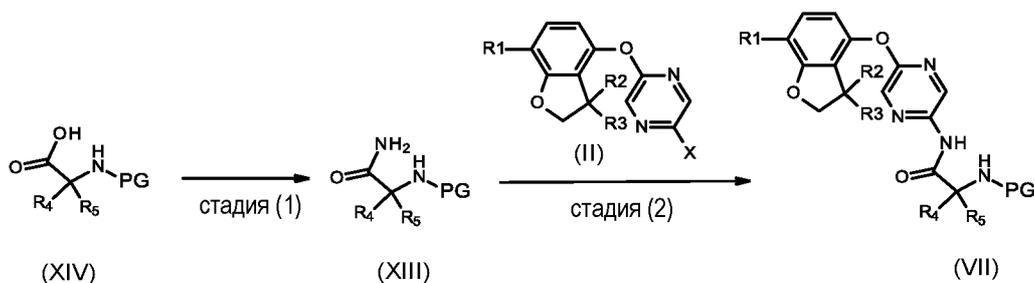
Схема 2b



**стадия (2):** Соединения формулы (IV) могут быть получены путем циклизации соединений формулы (XI) в подходящем растворителе, например дихлорметане, с карбонилирующим агентом, например трифосгеном, предпочтительно предварительно разбавленным в том же растворителе и добавляемым во второй раз при 0°C, в присутствии подходящего основания, например триэтиламина.

**стадия (1):** Соединения формулы (XI) могут быть получены из анилинов формулы (X), где обычно Y представляет собой Cl, и аминокислот (в виде свободного основания или гидрохлорида) формулы (XII) путем амидного сочетания в присутствии агента сочетания, например ТЗР, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, ацетонитрил или их смесь.

Схема 3

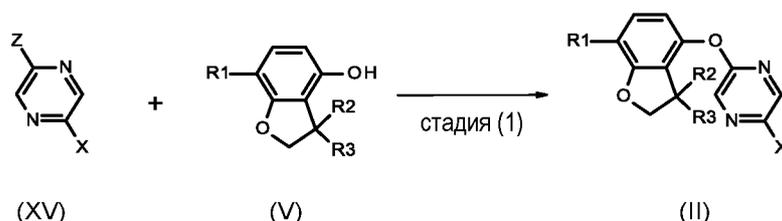


**стадия (2):** Соединения формулы (IV) могут быть получены посредством реакций перекрестного сочетания, катализируемого металлами. В этой реакции

галогенпиразиновое производное формулы (II), где обычно X представляет собой Br, и амид формулы (XIII) подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), подходящего лиганда, такого как дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (XPhos), и подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане, при обычном нагревании или микроволновом нагревании. Альтернативно, в этой реакции галогенпиразиновое производное формулы (II), где обычно X представляет собой Br, и амид формулы (XIII) подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как йодид меди(I), подходящего лиганда, такого как N,N'-димилэтан-1,2-диамин, и подходящего основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, например в 1-бутаноле, при обычном нагревании или микроволновом нагревании. Другой альтернативой получения соединений формулы (IV) является взаимодействие галогенпиразинового производного формулы (II), где обычно X представляет собой Br, и амида формулы (XIII), в присутствии металлического катализатора, такого как ацетат палладия(II), подходящего лиганда, такого как Xantphos, и подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

**стадия (1):** Соединения формулы (XIII) могут быть получены из N-защищенных (например посредством BOC) аминокислот формулы (XIV) и амина, такого как гексаметилдисилазан, путем амидного сочетания в присутствии основания, например DIPEA, и агента сочетания, например HATU (гексафторфосфат (O-7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия) или TBTU (тетрафторборат бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурия), в растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

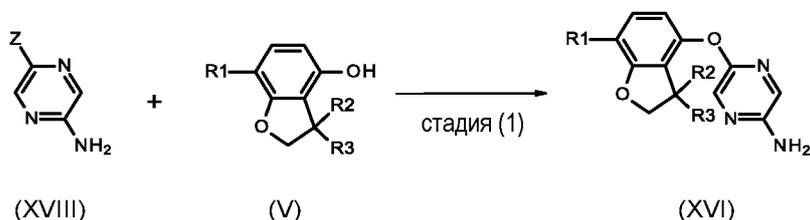
Схема 4



**стадия (1):** Соединения формулы (II), где обычно X представляет собой Br, могут быть получены путем нуклеофильного ароматического замещения. В этой реакции производное галогенпиразина формулы (XV), где обычно X и Z оба представляют собой Br, и фенол формулы (V) подвергают взаимодействию в присутствии основания, такого

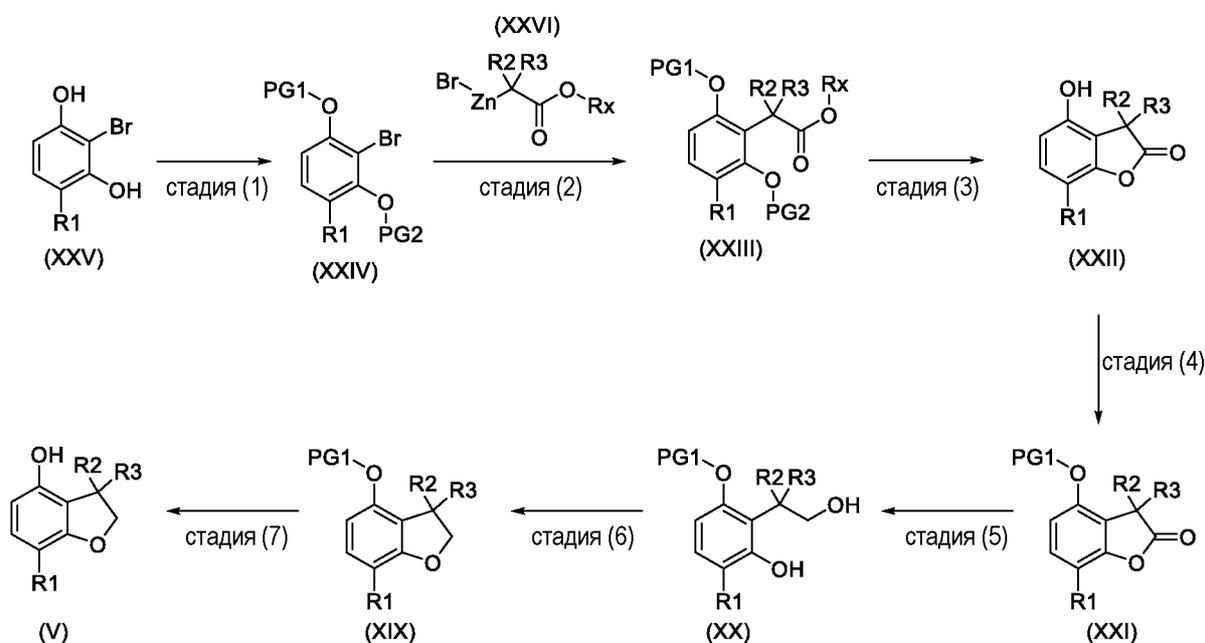
как карбонат калия, в подходящем растворителе, например в *N,N*-диметилформамиде, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 5



**стадия (1):** анилины формулы (XVI) могут быть получены посредством осуществления реакций перекрестного сочетания, катализируемых металлами. В этой реакции производное галогенпиразина формулы (XVIII), где обычно Z представляет собой Br, и фенол формулы (V) подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как йодид меди(I), подходящей лигандоподобной пиколиновой кислоты в подходящем растворителе, например в *N,N*-диметилформамиде или *N,N*-диметилацетамиде, при обычном нагревании или микроволновом нагревании, возможно, может быть использовано подходящее основание, такое как карбонат калия или карбонат цезия.

Схема 6



На Схеме 6, показанной выше, PG<sub>1</sub> и PG<sub>2</sub> представляют собой подходящие защитные группы. PG<sub>1</sub> на стадиях (1)-(3) может отличаться от PG<sub>1</sub> на стадиях (4)-(7). Подходящие защитные группы включают бензил, тетрагидропиранил или

метилоксиметил. Подходящим образом,  $PG_2$  является такой же как  $PG_1$ , например обе представляют собой бензил.

**Описание схемы, где  $PG_1$  и  $PG_2$  обе представляют собой бензил**

**стадия (7):** Фенолы формулы (V) могут быть получены из бензилированных соединений формулы (XIX) путем снятия защиты, например, с использованием металлического катализатора, такого как палладий на углероде, и источника водорода, такого как атмосфера водорода или формиат аммония, в подходящем растворителе, таком как этанол или метанол, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

**стадия (6):** Бензилированные соединения формулы (XIX) могут быть получены из диолов формулы (XX) с использованием основания, такого как *трет*-бутоксид калия, и подходящего растворителя, такого как диметилкарбонат, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

**стадия (5):** Диолы формулы (XX) могут быть получены из лактонов формулы (XXI) с использованием восстановителя, такого как алюмогидрид лития, в подходящем растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

**стадия (4):** Лактоны формулы (XXI) могут быть получены из фенолов формулы (XXII) с использованием бензилирующего агента, такого как бензилбромид, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил или THF или их смесь, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

**стадия (3):** Фенолы формулы (XXII) могут быть получены из дибензилированных сложных эфиров формулы (XXIII), где R<sub>x</sub> представляет собой подходящую алкильную группу, такую как метил или этил, с использованием металлического катализатора, такого как палладий на углероде, и источника водорода, такого как атмосфера водорода или формиат аммония, в подходящем растворителе, таком как этанол или метанол, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

**стадия (2):** дибензилированные сложные эфиры формулы (XXIII), где R<sub>x</sub> представляет собой подходящую алкильную группу, такую как метил или этил, могут быть получены из дибензилированных бромпроизводных формулы (XXIV) с использованием предварительно образованных цинкорганических производных формулы (XXVI), где R<sub>x</sub> представляет собой подходящую алкильную группу, такую как

метил или этил, в присутствии металлического каталитического комплекса, такого как бис(три-*трет*-бутилфосфин)палладий(0), в подходящем растворителе, таком как THF или DMF или их смесь, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

**стадия (1):** дибензилированные бромпроизводные формулы (XXIV) могут быть получены из имеющихся в продаже производных формулы (XXV) с использованием бензилирующего агента, такого как бензилбромид, в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, THF или ацетон или их смесь, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

Когда PG<sub>1</sub> и/или PG<sub>2</sub> представляют собой защитные группы, такие как тетрагидропиранил или метилоксиметил, применимы обычные условия введения/снятия защиты:

- Условия защиты фенолов тетрагидропиранилом включают взаимодействие фенола с дигидро-2Н-пираном в присутствии катализатора, такого как C:Py•*p*-MePhSO<sub>3</sub>H, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации.

- Условия отщепления тетрагидропиранильной защитной группы от фенолов включают взаимодействие ТНР-защищенного фенола в присутствии кислоты, такой как серная кислота или *p*-MePhSO<sub>3</sub>H или HCl, в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации.

- Условия защиты фенолов метилоксиметилом включают взаимодействие фенола с хлорметилметиловым эфиром в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или ацетонитрил, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации.

- Условия отщепления метилоксиметиловой защитной группы от фенолов включают взаимодействие MOM-защищенного фенола в присутствии кислоты, такой как серная кислота или *p*-MePhSO<sub>3</sub>H или HCl, в подходящем растворителе, таком как метанол или этанол, при температуре в диапазоне от 0°C до температуры дефлегмации.

Схема 7

**Стадия (1):** Цинкорганические производные формулы (XXVI), где Rx представляет собой подходящую алкильную группу, такую как метил или этил, могут быть получены путем добавления имеющихся в продаже бромэфиров формулы (XXVII) к кипящей с обратным холодильником суспензии цинка(0) в присутствии 1,2-дибромэтана и хлортриметилсилана в подходящем растворителе, таком как THF.

Способы по изобретению

Согласно дополнительным аспектам настоящего изобретения предложены способы получения соединений формулы (I) и их производных, а также способы получения промежуточных соединений в синтезе соединений формулы (I).

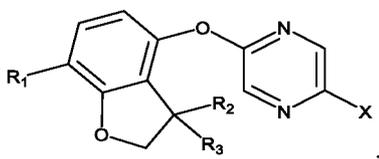
Способы по изобретению описаны выше и включают любую индивидуальную стадию многостадийной схемы.

Промежуточные соединения

Настоящее изобретение также относится к новым промежуточным соединениям в синтезе соединений формулы (I). Такие новые промежуточные соединения включают соединения формул (II), (IV), (VI), (VII), (VIII), (XI), (XVI) и (XVII). Также представляют интерес промежуточные соединения формул (XIX)-(XXIV). Согласно настоящему изобретению также предложены соли, такие как фармацевтически приемлемые соли, таких промежуточных соединений.

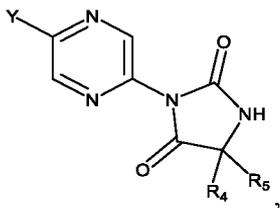
Таким образом, промежуточные соединения по изобретению включают:

- соединения формулы (II):



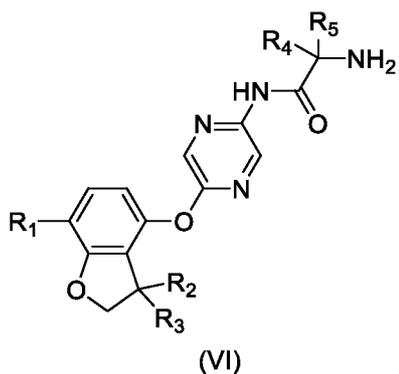
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> являются такими, как определено выше, X представляет собой галоген, такой как Br;

- соединения формулы (IV):



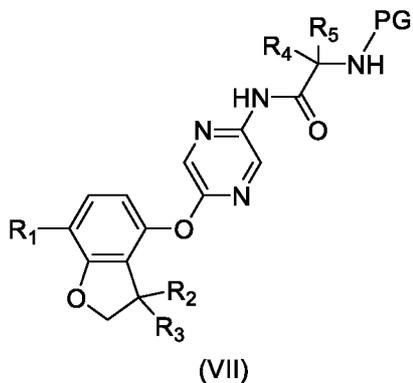
где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено выше,  $Y$  представляет собой галоген, такой как  $Cl$ ;

- соединения формулы (VI):



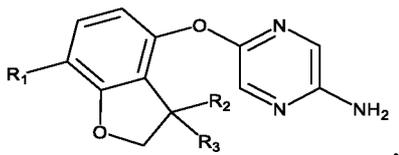
где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  являются такими, как определено выше;

- соединения формулы (VII):



где  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  и  $R_5$  являются такими, как определено выше,  $PG$  представляет собой подходящую защитную группу, такую как  $BOC$ ;

- соединения формулы (XVI):



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено выше.

Модуляция Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению представляют собой модуляторы Kv3.1. Соединения формулы (I) также могут быть модуляторами Kv3.2 и/или Kv3.3. Соединения по изобретению могут быть протестированы в анализе Биологического Примера 1 для определения их модулирующих свойств в отношении каналов Kv3.1 и/или Kv3.2 и/или Kv3.3.

Термин «модулятор», как он использован здесь, относится к соединению, которое способно вызывать по меньшей мере 10%-ную потенциацию, и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими Kv3.1 и/или человеческими Kv3.2 и/или человеческими Kv3.3 каналами, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих.

Термин «Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3» должен означать то же, что и «Kv3.1 и/или Kv3.2 и/или Kv3.3», и может быть также обозначен как «Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3».

В одном воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.1, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих. Подходящим образом, рЕС<sub>50</sub> модулятора находится в диапазоне 4-7 (например 5-6,5).

В одном воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.2, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих. Подходящим образом, рЕС<sub>50</sub> модулятора находится в диапазоне 4-7 (например 5-6,5).

В одном воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.3, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих. Подходящим образом, рЕС<sub>50</sub> модулятора находится в диапазоне 4-7 (например 5-6,5).

В другом воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.1 и Kv3.2, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих.

В другом воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию

цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.1 и Kv3.3, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих.

В другом воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.2 и Kv3.3, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих.

В другом воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.1, Kv3.2 и Kv3.3, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или производные могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор каналов Kv3.1 или Kv3.2 или Kv3.1 и Kv3.2. Как он использован здесь, модулятор Kv3.1 или Kv3.2 или Kv3.1 и Kv3.2 представляет собой соединение, которое изменяет свойства этих каналов либо положительно, либо отрицательно. В конкретном аспекте данного изобретения соединение формулы (I) является положительным модулятором. Соединения по изобретению могут быть протестированы в анализе Биологического Примера 1 для определения их модулирующих свойств.

В одном воплощении данного изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные являются селективными в отношении модуляции каналов Kv3.1 по сравнению с модуляцией каналов Kv3.2. Под селективным подразумевают, что соединения демонстрируют, например, по меньшей мере 2-кратную, 5-кратную или 10-кратную активность в отношении каналов Kv3.1 по сравнению с каналами Kv3.2. Активность соединения подходящим образом количественно определяют по его эффективности, на что указывает значение  $E_{c50}$ .

В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные являются селективными в отношении модуляции каналов Kv3.2 по сравнению с модуляцией каналов Kv3.1. Опять же, под селективным подразумевают, что соединения демонстрируют, например, по меньшей мере 2-кратную, 5-кратную или 10-кратную активность в отношении каналов Kv3.2 по сравнению с каналами Kv3.1.

В конкретном воплощении данного изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные демонстрируют сопоставимую активность между модуляцией каналов Kv3.1 и Kv3.2, например, активность в отношении одного канала менее чем 2-кратную по сравнению с другим каналом, например, менее чем в 1,5 раза выше или менее чем в 1,2 раза выше.

При некоторых расстройствах может быть полезным использование модулятора Kv3.3 или Kv3.1, или Kv3.3 и Kv3.1, который демонстрирует определенный профиль селективности между этими двумя каналами. Например, соединение может быть селективным в отношении модуляции каналов Kv3.3 по сравнению с модуляцией каналов Kv3.1, демонстрируя, например, по меньшей мере 2-кратную, 5-кратную или 10-кратную активность в отношении каналов Kv3.3 по сравнению с каналами Kv3.1.

В другом воплощении данного изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные являются селективными в отношении модуляции каналов Kv3.1 по сравнению с модуляцией каналов Kv3.3. Опять же, под селективным подразумевают, что соединения демонстрируют, например, по меньшей мере 2-кратную, 5-кратную или 10-кратную активность в отношении каналов Kv3.1 по сравнению с каналами Kv3.3.

В конкретном воплощении данного изобретения соединение может продемонстрировать сопоставимую активность между модуляцией каналов Kv3.3 и Kv3.1, например, активность в отношении каждого канала менее чем 2-кратную по сравнению с другим каналом, например, менее чем в 1,5 раза выше или менее чем в 1,2 раза выше.

При определенных расстройствах может быть полезным использование модулятора Kv3.3 или Kv3.2, или Kv3.3 и Kv3.2, который демонстрирует определенный профиль селективности между этими двумя каналами. Соединение может быть селективным в отношении модуляции каналов Kv3.3 по сравнению с модуляцией каналов Kv3.2, демонстрируя, например, по меньшей мере 2-кратную, 5-кратную или 10-кратную активность в отношении каналов Kv3.3 по сравнению с каналами Kv3.2.

В другом воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные являются селективными в отношении модуляции каналов Kv3.2 по сравнению с модуляцией каналов Kv3.3. Опять же, под селективным подразумевают, что соединения демонстрируют, например, по меньшей мере 2-кратную, 5-кратную или 10-кратную активность в отношении каналов Kv3.2 по сравнению с каналами Kv3.3.

В другом конкретном воплощении соединение может демонстрировать сопоставимую активность между модуляцией каналов Kv3.3 и Kv3.2, например, активность для каждого канала менее чем 2-кратную по сравнению с другим каналом, например, менее чем в 1,5 раза выше или менее чем в 1,2 раза выше.

В еще одном конкретном воплощении данного изобретения соединение может демонстрировать сопоставимую активность между модуляцией каналов Kv3.3, Kv3.2 и Kv3.1, например, активность для каждого канала менее чем 2-кратную по сравнению с любым другим каналом, например, менее чем в 1,5 раза выше или менее чем в 1,2 раза выше. Активность соединения подходящим образом количественно определяют по его эффективности, на что указывает значение EC50.

#### Терапевтические способы

Согласно данному изобретению также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, например, при заболеваниях и расстройствах, упомянутых здесь ниже.

Согласно данному изобретению предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, например, заболеваний и расстройств, упомянутых здесь ниже, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата (например соли) и/или производного.

Согласно данному изобретению также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата (например соли) и/или производного в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1, Kv3.2 и/или Kv3.3, например, заболеваний и расстройств, упомянутых здесь ниже.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват и/или его производное для применения в качестве лекарственного средства.

Используемый здесь термин «лечение» или «лечить» включает контроль, смягчение, уменьшение или модуляцию болезненного состояния или его симптомов.

Термин «профилактика» используют здесь для обозначения предупреждения симптомов заболевания или расстройства у субъекта или предупреждения повторного появления симптомов заболевания или расстройства у страдающего болезнью субъекта и не ограничивается полным предупреждением болезни.

Подходящим образом субъект представляет собой человека.

Заболевания или расстройства, которые могут быть опосредованы модуляцией каналов Kv3.1 и/или Kv3.2, могут быть выбраны из приведенного ниже перечня. Цифры в скобках после перечисленных ниже заболеваний относятся к классификационному коду в Руководстве по диагностике и статистике психических расстройств, 4-е издание (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)), опубликованном Американской психиатрической ассоциацией, и/или в Международной классификации болезней, 10-е издание (МКБ-10).

В одном воплощении изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или производные могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

В одном воплощении данного изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

В одном воплощении данного изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или производные могут быть

использованы для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Ретта и болезни Альцгеймера.

Согласно данному изобретению предложен способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперактузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата (например соли) и/или производного.

Согласно данному изобретению также предложено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата (например соли) и/или его производного в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперактузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

В конкретном воплощении данного изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или его производные для применения в лечении или профилактике нарушений слуха. Нарушения слуха включают слуховую невропатию, расстройство слуховой обработки

информации, потерю слуха, которая включает внезапную потерю слуха, вызванную шумом потерю слуха, вызванную приемом веществ потерю слуха и потерю слуха у взрослых возраста старше 60, старше 65, старше 70 или старше 75 лет (старческая тугоухость), и шум в ушах.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха.

В конкретном воплощении данного изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или его производные для применения в лечении или профилактике шизофрении. Шизофрения включает подтипы: параноидальный тип (295.30), дезорганизованный тип (295.10), кататонический тип (295.20), недифференцированный тип (295.90) и остаточный тип (295.60); шизофреноформное расстройство (295.40); шизоаффективное расстройство (295.70), включая подтипы биполярный тип и депрессивный тип; бредовое расстройство (297.1), включая подтипы эротоманиакальный подтип, подтип с манией величия, ревнивый подтип, подтип преследования, соматический подтип, смешанный тип и неуточненный тип; кратковременное психотическое расстройство (298.8); общее психотическое расстройство (297.3); психотическое расстройство, вызванное общим заболеванием, включая подтипы с бредом и с галлюцинациями; вызванное приемом психоактивных веществ психотическое расстройство, включая подтипы с бредом (293.81) и с галлюцинациями (293.82); и психотическое расстройство неуточненное (298.9).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики депрессии и расстройств настроения, включая большой депрессивный эпизод, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивных расстройств, включая большое депрессивное расстройство, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство неуточненное (311); биполярных расстройств, включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа (рекуррентные большие депрессивные эпизоды с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) и биполярное расстройство неуточненное (296.80); других расстройств настроения,

включая расстройство настроения, вызванное общим заболеванием (293.83), включающее подтипы с признаками депрессии, с эпизодом, подобным большой депрессии, с признаками мании и со смешанными признаками, вызванное приемом психоактивных веществ расстройство настроения (включая подтипы с признаками депрессии, с признаками мании и со смешанными признаками) и расстройство настроения неуточненное (296.90); сезонного аффективного расстройства.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики эпилепсии (включая локализованные эпилепсии, генерализованные эпилепсии, эпилепсии с генерализованными и локальными припадками и тому подобное, но не ограничиваясь ими), припадков, связанных с синдромом Леннокса-Гасто, припадков как осложнения заболевания или состояния (таких как припадки, ассоциированные с энцефалопатией, фенилкетонурией, ювенильной формой болезни Гоше, прогрессирующей миоклонической эпилепсией Лундборга, инсультом, травмой головы, стрессом, гормональными изменениями, употреблением лекарственных средств или синдромом их отмены, употреблением алкоголя или синдромом его отмены, лишением сна, лихорадкой, инфекцией и тому подобным), эссенциального тремора, синдрома беспокойных ног, парциальных и генерализованных припадков (включая тонические, клонические, тонико-клонические, атонические, миоклонические, малые эпилептические припадки), вторичных генерализованных припадков, височной эпилепсии, малых эпилептических форм эпилепсии (включая детские, ювенильные, миоклонические, фотосенситивные и паттерн-сенситивные), тяжелых эпилептических энцефалопатий (включая связанные с гипоксией и синдромом Расмуссена), фебрильных судорог, эпилепсии парциальной непрерывной, прогрессирующей миоклонической эпилепсии (включая болезнь Унферрихта-Лундборга и болезнь Лафора), посттравматических припадков/эпилепсии, включая связанные с травмой головы, простых рефлекторных эпилепсий (включая фотосенситивные, соматосенсорные и проприоцептивные, аудиогенные и вестибулярные), метаболических расстройств, часто ассоциированных с эпилепсией, таких как пиридоксин-зависимая эпилепсия, синдром курчавых волос при болезни Менкеса, болезнь Краббе, эпилепсия вследствие злоупотребления алкоголем и наркотиками (например кокаином), пороков развития коры, ассоциированных с эпилепсией (например, синдром двойной коры головного мозга или субкортикальная лентовидная гетеротопия), хромосомных аномалий,

ассоциированных с припадками или эпилепсией, таких как частичная моносомиа (15Q)/синдром Ангельмана).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств, связанных с приемом психоактивных веществ, включая расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, такие как зависимость от психоактивных веществ, пристрастие к психоактивным веществам и злоупотребление психоактивными веществами; вызванные приемом психоактивных веществ расстройства, такие как интоксикация психоактивными веществами, синдром отмены психоактивных веществ, вызванный приемом психоактивных веществ делирий, вызванная приемом психоактивных веществ персистирующая деменция, вызванное приемом психоактивных веществ персистирующее амнестическое расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ психотическое расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ расстройство настроения, вызванное приемом психоактивных веществ тревожное расстройство, вызванная приемом психоактивных веществ сексуальная дисфункция, вызванное приемом психоактивных веществ расстройство сна и галлюциногенное персистирующее расстройство восприятия (вспышки прошлого); расстройства, связанные с приемом алкоголя, такие как алкогольная зависимость (303.90), злоупотребление алкоголем (305.00), алкогольная интоксикация (303.00), синдром отмены алкоголя (291.81), алкогольный интоксикационный делирий, делирий отмены алкоголя, вызванная алкоголем персистирующая деменция, вызванное алкоголем персистирующее амнестическое расстройство, вызванное алкоголем психотическое расстройство, вызванное алкоголем расстройство настроения, вызванное алкоголем тревожное расстройство, вызванная алкоголем сексуальная дисфункция, вызванное алкоголем расстройство сна и вызванное алкоголем родственное расстройство неуточненное (291.9); расстройства, связанные с приемом амфетамина (или амфетаминоподобных веществ), такие как зависимость от амфетамина (304.40), злоупотребление амфетаминном (305.70), интоксикация амфетаминном (292.89), синдром отмены амфетамина (292.0), амфетаминный интоксикационный делирий, вызванное амфетаминном психотическое расстройство, вызванное амфетаминном расстройство настроения, вызванное амфетаминном тревожное расстройство, вызванная амфетаминном сексуальная дисфункция, вызванное амфетаминном расстройство сна и вызванное амфетаминном родственное расстройство

неуточненное (292.9); расстройства, связанные с приемом кофеина, такие как интоксикация кофеином (305.90), вызванное кофеином тревожное расстройство, вызванное кофеином расстройство сна и вызванное кофеином родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с приемом каннабиноидов, такие как зависимость от каннабиноидов (304.30), злоупотребление каннабиноидами (305.20), интоксикация каннабиноидами (292.89), интоксикация каннабиноидами с делирием, вызванное приемом каннабиноидов психотическое расстройство, вызванное приемом каннабиноидов тревожное расстройство и связанное с каннабиноидами расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с приемом кокаина, такие как зависимость от кокаина (304.20), злоупотребление кокаином (305.60), интоксикация кокаином (292.89), синдром отмены кокаина (292.0), кокаиновый интоксикационный делирий, вызванное кокаином психотическое расстройство, вызванное кокаином расстройство настроения, вызванное кокаином тревожное расстройство, вызванная кокаином сексуальная дисфункция, вызванное кокаином расстройство сна и вызванное кокаином родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с галлюциногенами, такие как зависимость от галлюциногенов (304.50), злоупотребление галлюциногенами (305.30), интоксикация галлюциногенами (292.89), вызванное галлюциногенами персистирующее расстройство восприятия (вспышки прошлого) (292.89), вызванный галлюциногенами интоксикационный делирий, вызванное галлюциногенами психотическое расстройство, вызванное галлюциногенами расстройство настроения, вызванное галлюциногенами тревожное расстройство и вызванное галлюциногенами родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с ингалянтами, такие как зависимость от ингалянтов (304.60), злоупотребление ингалянтами (305.90), интоксикация ингалянтами (292.89), вызванный ингалянтами интоксикационный делирий, вызванная ингалянтами персистирующая деменция, вызванное ингалянтами психотическое расстройство, вызванное ингалянтами расстройство настроения, вызванное ингалянтами тревожное расстройство и вызванное ингалянтами родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с никотином, такие как никотиновая зависимость (305.1), синдром отмены никотина (292.0) и вызванное никотином родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с приемом опиоидов, такие как опиоидная зависимость (304.00), злоупотребление опиоидами (305.50), опиоидная интоксикация (292.89), синдром отмены опиоидов (292.0), вызванный опиоидами интоксикационный делирий, вызванное

опиоидами психотическое расстройство, вызванное опиоидами расстройство настроения, вызванная опиоидами сексуальная дисфункция, вызванное опиоидами расстройство сна и вызванное опиоидами родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с фенциклидином (или фенциклидин-подобными веществами), такие как зависимость от фенциклидина (304.60), злоупотребление фенциклидином (305.90), интоксикация фенциклидином (292.89), вызванный фенциклидином интоксикационный делирий, вызванное фенциклидином психотическое расстройство, вызванное фенциклидином расстройство настроения, вызванное фенциклидином тревожное расстройство и вызванное фенциклидином родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с седативными, снотворными или анксиолитическими средствами, такие как зависимость от седативных, снотворных или анксиолитических средств (304.10), злоупотребление седативными, снотворными или анксиолитическими средствами (305.40), интоксикация седативными, снотворными или анксиолитическими средствами (292.89), синдром отмены седативных, снотворных или анксиолитических средств (292.0), вызванный седативными, снотворными или анксиолитическими средствами интоксикационный делирий, вызванный седативными, снотворными или анксиолитическими средствами делирий при абстиненции, вызванная седативными, снотворными или анксиолитическими средствами персистирующая деменция, вызванное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами персистирующее амнестическое расстройство, вызванное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами психотическое расстройство, вызванное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами расстройство настроения, вызванное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами тревожное расстройство, вызванная седативными, снотворными или анксиолитическими средствами сексуальная дисфункция, вызванное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами расстройство сна и вызванное седативными, снотворными или анксиолитическими средствами родственное расстройство неуточненное(292.9); расстройство, связанное с употреблением нескольких веществ, такое как зависимость от нескольких веществ (304.80); и другие (или неизвестные) расстройства, связанные с приемом веществ, таких как анаболические стероиды, нитратные летучие вещества и оксид азота.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения

или профилактики тревожных расстройств, включая паническую атаку; паническое расстройство, включая паническое расстройство без агорафобии (300.01) и паническое расстройство с агорафобией (300.21); агорафобию; агорафобию без панического расстройства в анамнезе (300.22), специфическую фобию (300.29, ранее называемая простой фобией, включая подтипы: фобия животных, фобия естественных явлений окружающего мира, фобия вида крови/инъекций/травм, фобия определенной ситуации и другие типы), социальную фобию (социальное тревожное расстройство, 300.23), обсессивно-компульсивное расстройство (300.3), посттравматическое стрессовое расстройство (309.81), острое стрессовое расстройство (308.3), генерализованное тревожное расстройство (300.02), тревожное расстройство, вызванное общим заболеванием (293.84), тревожное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ, тревожное расстройство, вызванное разлукой (309.21), нарушения адаптации с тревогой (309.24) и тревожное расстройство неуточненное (300.00).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств сна, включая первичные расстройства сна, такие как диссомнии, такие как первичная бессонница (307.42), первичная гиперсомния (307.44), нарколепсия (347), расстройство сна, связанное с дыханием (780.59), расстройство сна, связанное с нарушением циркадных ритмов (307.45) и диссомния неуточненная (307.47); первичные расстройства сна, такие как парасомнии, такие как расстройство в виде ночных кошмаров (307.47), расстройство в виде страха во сне (307.46), лунатизм (307.46) и парасомния неуточненная (307.47); расстройства сна, связанные с другим психическим расстройством, такие как бессонница, связанная с другим психическим расстройством (307.42), и гиперсомния, связанная с другим психическим расстройством (307.44); расстройство сна, вызванное общим заболеванием, в частности, нарушения сна, ассоциированные с такими заболеваниями, как неврологические расстройства, невропатическая боль, синдром беспокойных ног, сердечные и легочные заболевания; и расстройство сна, вызванное приемом психоактивных веществ, включая подтипы: тип бессонницы, тип гиперсомнии, тип парасомнии и смешанный тип; апноэ во сне и расстройство суточных биоритмов из-за смены часовых поясов.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения

или профилактики гиперacusии и нарушений слухового восприятия, включая синдром ломкой X-хромосомы и аутизм.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств контроля над импульсами, включая: интермиттирующие эксплозивное расстройство (312.34), клептоманию (312.32), патологическую склонность к азартным играм (312.31), пироманию (312.33), трихотилломанию (312.39), расстройство контроля над импульсами неуточненное (312.3), расстройства пищевого поведения, непреодолимое влечение к покупкам, компульсивное сексуальное поведение и патологическое накопительство.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики сексуальных дисфункций, включая расстройства полового влечения, такие как расстройство в виде гипоактивного полового влечения (302.71) и расстройство в виде сексуального отвращения (302.79); расстройства сексуального возбуждения, такие как расстройство женского сексуального возбуждения (302.72) и мужское эректильное расстройство (302.72); оргазмические расстройства, такие как женское оргазмическое расстройство (302.73), мужское оргазмическое расстройство (302.74) и преждевременная эякуляция (302.75); расстройство в виде боли при половом контакте, такое как диспареуния (302.76) и вагинизм (306.51); сексуальная дисфункция неуточненная (302.70); парафилии, такие как эксгибиционизм (302.4), фетишизм (302.81), фроттеризм (302.89), педофилия (302.2), сексуальный мазохизм (302.83), сексуальный садизм (302.84), трансвестический фетишизм (302.3), вуайеризм (302.82) и парафилия неуточненная (302.9); расстройства половой идентификации, такие как расстройство половой идентификации у детей (302.6) и расстройство половой идентификации у подростков и взрослых (302.85); и сексуальное расстройство неуточненное (302.9).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств личности, включая подтипы: параноидальное расстройство личности (301.0), шизоидное расстройство личности (301.20), шизотипическое расстройство личности (301.22), антисоциальное расстройство личности (301.7), пограничное расстройство личности (301.83), истерическое

расстройство личности (301.50), нарциссическое расстройство личности (301.81), расстройство типа избегающей личности (301.82), расстройство типа зависимой личности (301.6), обсессивно-компульсивное расстройство личности (301.4) и расстройство личности неуточненное (301.9).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики синдрома дефицита внимания и гиперактивности, включая подтипы: синдром дефицита внимания и гиперактивности по комбинированному типу (314.01), синдром дефицита внимания и гиперактивности с преобладанием дефицита внимания (314.00), синдром дефицита внимания и гиперактивности по гиперактивно-импульсивному типу (314.01) и синдром дефицита внимания и гиперактивности неуточненный (314.9); гиперкинетическое расстройство; расстройства социального поведения, такие как расстройство поведения, включая подтипы, такие как с началом в детском возрасте (321.81), с началом в подростковом возрасте (312.82) и без уточнения момента появления (312.89), вызывающее оппозиционное расстройство (313.81) и расстройство социального поведения неуточненное; и тики, такие как синдром де ла Туретта (307.23).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств аутистического спектра, включая аутизм (299.00), синдром Аспергера (299.80), болезнь Ретта (299.80), дезинтегративное расстройство детского возраста (299.10) и расстройство развития неуточненное (299.80, включая атипичный аутизм).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств пищевого поведения, таких как нервная анорексия (307.1), включая подтипы: ограничительный тип и тип с приступами переедания и искусственным выведением пищи; нервная булимия (307.51), включая подтипы: тип с искусственным выведением пищи и тип без искусственного выведения пищи; ожирение; компульсивное расстройство пищевого поведения; расстройство приступообразного переедания; и расстройство пищевого поведения неуточненное (307.50).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для

улучшения познавательной способности, включая лечение нарушения познавательной способности при других заболеваниях, таких как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, других психиатрических расстройств и психотических состояний, ассоциированных с нарушением познавательной способности, например болезни Альцгеймера. Альтернативно, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или их сольваты могут быть использованы для профилактики нарушения познавательной способности, например которое может быть ассоциировано с заболеваниями, такими как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, другие психиатрические расстройства и психотические состояния, ассоциированные с нарушением познавательной способности, например болезнь Альцгеймера.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики атаксии, включая атаксию, в частности, спинocerebellарную атаксию, в особенности атаксию, ассоциированную с мутациями R420H, R423H или F448L.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики боли, включая ноцицептивную, невропатическую, воспалительную или смешанную боль.

Ноцицептивная боль представляет собой нормальную реакцию на вредное воздействие или повреждение тканей, таких как кожа, мышцы, внутренние органы, суставы, сухожилия или кости. Примеры ноцицептивной боли, которые составляют часть изобретения, включают соматическую боль: скелетно-мышечную (боль в суставах, миофасциальную боль) или кожную, которая часто хорошо локализована; или висцеральную боль: в полых органах или гладких мышцах.

Невропатическая боль представляет собой боль, инициированную или вызванную первичным поражением или заболеванием соматосенсорной нервной системы. Сенсорные аномалии варьируются от дефицита, воспринимаемого как парестезия (онемение), до гиперчувствительности (гипералгезия или аллодиния) и дизестезии (покалывание и другие ощущения). Примеры невропатической боли, которые составляют часть изобретения, включают диабетическую невропатию, постгерпетическую невралгию, боль при повреждении спинного мозга, фантомную боль (после ампутации) и центральную боль после инсульта, но не ограничиваются ими.

Другие причины невропатической боли включают травмы, химиотерапию и воздействие тяжелых металлов.

Воспалительная боль возникает в результате активации и сенсибилизации ноцицептивного болевого пути множеством медиаторов, высвобождаемых в месте воспаления ткани. Медиаторами, которые играют ключевую роль в воспалительной боли, являются провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-1 (ИЛ-1) альфа, ИЛ-1-бета, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, хемокины, реакционноспособные виды кислорода, вазоактивные амины, липиды, АТФ, кислоты и другие факторы, высвобождаемые инфильтрирующими лейкоцитами, эндотелиальными клетками сосудов или резидентными тучными клетками ткани. Примеры причин воспалительной боли, которые составляют часть изобретения, включают аппендицит, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и опоясывающий лишай.

Смешанная боль относится к болевым состояниям или расстройствам, которые нелегко классифицировать. В настоящее время понимание механизмов, лежащих в их основе, все еще слабо развито, хотя специфические методы лечения этих расстройств хорошо известны; они включают боль при раке, мигрень и другие первичные головные боли и широко распространенную боль типа фибромиалгии.

Подходящим образом, конкретные болевые показания, которые могут быть опосредованы модулятором каналов Kv3.1 и/или Kv3.2 и/или Kv3.3, представляют собой невропатическую боль и/или воспалительную боль.

Боль представляет собой субъективное состояние и в клинических условиях, как правило, измеряется самооценкой пациента. Поэтому может оказаться затруднительным измерить и количественно оценить болевой порог. Для хронической боли обычно используют субъективную 11-балльную шкалу оценок, где 0 означает отсутствие боли, а 10 означает наихудшую боль, которую только можно представить. Субъекты обычно записывают свою наихудшую боль за определенный период, обычно за сутки. Также регистрируют минимальный средний исходный балл, и реакцию на лекарство измеряют относительно исходного уровня, например, может наблюдаться уменьшение боли по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% по сравнению с исходным баллом.

Поскольку индивидуальные реакции на лекарственные средства могут различаться, не у всех людей может наблюдаться уменьшение боли по сравнению с исходной оценкой. Следовательно, подходящим образом, снижение наблюдается по

меньшей мере у 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или у всех исследуемых индивидов.

Таким образом, в одном воплощении изобретения уменьшение боли по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% от исходной оценки наблюдается при введении субъекту, нуждающемуся в этом, модулятора Kv3.1/Kv3.2/Kv3, такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное.

Введение модулятора Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3 может быть осуществлено до ожидаемого возникновения боли или после возникновения боли. В случаях, когда ожидается, что развитие заболевания или расстройства может привести к усилению боли, испытываемой субъектом, может быть введен модулятор Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное. В случаях, когда субъект уже испытывает боль, модулятор Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное, могут быть введены субъекту, нуждающемуся в этом.

Лечение нуждающегося в этом субъекта может продолжаться столько, сколько требуется, например, 1 сутки, 1 неделю, 2 недели, 3 недели, 1 месяц, 6 месяцев, 1 год, более 1 года, более 2 лет, более 5 лет или более 10 лет. Следовательно, в одном воплощении данного изобретения терапевтически эффективное количество модулятора Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, в течение от 1 суток до 1 месяца, от 1 недели до 3 месяцев, от 1 месяца до 6 месяцев, от 3 месяцев до 1 года или более 1 года.

Уменьшение боли у субъекта можно измерить путем оценки реакции на внешние раздражители, такие как механические или термические (например холод) раздражители (например, описанные в Экспериментальном разделе). Снижение может рассматриваться либо как процентное изменение (рассчитанное путем измерения пороговых значений до и после введения дозы для пораженного болевого участка с незатронутым участком боли, например, как более подробно описано в разделе «Анализ данных» в Экспериментальном разделе), либо путем измерения порога отдергивания на пораженном участке боли. Предпочтительно используют расчет обратного процента.

Следовательно, в одном воплощении изобретения чувствительность к боли (такой как невропатическая боль или воспалительная боль) устраняется более чем на 20%, более

чем на 30%, более чем на 40%, более чем на 50%, более чем на 60%, более чем на 70%, более чем на 80% или более чем на 90% при введении терапевтически эффективного количества модулятора Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное. Подходящим образом, чувствительность к боли устраняется более чем на 80% или более чем на 90%.

Субъекты, получающие модулятор Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3, могут испытывать дополнительные преимущества, такие как одно или более чем одно из улучшенных функции, настроения, сна, качества жизни, сокращенного времени отдыха от работы.

В конкретном воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики невропатической боли.

В конкретном воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики воспалительной боли.

В конкретном воплощении соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики смешанной боли.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I) для применения в профилактике острой потери слуха, вызванной шумом.

В одном воплощении предложен способ профилактики острой потери слуха, вызванной шумом, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I).

В одном воплощении предложено применение соединения формулы (I) в изготовлении лекарственного средства для профилактики острой потери слуха, вызванной шумом.

Острая потеря слуха, вызванная шумом, может быть спровоцирована такими событиями, как воздействие громкого шума или взрывной волны. В этих случаях, когда ожидается, что будущее событие может привести к острой потере слуха из-за шума, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное могут быть введены до такого события, чтобы предотвратить или уменьшить острую потерю слуха, вызванную шумом. Введение соединения (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного может предотвратить любую острую потерю слуха из-за шума или может уменьшить тяжесть острой потери

слуха, вызванной шумом, или может смягчить другие симптомы, возникающие при острой потере слуха, вызванной шумом, такие как шум в ушах.

«Острая потеря слуха» характеризуется как потеря слуха, которая возникает быстро в течение периода в несколько часов или суток. Например, потеря слуха может наступить в течение минут, часов или суток (например, в течение периода вплоть до 1 суток, например до 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток или 7 суток). Острая потеря слуха обычно вызвана воздействием громкого звука или взрывной волны. Потерю слуха, вызванную воздействием громкого звука или взрывной волны, называют здесь «потерей слуха, вызванной шумом». Таким образом, «острая потеря слуха, вызванная шумом» представляет собой потерю слуха, которая возникает быстро в течение нескольких часов или суток из-за воздействия громкого звука или взрывной волны.

Важные симптомы острой потери слуха включают:

- 1) сдвиг слухового порога, то есть увеличение минимального уровня звука чистого тона, который можно услышать без присутствия других звуков;
- 2) шум в ушах; и
- 3) ухудшение центральной слуховой обработки, например нарушение слуховой временной обработки и/или понимания речи.

«Громкий» шум или взрыв может составлять по меньшей мере 90 дБ, например по меньшей мере 100 дБ, по меньшей мере 110 дБ, по меньшей мере 120 дБ или по меньшей мере 130 дБ.

В одном воплощении введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного начинают до события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума. Например, введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного может быть начато вплоть до 2 недель, например до 1 недели, 6 суток, 5 суток, 4 суток, 3 суток, 2 суток, 24 часов, 12 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа, за 30 минут или за 15 минут до события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное может быть введено несколько раз до события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума.

В одном воплощении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное вводят заранее до потенциального воздействия шума или взрыва, который, как ожидается, вызовет острую потерю слуха

из-за шума, для предотвращения или уменьшения развития постоянного шума в ушах; для предотвращения или уменьшения развития стойкого сдвига слуховых порогов; или для предотвращения или уменьшения развития постоянно ухудшенной центральной слуховой обработки, включая, например временную слуховую обработку и/или понимание речи.

Следует понимать, что заблаговременное введение может быть проведено в обстоятельствах, когда предполагается, что субъект подвергается риску воздействия шума или взрывной волны, которая, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, и не ограничивается теми обстоятельствами, когда такое воздействие в конечном итоге имеет место.

В одном воплощении введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного начинают во время события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное может быть введено несколько раз во время события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума.

В одном воплощении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное первоначально вводят во время шума или взрыва, который, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, для предотвращения или уменьшения развития постоянного шума в ушах; для предотвращения или уменьшения развития стойкого сдвига слухового порога; или для предотвращения или уменьшения развития постоянно ухудшенной центральной слуховой обработки, включая, например временную слуховую обработку и/или понимание речи.

В одном воплощении введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного начинают после события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума.

Таким образом, в одном воплощении соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное первоначально вводят после шума или взрыва, который, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, для предотвращения или уменьшения развития стойкого шума в ушах; для предотвращения или уменьшения развития стойкого сдвига слухового порога; или для предотвращения или уменьшения развития постоянно ухудшенной центральной

слуховой обработки, включая, например временную слуховую обработку и/или понимание речи.

Когда соединение формулы (I) вводят после события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, такое введение обычно проводят во время «острой фазы», то есть до того, как потеря слуха установилась.

В одном воплощении введение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного может быть начато вплоть до 2 месяцев после события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, например вплоть до 1 месяца, 2 недель, 1 недели, 6 суток, 5 суток, 4 суток, 3 суток, 2 суток, 24 часов, 12 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 1 часа, до 30 минут или до 15 минут после события, которое может вызвать острую потерю слуха из-за шума. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное может быть введено несколько раз после события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума.

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное может быть введено в течение периода вплоть до 7 суток (например до 1 суток, до 2 суток, до 3 суток, до 4 суток, до 5 суток, до 6 суток или до 7 суток) в течение 1-2 недель (например 7-8 суток, 7-9 суток, 7-10 суток, 7-11 суток, 7-12 суток, 7-13 суток или 7-14 суток), в течение 2-4 недель (например 2-3 недель или 2-4 недель) или в течение 1-2 месяцев (например 4-6 недель или 4-8 недель).

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное может быть первоначально введено за 1 сутки заранее, например за 2 суток заранее, за 3 суток заранее, за 5 суток заранее, за 1 неделю заранее, за 2 недели заранее или за 1 месяц заранее до шума или взрыва, который, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, причем введение, которое начинают в любой момент до начала воздействия шума или взрыва, который, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, обычно продолжают в течение вплоть до 2 месяцев после воздействия шума или взрыва, который, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума, например в течение периода вплоть до 1 месяца после, до 3 недель после, до двух недель после, до 1 недели после, до 5 суток после, до 3 суток после, до 2 суток после или до 1 суток после.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное для применения в

предотвращении или уменьшении развития постоянного сдвига слухового порога, где постоянный сдвиг слухового порога снижен на по меньшей мере 10 дБ, например по меньшей мере 15 дБ, по меньшей мере 20 дБ, по меньшей мере 30 дБ, по меньшей мере 40 дБ или полностью.

#### Фармацевтические композиции

Для применения в терапии соединения по изобретению обычно вводят в виде фармацевтической композиции. В данном изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное, для применения в лечении или предупреждении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

В дополнительном воплощении предложен способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической

композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное.

В данном изобретении также предложено применение фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное, в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотреблений психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные могут быть введены посредством любого удобного способа, например путем перорального, парентерального, трансбуккального, сублингвального, интраназального, ректального или трансдермального введения, и фармацевтические композиции соответственно адаптированы. Другие возможные пути введения включают интратимпанальный и интракохлеарный.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные, которые активны при пероральном введении, могут быть приготовлены в виде жидкостей или твердых веществ, например в виде сиропов, суспензий, эмульсий, таблеток, капсул или пастилок.

Жидкий препарат обычно состоит из суспензии или раствора активного ингредиента (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или его производное) в подходящем(их) жидком(их) носителе(ях), например водном растворителе, таком как вода, этанол или глицерин, или неводном растворителе, таком как полиэтиленгликоль или масло. Препарат может также содержать суспендирующий агент, консервант, корригент и/или краситель.

Композиция в форме таблетки может быть приготовлена с использованием любого(ых) подходящего(их) фармацевтического(их) носителя(ей), обычно используемого(ых) для приготовления твердых препаратов, таких как стеарат магния, крахмал, лактоза, сахароза и целлюлоза.

Композиция в форме капсулы может быть приготовлена с использованием обычных методик инкапсулирования, например гранулы, содержащие активный ингредиент (такой как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или его производное), могут быть получены с использованием стандартных носителей и затем помещены в твердую желатиновую капсулу; альтернативно, дисперсия или суспензия может быть приготовлена с использованием любого(ых) подходящего(их) фармацевтического(их) носителя(ей), таких как водные камеди, целлюлозы, силикаты или масла, и этой дисперсией или суспензией затем заполняют мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии активного ингредиента (такого как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное) в стерильном водном носителе или парентерально приемлемом масле, например полиэтиленгликоле, поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. Альтернативно, раствор может быть лиофилизирован и затем восстановлен подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для интраназального введения могут быть удобно приготовлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные препараты обычно содержат раствор или высокодисперсную суспензию активного ингредиента в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в одноразовых или многодозовых количествах в стерильной форме в герметичном контейнере, который может быть в форме картриджа или сменного блока для использования с распылительным устройством. Альтернативно, герметичный контейнер может представлять собой одноразовое дозирующее устройство, такое как однодозовый назальный ингалятор или дозатор аэрозолей, снабженный дозирующим клапаном. Если лекарственная форма включает дозатор аэрозоля, она будет содержать пропеллент, который может представлять собой сжатый газ, например воздух, или органический пропеллент, такой как фторхлоруглерод или гидрофторуглерод. Аэрозольные лекарственные формы также могут иметь форму помповых распылителей.

Композиции, подходящие для трансбуккального или сублингвального введения, включают таблетки, лепешки и пастилки, в которых активный ингредиент приготовлен вместе с носителем, таким как сахар и аравийская камедь, трагакант или желатин и глицерин.

Композиции для ректального введения обычно имеют форму суппозитория, содержащих традиционную основу для суппозитория, такую как масло какао.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и пластыри. В одном воплощении композиция находится в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула или ампула.

Композиция может содержать от 0,1% до 100% по массе, например от 10 до 60% по массе, активного вещества в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0% до 99% по массе, например от 40% до 90% по массе, носителя в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0,05 мг до 1000 мг, например от 1,0 мг до 500 мг, активного вещества в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 50 мг до 1000 мг, например от 100 мг до 400 мг носителя в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемого в лечении вышеупомянутых расстройств, будет варьироваться обычным образом в зависимости от тяжести расстройств, веса пациента и других подобных факторов. Однако, в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы могут составлять от 0,05 мг до 1000 мг, более предпочтительно от 1,0 мг до 500 мг, и такие стандартные дозы могут быть введены более одного раза в сутки, например два или три раза в сутки. Такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев.

Доза, вводимая субъекту, обычно является безопасной и эффективной дозой, то есть представляет приемлемый баланс между желаемыми преимуществами и нежелательными побочными эффектами.

В дополнительном аспекте данного изобретения предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное (например комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное) вместе с дополнительным фармацевтически приемлемым активным ингредиентом или ингредиентами.

В данном изобретении предложено соединение формулы (I) для применения в комбинации с дополнительным фармацевтически приемлемым активным ингредиентом или ингредиентами.

Когда соединения используют в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединения могут быть введены либо последовательно, либо одновременно любым удобным путем. Альтернативно, соединения могут быть введены по отдельности.

Комбинации, упомянутые выше, могут быть удобным образом представлены для применения в форме фармацевтического препарата, и, таким образом, фармацевтические препараты, содержащие комбинацию, как определено выше, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом, составляют дополнительный аспект изобретения. Индивидуальные компоненты таких комбинаций могут быть введены либо последовательно, либо одновременно в отдельных или комбинированных фармацевтических препаратах. Индивидуальные компоненты комбинаций также могут быть введены по отдельности одним и тем же путем или разными путями.

Когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемое производное используют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным против того же самого болезненного состояния, доза каждого соединения может отличаться от дозы, когда соединение используется отдельно. Соответствующие дозы легко оценят специалисты в данной области техники.

Подходящим образом, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное вводят перорально.

Подходящим образом, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное вводят в дозе от 2 до 400 мг в сутки, например от 2 до 300 мг в сутки, особенно от 5 до 250 мг в сутки.

Подходящим образом, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное вводят один или два раза в сутки.

Подходящим образом, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное вводят в течение по меньшей мере трех месяцев.

Желательно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное вводить перорально один или два раза в сутки в дозе от 2 до 400 мг в сутки, например от 2 до 300 мг в сутки, особенно от 5 до 250 мг в сутки.

Человек может быть взрослым, например в возрасте от 18 до 65 лет. Альтернативно, человек может быть в возрасте 66 лет или старше. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное могут быть

введены человеку в возрасте до 18 лет, например в возрасте от 4 до 17 лет. Введение человеку в возрасте до 18 лет может иметь особое значение в контексте прогрессирующей миоклонической эпилепсии и синдрома ломкой X-хромосомы.

Для удобства и помощи в соблюдении пациентом режима терапии могут быть использованы технологии доставки, такие как пластыри или имплантаты, для доставки соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного в течение продолжительного периода времени, например по меньшей мере одной недели или по меньшей мере 4 недель.

#### Экспериментальный раздел

Данное изобретение проиллюстрировано описанными ниже соединениями. В следующих примерах описан лабораторный синтез конкретных соединений по изобретению, и они не предназначены для ограничения объема изобретения каким-либо образом в отношении соединений или способов. Следует понимать, что, хотя используются определенные реагенты, растворители, температуры и периоды времени, существует много возможных эквивалентных альтернатив, которые могут быть использованы с получением аналогичных результатов. Подразумевается, что данное изобретение включает такие эквиваленты.

#### Аналитическое оборудование

Исходные вещества, реагенты и растворители были получены от коммерческих поставщиков, и их использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Если не указано иное, все соединения с хиральными центрами являются рацемическими. В тех случаях, когда реакции описаны как проводимые таким же образом, как указанные выше реакции, описанные более подробно, общие используемые реакционные условия были по существу такими же. Используемые условия обработки были стандартными в данной области техники, но могли быть адаптированы для разных реакций. Исходное вещество не обязательно было получено из упомянутой партии. Синтезированные соединения могут иметь различную степень чистоты, например в диапазоне от 85% до 99%. Для этого в некоторых случаях скорректированы расчеты количества молей и выхода.

ВЭЖХ/масс-спектры (ВЭЖХ-МС) регистрировали на масс-спектрометре Agilent 1100 Series LC/MSD, соединенном с прибором HPLC Agilent 1100 Series, работающем в режиме положительной ионизации электрораспылением и в условиях кислотного градиента.

Контроль качества (3-минутный метод): ЖХ/МС-ЭР+ в кислых условиях проводили на колонке Zorbax SB C18 (1,8 мкм, 3×50 мм). Подвижная фаза: А: (Н<sub>2</sub>О плюс 0,05% ТФА по объему)/В: (СН<sub>3</sub>СN плюс 0,05% ТФА по объему). Градиент: t = 0 мин 0% (В), от 0 до 95% (В) за 2,5 мин, 95% (В) за 0,2 мин, от 95 до 100% (В) за 0,2 мин, 100% (В) в течение 0,4 мин, от 100% до 0% (В) за 0,1 мин. Время окончания 4 мин. Т колонки равна 60°С. Скорость потока: 1,5 мл/мин. Диапазон масс ЭР+: (100-1000 а.е.м., F=60). Длины волн УФ-детектирования: DAD 1A = 220,8, DAD 1B = 254,8. Использование этой методологии обозначено «QC\_3\_MIN» в аналитических характеристиках описанных соединений.

Хиральный контроль: ЖХ/МС-ЭР+ в кислых условиях проводили на CHIRALCEL® OD-H (250×4,6 мм, 5 мкм). Подвижная фаза: А: (Н<sub>2</sub>О плюс 0,05% ТФА по объему)/В: (СН<sub>3</sub>СN плюс 0,05% ТФА по объему). Градиент: t = 0-6 мин 35% (В), t = 6-40 мин от 35% до 50% (В), t = 40-45 мин от 50% до 70% (В), t = 45-50 мин от 70% до 35% (В), t = 50-55 мин 35% (В). Время окончания 60 мин. Т колонки равна 40°С. Скорость потока: 1,0 мл/мин. Длины волн УФ-детектирования: DAD 1A = 220,8, DAD 1B = 254,8.

Спектры протонного магнитного резонанса (ЯМР) регистрировали либо на приборах Varian при 300, 400, 500 или 600 МГц, либо на приборах Bruker при 400 МГц. Химические сдвиги выражены в м.д. (δ) при использовании линии остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Картины расщепления обозначены как s (синглет), br.s (уширенный синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов) и m (мультиплет). Спектры ЯМР регистрировали при температурах в диапазоне от 25 до 60°С.

Данные экспериментов спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (2D ЯМР NOESY) собирали при времени смешивания 500 мс с использованием спектральной ширины 3355 Гц как для f1, так и для f2. Всего было собрано 256 приращений, обработанных до 1К с использованием линейного прогнозирования, по 8 сканирований в каждом. Данные обрабатывали со сдвигом синусоидального колокола в обоих измерениях и с lb=0,3 Гц по f1. В ряде препаратов очистку проводили с использованием автоматической флэш-хроматографии Biotage (SP1 и SP4) или систем Flash Master Personal.

Флэш-хроматографии выполняли на силикагеле 230-400 меш (предоставлен Merck AG Darmstadt, Германия) или на силикагеле 300-400 меш (предоставлен Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), предварительно упакованных картриджах Varian Mega Be-

Si., предварительно упакованных картриджах с диоксидом кремния Biotage (например картридже Biotage SNAP).

Сокращения

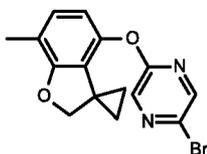
AIBN	азобисизобутиронитрил
BuLi	бутиллитий
CDCl <sub>3</sub>	дейтерированный хлороформ
CCl <sub>4</sub>	тетрахлорид углерода
D <sub>2</sub> O	дейтерированная вода
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMAP	4-диметиламинопиридин
DMF	N,N-диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	дейтерированный диметилсульфоксид
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
ч	часы
HATU	гексафторфосфат (O-7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония)
HCl	хлороводород
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат калия
MeCN/CH <sub>3</sub> CN	ацетонитрил
MeOH	метанол
MOM	метилоксиметил
NaNH	гидрид натрия
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрия
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	карбонат натрия
NaOH	гидроксид натрия
NaOMe	метоксид натрия
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
к.т.	комнатная температура
T <sub>3</sub> P	пропилфосфоновый ангидрид
MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир

TBTU	тетрафторборат бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилуридия
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран
THP	тетрагидропиран
мас.	масса

### Примеры соединений

#### Промежуточное соединение 1

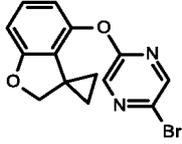
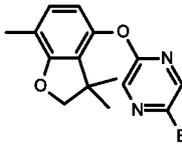
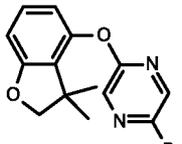
#### 2-Бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пирозин



Смесь 7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола (Промежуточное соединение 156 в WO2012076877; 1,11 г; 6,30 ммоль), 2,5-дибромпиразина (1,5 г; 6,30 ммоль) и карбоната калия (1,31 г; 9,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (14 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли MTBE (100 мл) и промывали рассолом (50 мл). Фазы разделяли и водный слой промывали MTBE (100 мл) и EtOAc (100 мл). Все органические фазы собирали, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage System) на силикагеле, используя SNAP 100g в качестве колонки и смесь циклогексан:этилацетат от 100:0 до 90:10 в качестве элюента, с получением 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пирозина (1,8 г) в виде белого твердого вещества.

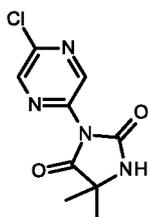
ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,705 мин; m/z 333 & 335 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали с использованием вышеупомянутой методологии с заменой 7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола на соответствующий фенол. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей).

Промежу- точн.соед.	Структура	Название	Фенол	ЖХМС
2		2-бром-5- спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси-пиазин	спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4-ол (промежуточное соединение 85 в WO2012076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,575 мин; m/z 319 & 321 [M+H] <sup>+</sup> .
3		2-бром-5-[(3,3,7- триметил-2Н- бензофуран-4- ил)окси]пиазин	3,3,7-триметил-2Н- бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 184 в WO2012076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,365 мин; m/z 335 & 337 [M+H] <sup>+</sup> .
4		2-бром-5-[(3,3- диметил-2Н- бензофуран-4- ил)окси]пиазин	3,3-диметил-2Н- бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 50 в WO2012076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,632 мин; m/z 321 & 323 [M+H] <sup>+</sup> .

Промежуточное соединение 5, путь 1

**3-(5-Хлорпиазин-2-ил)-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион**



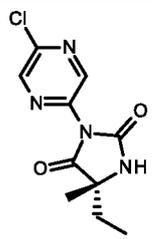
К раствору бис(трихлорметил)карбоната (950 мг; 3,20 ммоль) в этилацетате (30 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор 5-хлорпиазин-2-амина (0,75 г; 5,79 ммоль)/N,N-диизопропилэтиламина (6,05 мл; 34,74 ммоль) в этилацетате (12 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при той же температуре. Поддерживая реакционную смесь при 0°C, подсоединяли вакуум (5 минут) для удаления избытка фосгена. Добавляли раствор 4-(диметиламино)пиридина (710 мг; 5,81 ммоль) в этилацетате (8 мл)/дихлорметане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут при той же температуре. Затем добавляли гидрохлорид метил-2-амино-2-

метилпропаноата (1,4 г; 9,1 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. Реакционную смесь гасили раствором 0,2 н. HCl (100 мл) и две фазы разделяли. Органический слой промывали рассолом (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением промежуточной мочевины.

Полученную мочевины растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли метоксид натрия (315 мг; 5,83 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут при той же температуре; реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl, обеспечивая достижение рН 3-4. Смесь экстрагировали этилацетатом (50 мл); фазы разделяли и органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии с обращенной фазой (система Biotage) на фазе C-18, используя SNAP 30g в качестве колонки и смесь вода:ацетонитрил от 95:5 до 40:60 в качестве элюента. Соответствующие фракции объединяли и упаривали досуха с получением 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона (220 мг) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

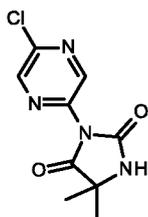
ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,649 мин; m/z 241 & 243 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали с использованием вышеупомянутой методологии с заменой гидрохлорида сложного метилового эфира 2,2-диметилглицина на соответствующий гидрохлорид сложного аминоэфира. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей) или растирали в соответствующем растворителе или кристаллизовали из подходящего растворителя.

Промежуточное соединение	Структура	Название	Гидрохлорид сложного аминоэфира	ЖХМС
6		5R)-3-(5-хлорпиразин-2-ил)-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-дион	гидрохлорид метил-(2R)-2-амино-2-метил-бутаноата	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 1,546 мин; m/z 255 & 257 [M+H] <sup>+</sup> .

Промежуточное соединение 5, путь 2

**3-(5-Хлорпиразин-2-ил)-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион**



К раствору 5-хлорпирозин-2-амина (500 мг; 3,86 ммоль) и гидрохлорида 2-амино-2-метилпропановой кислоты (646 мг; 4,63 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли медленно при комнатной температуре раствор пропилфосфонового ангидрида не менее 50 масс.% в этилацетате (3,68 г; 5,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и добавляли 1 н. водный раствор NaOH, при этом pH оставляли достигать значения приблизительно 8. Две фазы разделяли и органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (BIOTAGE SYSTEM), используя SNAP 25g в качестве колонки и смесь DCM:МЕОН от 99/1 до 90/10 в качестве элюента, с получением 2-амино-N-(5-хлорпирозин-2-ил)-2-метилпропанамида (190 мг) в виде желтого твердого вещества.

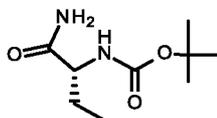
ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,181 мин; m/z 215 & 217 [M+H]<sup>+</sup>.

К раствору 2-амино-N-(5-хлорпирозин-2-ил)-2-метилпропанамида (190 мг; 0,88 ммоль) и триэтиламина (268 мг; 2,6555 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C медленно добавляли раствор бис(трихлорметил)карбоната (105,07 мг; 0,3541 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при той же температуре. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл), промывали водным раствором 0,2 н. HCl (10 мл) и рассолом (10 мл). Органические фазы концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (система Biotage), используя SNAP 25g в качестве колонки и смесь Hexane/EtOAc от 80/20 до 0/100 в качестве элюента, с получением 3-(5-хлорпирозин-2-ил)-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона (130 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,598 мин; m/z 241 & 243 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 7

*трет*-Бутил-N-[(1R)-1-карбамоилпропил]карбамат

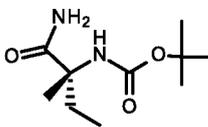


Смесь тетрафторбората [диметиламино-(3-оксидотриазоло[4,5-b]пиридин-3-ий-1-ил)метилен]диметил-аммония (1,1084 г; 3,4415 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,7939 г; 6,1431 ммоль) и (2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты (0,5000 г; 2,4601 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли гексаметилдисилазан (0,5960 г; 3,6928 ммоль) и смесь перемешивали в течение 18 часов.

Реакционную смесь разделяли в МТВЕ (30 мл) и рассоле (20 мл). Органический слой сушили с использованием сульфата натрия, фильтровали и растворитель удаляли. Полученное масло растирали в МТВЕ (3 мл) и полученный осадок промывали МТВЕ и сушили в вакууме с получением *трет*-бутил-N-[(1R)-1-карбамоилпропил]карбамата (0,3000 г; 1,4833 ммоль; 60,294%) в виде белого твердого вещества.

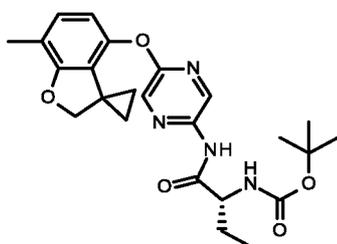
ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: m/z 147 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали с использованием вышеупомянутой методологии с заменой (2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты на соответствующую защищенную аминокислоту.

Промежуточн. соединение	Структура	Название	Аминокислота	ЖХМС
8		<i>трет</i> -бутил-N-[(1R)-1-карбамоил-1-метилпропил]карбамат	(2R)-2-( <i>трет</i> -бутоксикарбонил-амино)-2-метилбутановая кислота	ЖХ/МС: QC_3_MIN: m/z 455 [2M+Na] <sup>+</sup> .

Промежуточное соединение 9 (путь 1)

***трет*-Бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси]пирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамат**



Смесь 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пирозина (Промежуточное соединение 1; 50 мг; 0,15 ммоль), *трет*-бутил-N-[(1R)-1-карбамоилпропил]карбамата (Промежуточное соединение 7; 46 мг; 0,23 ммоль),

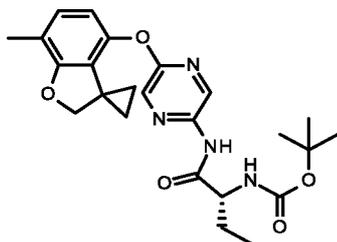
трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (10,3 мг; 0,011 ммоль), дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (XPhos) (5,4 мг; 0,011 ммоль) и карбоната цезия (73 мг; 0,22 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 часов.

Реакционную смесь распределяли между этилацетатом и рассолом. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (система Biotage), используя колонку SNAP 10g и циклогексан и EtOAc от 100/0 до 0/100 в качестве элюента. Соответствующие фракции объединяли и упаривали досуха с получением *трет*-бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамата (10 мг).

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,696 мин; m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 9 (путь 2)

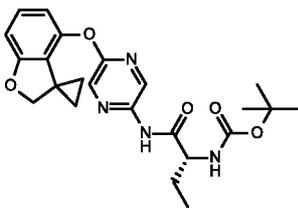
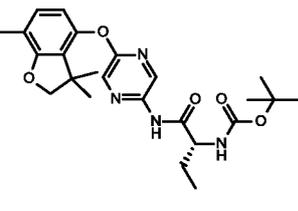
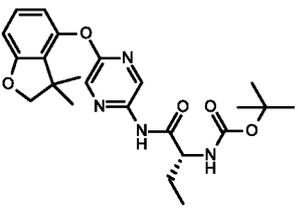
***трет*-Бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамат**



К смеси 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пирозина (Промежуточное соединение 1; 16 г; 48,0 ммоль), *трет*-бутил-N-[(1R)-1-карбамоилпропил]карбамата (Промежуточное соединение 7; 10 г; 49,4 ммоль), карбоната цезия (24,16 г; 74,17 ммоль) в 1,4-диоксане (150 мл) после продувки аргоном добавляли диацетоксипалладий (0,555 г; 2,47 ммоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)дифенилфосфан (2,15 г; 3,71 ммоль). Применяли трехкратный цикл вакуум-аргон и реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали с использованием внешней ледяной бани и затем фильтровали под вакуумом для удаления карбоната цезия. Фильтрат собирали, разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали водным насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), а затем водным насыщенным раствором NaCl (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (система Biotage), используя колонку 2x SNAP 100g (200

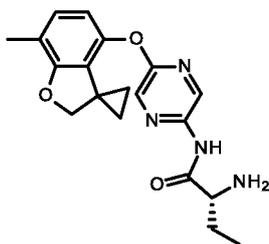
г диоксида кремния) и смесь циклогексан/EtOAc от 0 до 40% в качестве элюента, с получением *трет*-бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси]пирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамата (16,8 г) в виде желтого твердого вещества.

Следующие соединения получали с использованием вышеуказанной методологии (путь 1 или путь 2) с заменой 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозина (Промежуточное соединение 1) на соответствующий бромпирозин. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей).

Промежу- точн.соед.	Структура	Название	Бромпирозин	ЖХ/МС
10		<i>трет</i> -бутил-N-[(1R)-1-[[5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси]пирозин-2-ил]карбамоил]-пропил]карбамат	2-бром-5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пирозин (промежуточное соединение 2)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,246 мин; m/z 441 [M+H] <sup>+</sup> .
11		<i>трет</i> -бутил-N-[(1R)-1-[[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-пирозин-2-ил]карбамоил]-пропил]карбамат	2-бром-5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пирозин (промежуточное соединение 3)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,309 мин; m/z 457 [M+H] <sup>+</sup> .
12		<i>трет</i> -бутил-N-[(1R)-1-[[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-пирозин-2-ил]карбамоил]-пропил]карбамат	2-бром-5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пирозин (промежуточное соединение 4)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,366 мин; m/z 443 [M+H] <sup>+</sup> .

Промежуточное соединение 13

**(2R)-2-Амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипирозин-2-ил]бутанамид**



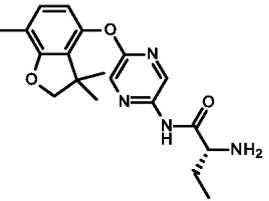
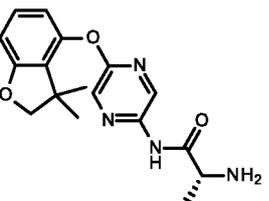
Смесь *трет*-бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамата (Промежуточное соединение 9; 16 мг; 0,035 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,50 мл; 6,53 ммоль) в дихлорметане (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.

Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> (водн.) до достижения значения pH 8. Фазы разделяли и органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением (2R)-2-амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]бутанамида (13 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,009 мин; m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>.

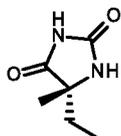
Следующие соединения получали с использованием вышеуказанной методологии с заменой *трет*-бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамата (Промежуточное соединение 9) на соответствующий Вос-амин.

Промежуточн.соед.	Структура	Название	Вос-амин	ЖХМС
14		(2R)-2-амино-N-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипирозин-2-ил)бутанамид	<i>трет</i> -бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамат (промежуточное соединение 10)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 1,675 мин; m/z 342 [M+H] <sup>+</sup>

15		(2R)-2-амино-N- [5-[(3,3,7- триметил-2Н- бензофуран-4- ил)окси]- пиразин-2-ил]- бутанамид	<i>tert</i> -бутил-N-[(1R)-1-[[5- [(3,3,7-триметил-2Н- бензофуран-4-ил)-окси]- пиразин-2-ил]карбамоил]- пропил]карбамат (промежуточное соединение 11)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 1,756 мин; m/z 357 [M+H] <sup>+</sup>
16		(2R)-2-амино-N- [5-[(3,3-диметил- 2Н-бензофуран- 4-ил)окси]- пиразин-2-ил]- бутанамид	<i>tert</i> -бутил-N-[(1R)-1-[[5- [(3,3-диметил-2Н- бензофуран-4-ил)окси]- пиразин-2-ил]карбамоил]- пропил]карбамат (промежуточное соединение 12)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 1,673 мин; m/z 343 [M+H] <sup>+</sup>

Промежуточное соединение 17

**(5R)-5-Этил-5-метил-имидазолидин-2,4-дион**

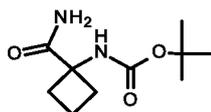


Смесь *tert*-бутил-N-[(1R)-1-карбамоил-1-метил-пропил]карбамата (Промежуточное соединение 8; 100 мг; 0,4624 ммоль) и карбоната калия (191,71 мг; 1,3871 ммоль) в 1-бутаноле (5 мл) перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение ночи. После охлаждения карбонат калия отфильтровывали и реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водным 0,1 н. раствором HCl (30 мл), а затем рассолом (30 мл). Фазы разделяли и органический слой собирали, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением (5R)-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-диона (60 мг; 0,4221 ммоль; 91,283%).

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: m/z 285 [2M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 18

***tert*-Бутил-N-(1-карбамоилциклобутил)карбамат**

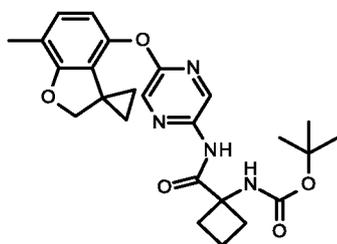


Промежуточное соединение 18 получали с использованием методологии, описанной для Промежуточного соединения 7, с заменой (2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты на 1-(*трет*-бутоксикарбониламино)-циклобутанкарбовую кислоту.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: m/z 159 [M-tBu+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 19

***трет*-Бутил-N-[1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипирозин-2-ил]карбамоил]циклобутил]карбамат**

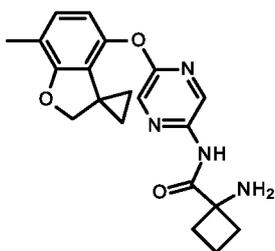


Смесь 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пиразина (Промежуточное соединение 1; 50 мг; 0,1501 ммоль), *трет*-бутил-N-(1-карбамоилциклобутил)карбамата (Промежуточное соединение 18; 64 мг; 0,2987 ммоль), карбоната калия (62 мг; 0,4486 ммоль), йодида меди(I) (2,9 мг; 0,0152 ммоль) и N,N'-диметилаэтан-1,2-диамина (0,0065 мл; 0,0601 ммоль) в 1-бутаноле (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение 4 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали водным 0,1M раствором HCl (30 мл), а затем рассолом (30 мл). Фазы разделяли и органический слой собирали, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage System) на силикагеле, используя SNAP 10g в качестве колонки и смесь циклогексан:этилацетат от 100:0 до 30:70 в качестве элюента, с получением *трет*-бутил-N-[1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]карбамоил]циклобутил]карбамата (18 мг).

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,675 мин; m/z 467 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 20

**1-Амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипирозин-2-ил]циклобутанкарбоксамид**

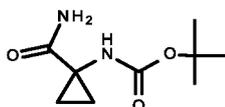


Промежуточное соединение 20 получали с использованием методологии, описанной для Промежуточного соединения 13, с заменой *трет*-бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]карбамоил]-пропил]карбамата (Промежуточное соединение 9) на *трет*-бутил-N-[1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]карбамоил]-циклобутил]карбамат (Промежуточное соединение 19).

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,979 мин; m/z 367 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 21

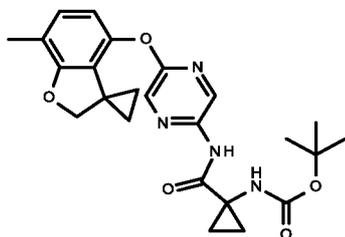
***трет*-Бутил-N-(1-карбамоилциклопропил)карбамат**



Промежуточное соединение 21 получали с использованием методологии, описанной для Промежуточного соединения 7, с заменой (2R)-2-(*трет*-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты на 1-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклопропан-карбоновую кислоту.

Промежуточное соединение 22

***трет*-Бутил-N-[1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]карбамоил]циклопропил]карбамат**



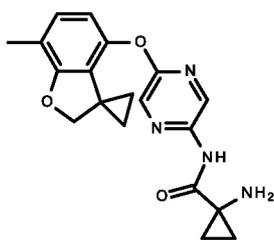
Смесь дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфана (12 мг; 0,0252 ммоль), *трет*-бутил-N-(1-карбамоилциклопропил)карбамата (Промежуточное соединение 21; 67 мг; 0,3346 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (22 мг; 0,0240 ммоль), 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-

пиразина (Промежуточное соединение 1; 79,518 мг; 0,2387 ммоль) и карбоната цезия (116 мг; 0,3560 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 95°C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество *трет*-бутил-N-(1-карбамоилциклопропил)карбамата (промежуточное соединение 21; 67 мг; 0,3346 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (22 мг; 0,0240 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 95°C в атмосфере азота в течение еще 2 часов с последующим дополнительным добавлением дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]-фосфана (12 мг; 0,0252 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (22 мг; 0,0240 ммоль) и карбоната цезия (58 мг), и смесь перемешивали в атмосфере азота еще 2 часа. Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл), NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Затем органический слой промывали рассолом (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали, затем концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage System) на силикагеле с использованием SNAP 10g в качестве колонки и смеси циклогексан:этилацетат от 90:10 до 70:30 в качестве элюента с получением *трет*-бутил-N-[1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]карбамоил]циклопропил]-карбамата (55 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,634 мин; m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 23

**1-Амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]циклопропанкарбоксамид**



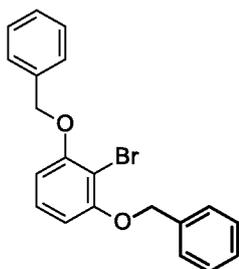
*трет*-Бутил-N-[1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]карбамоил]циклопропил]карбамат (Промежуточное соединение 22; 55 мг; 0,1215 ммоль) растворяли в дихлорметане (4 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1154,7 мг; 10,026 ммоль) (0,8 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaHCO<sub>3</sub> до достижения pH 8. Затем эту смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и экстрагировали DCM

(10 мл). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]циклопропанкарбоксамида (40 мг) в виде желтого масла.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,935 мин; m/z 353 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 24

**1,3-Дибензилокси-2-бромбензол**

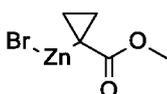


К раствору 2-бромбензол-1,3-диола (20 г; 105,8 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляли карбонат калия (43,87 г; 317,4 ммоль) с последующим добавлением бензилбромида (40,72 г; 238,1 ммоль) (28 мл) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часов. После охлаждения реакционную смесь фильтровали под вакуумом и фильтрат концентрировали досуха. Остаток разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали водой (100 мл), а затем рассолом (100 мл). Фазы разделяли и органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в изопропанол (8 объемов) и смесь нагревали при  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 часа при этой температуре (до получения прозрачного раствора). Затем эту смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры (в течение 1 часа) и полученную суспензию фильтровали. Твердое вещество промывали охлажденным на льду изопропанолом и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения 1,3-дибензилокси-2-бромбензола (34 г) в виде бледно-розового твердого вещества.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,688 мин.

Промежуточное соединение 25

**Бром-(1-метоксикарбонилциклопропил)цинк**

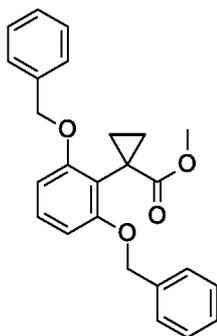


В двугорлую круглодонную колбу добавляли порошок активированного цинка (6,84 г; 104,6 ммоль) и этот порошок нагревали под вакуумом. Систему помещали в атмосферу аргона и добавляли безводный тетрагидрофуран (58 мл). Затем добавляли 1,2-

дибромэтан (2,18 г; 11,62 ммоль) и эту смесь нагревали с обратным холодильником. Добавляли одной порцией хлортриметилсилан (505 мг; 4,65 ммоль) и смесь продолжали перемешивать при температуре дефлегмации. Раствор метил-1-бромциклопропилкарбоксилата (10,4 г; 58,1 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (12 мл) медленно добавляли при той же температуре и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли стоять для оседания цинка с получением 70 мл 0,83М (теоретическое количество) раствора бром-(1-метоксикарбонилциклопропил)-цинка в THF, который использовали на следующей стадии без дополнительной обработки.

#### Промежуточное соединение 26

#### Метил-1-(2,6-добензилоксифенил)циклопропанкарбоксилат

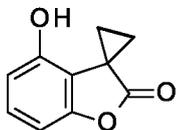


К раствору 1,3-добензилокси-2-бромбензола (Промежуточное соединение 24; 16 г; 43,33 ммоль) и бис(три-*tert*-бутилфосфин)палладия(0) (221 мг; 0,43 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл), предварительно нагретом до 70°C, добавляли 0,83 М (теоретическое количество) раствор бром-(1-метоксикарбонилциклопропил)цинка в THF (Промежуточное соединение 25; 60 мл) (через катетер) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 40 минут. После охлаждения реакционную смесь концентрировали под вакуумом до приблизительно 30 мл и остаток разбавляли этилацетатом (450 мл) и дважды промывали 1 н. водным раствором HCl (2x100 мл), а затем три раза охлажденным на льду рассолом (3x100 мл). Фазы разделяли и органический слой фильтровали под вакуумом на фильтре Гуча, собранном из фильтровальной бумаги и целлюлозы, и промывали этилацетатом. Фильтрат сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения метил-1-(2,6-добензилоксифенил)циклопропанкарбоксилата (15,5 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,606 мин; m/z 389 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 27

**4-Гидроксиспиро[бензофуран-3,1'-циклопропан]-2-он**



Взаимодействие проводили в трех разных циклах с использованием примерно 20 г исходного вещества в каждом.

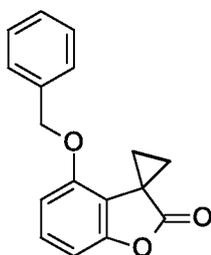
Общая методика: к смеси метил-1-(2,6-дибензилоксифенил)-циклопропанкарбоксилата (промежуточное соединение 26; 20,4 г; 52,52 ммоль) и 5 масс.% палладия на углероде (1,02 г) в этаноле (200 мл) добавляли формиат аммония (16,56 г; 262,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения катализатор отфильтровывали через набивку целлюлозы и фильтрат концентрировали под вакуумом до приблизительно 20 мл.

Остатки, полученные с 3 циклов, объединяли и разбавляли этилацетатом (400 мл) и дважды промывали водой (2x300 мл). Две фазы разделяли и органическую фазу промывали рассолом (300 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом с получением 4-гидроксиспиро[бензофуран-3,1'-циклопропан]-2-она (27,55 г) (содержащего приблизительно 10-15% нециклизованного промежуточного соединения метил-1-(2,6-дигидроксифенил)циклопропанкарбоксилата), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,707 мин.

Промежуточное соединение 28

**4-Бензилоксиспиро[бензофуран-3,1'-циклопропан]-2-он**



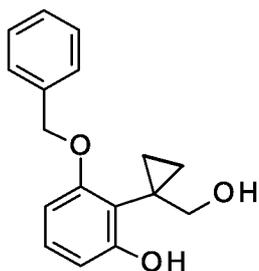
К раствору 4-гидроксиспиро[бензофуран-3,1'-циклопропан]-2-она (Промежуточное соединение 27; 28,5 г; 161,8 ммоль) (содержащего приблизительно 10-15% нециклизованного промежуточного соединения метил-1-(2,6-дигидроксифенил)-циклопропанкарбоксилата) в смеси ацетонитрил

(200 мл)/тетрагидрофуран (50 мл) добавляли карбонат калия (33,54 г; 242,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли бензилбромид (27,67 г; 161,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 часов. После охлаждения реакционную смесь фильтровали под вакуумом и твердое вещество отбрасывали, фильтрат концентрировали до 50 мл, разбавляли этилацетатом (250 мл) и дважды промывали рассолом (2x100 мл). Фазы разделяли и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения 4-бензилоксиспиро[бензофуран-3,1'-циклопропан]-2-она (42,4 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,389 мин; m/z 267 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 29

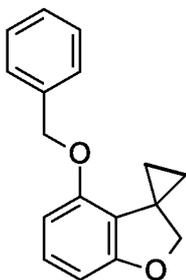
**3-Бензилокси-2-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенол**



К раствору 4-бензилоксиспиро[бензофуран-3,1'-циклопропан]-2-она (Промежуточное соединение 28; 42,4 г; 159,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (300 мл) медленно добавляли при 0°C 1 М раствор алюмогидрида лития в THF (79,6 мл; 79,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили льдом, водой (400 мл) и 1 М водным раствором HCl (160 мл), а затем разбавляли этилацетатом (700 мл). Фазы разделяли и водный слой снова экстрагировали этилацетатом (500 мл). Объединенные органические фазы промывали рассолом (600 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения 3-бензилокси-2-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенола (43 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,148 мин; m/z 271 [M+H]<sup>+</sup>, m/z 293 [M+Na]<sup>+</sup>, m/z 253 [M-OH]<sup>+</sup>.

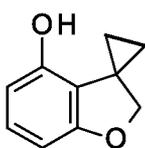
Промежуточное соединение 30

**4-Бензилоксиспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]**

К раствору 3-бензилокси-2-[1-(гидроксиметил)циклопропил]фенола (Промежуточное соединение 29; 43 г; 159,1 ммоль) в диметилкарбонате (430 мл) медленно добавляли *трет*-бутоксид калия (35,7 г; 318,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали под вакуумом до 150 мл, разбавляли МТВЕ (400 мл) и промывали водой (400 мл). Фазы разделяли и водный слой снова экстрагировали МТВЕ (250 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (350 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-бензилоксиспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропана] (40 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,457 мин; m/z 253 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 31 (промежуточное соединение 85 в WO2012/076877)

**1-Спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ол**

Взаимодействие проводили в два цикла с использованием 20 г исходного вещества в каждом.

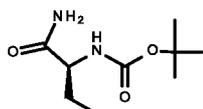
К смеси 4-бензилоксиспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропана] (Промежуточное соединение 30; 20 г; 79,27 ммоль) и формиата аммония (24,99 г; 396,34 ммоль) в этаноле (160 мл) добавляли 5 масс.% палладий на углероде (2,0 г) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 минут. После охлаждения катализатор отфильтровывали через набивку целлюлозы и фильтрат концентрировали под вакуумом до приблизительно 20 мл. Остатки, полученные от двух взаимодействий, объединяли и смесь разбавляли этилацетатом (300 мл) и трижды промывали водой (3x200 мл), а затем

рассолом (200 мл). Две фазы разделяли и органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (Biotage System) на силикагеле, используя смесь циклогексан:этилацетат от 99:1 до 85:15 в качестве элюента, с получением спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола (17,75 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,723 мин; m/z 163 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 32

**трет-Бутил-N-[(1S)-1-карбамоилпропил]карбамат**

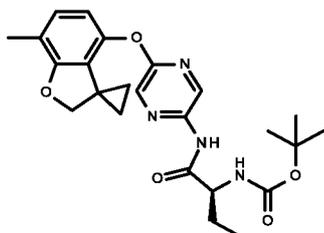


Указанное в заголовке соединение синтезировали по той же методологии, которую использовали для синтеза Промежуточного соединения 7, с заменой (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановой кислоты на (2S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)бутановую кислоту.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: m/z 147 [M-tBu+H]<sup>+</sup>, m/z 427 [2M+Na]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 33

**трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]карбамоил]пропил]карбамат**

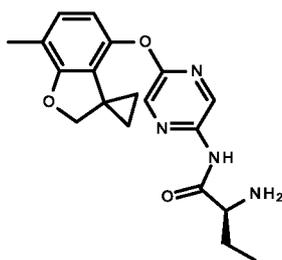


Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методологией «пути 1», использованной для синтеза Промежуточного соединения 9, с заменой трет-бутил-N-[(1R)-1-карбамоилпропил]карбамата (Промежуточное соединение 7) на трет-бутил-N-[(1S)-1-карбамоилпропил]карбамат (Промежуточное соединение 32).

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,65 мин; m/z 455 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 34

**(2S)-2-Амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипирозин-2-ил]бутанамид**

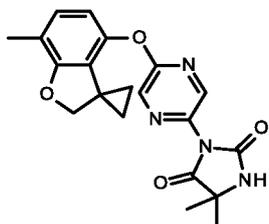


Указанное в заголовке соединение синтезировали по той же методике, которую использовали для синтеза Промежуточного соединения 13, с заменой *трет*-бутил-N-[(1R)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-карбамоил]пропил]карбамата (Промежуточное соединение 9) на *трет*-бутил-N-[(1S)-1-[[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]карбамоил]-пропил]карбамат (Промежуточное соединение 33).

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 1,98 мин; m/z 355 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 1, путь 1

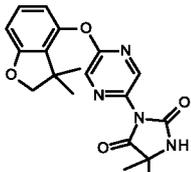
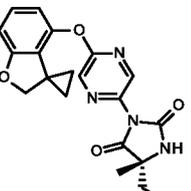
**5,5-Диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион**



К раствору 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пиразина (Промежуточное соединение 1; 30 мг; 0,069 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (1 мл) добавляли 5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (44,4 мг; 0,345 ммоль) и оксид меди(I) (5 мг; 0,035 ммоль). Колбу продували газообразным азотом и оставляли для перемешивания в течение ночи при 135°C. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и сначала промывали водным насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), а затем рассолом (20 мл). Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Затем остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии, используя смесь циклогексан:этилацетат от 80:20 до 40:60 в качестве элюента, с получением 5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона (17 мг) в виде белого твердого вещества.

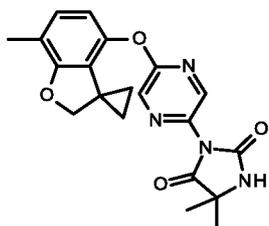
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d<sub>6</sub>): δ м.д. 8.72 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.42 (s, 6H), 1.07-1.14 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H).

Следующие соединения получали с использованием вышеуказанной методологии с заменой 2-бром-5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пиразина (Промежуточное соединение 1) на соответствующий бромпиразин и 5,5-диметилимидазолидин-2,4-диона на соответствующий гидантоин. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей) и/или обращенной хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая подходящая система растворителей).

Прим.	Структура	Название	Бромпиразин	Гидантоин	ЖХМС/ЯМР
2		3-[5-((3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси)-пиразин-2-ил]-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион	2-бром-5-((3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси)пиразин (промежуточное соединение 4)	5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,288 мин; m/z 369 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц; DMSO-d <sub>6</sub> ): δ м.д. 8.73 (bs, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.28 (s, 6H).
3		(5R)-5-этил-5-метил-3-((5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси)пиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион	2-бром-5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин (Промежуточное соединение 2)	(5R)-5-этил-5-метилимидазолидин-2,4-дион (Промежуточное соединение 17)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,228 мин; m/z 381 [M+H] <sup>+</sup> .

Пример 1, путь 2

**5,5-Диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион**

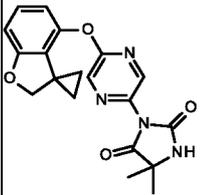
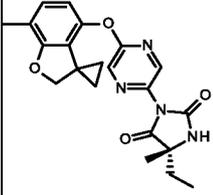
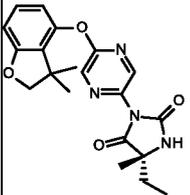


К раствору 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона (Промежуточное соединение 5; 20 мг; 0,083 ммоль) и 7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола (Промежуточное соединение 156 в WO2012076877; 22 мг; 0,125 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли карбонат калия (17,2 мг; 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 60°C, а затем в течение 3 часов при 80°C. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (BIOTAGE SYSTEM), используя SNAP 10g в качестве колонки и смесь Hexane/EtOAc от 80/20 до 20/80 в качестве элюента. Фракция все еще была загрязненной примесями, и ее очищали посредством обращенной хроматографии с использованием SNAP C-18 в качестве колонки и смеси H<sub>2</sub>O/ACN от 95/5 до 5/95 в качестве элюента с получением 5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона (9,4 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,224 мин; m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали с использованием вышеуказанной методологии с заменой 7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола на соответствующий фенол и с использованием 3-(5-хлорпиразин-2-ил)-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона (Промежуточное соединение 5) или с заменой его на соответствующее хлорпиразиновое промежуточное соединение. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей) и/или обращенной хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая подходящая система растворителей).

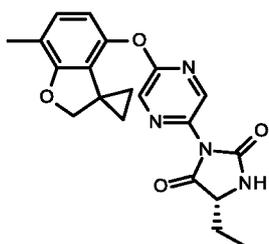
Прим.	Структура	Название	Фенол	Хлор-пиразиновое	ЖХМС/ЯМР

				промежуточное соединение	
4		5,5-диметил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион	спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ол (Промежуточное соединение 85 в WO 2012/076877)	3-(5-хлорпирозин-2-ил)-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (Промежуточное соединение 5)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,085 мин; m/z 367 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц; DMSO-d <sub>6</sub> ): δ м.д. 8.73 (bs, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 1.42 (s, 6H), 1.12-1.16 (m, 2H), 0.92-0.97 (m, 5H).
5		(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион	7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ол (Промежуточное соединение 156 в WO 2012/076877)	(5R)-3-(5-хлорпирозин-2-ил)-5-этил-5-метилимидазолидин-2,4-дион (Промежуточное соединение 6)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,361 мин; m/z 395 [M+H] <sup>+</sup> . <sup>1</sup> H-ЯМР (500 МГц; DMSO-d <sub>6</sub> ): δ м.д. 8.64 (bs, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.71-1.79 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.02-1.09 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 5H).
6		(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-пирозин-2-ил]-5-этил-5-метил-	3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ол (Промежуточное соединение 50 в WO 2012/076877)	(5R)-3-(5-хлорпирозин-2-ил)-5-этил-5-метилимидазолидин-2,4-дион (Промежуточ-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,008 мин; m/z 383 [M+H] <sup>+</sup> .

		имидазолидин-2,4-дион		ное соединение 6)	
7		5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-пиразин-2-ил]-имидазолидин-2,4-дион	3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ол (Промежуточное соединение 184 в WO 2012/076877)	3-(5-хлорпиразин-2-ил)-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион (Промежуточное соединение 5)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,025 мин; m/z 383 [M+H]+.
8		(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-пиразин-2-ил]-имидазолидин-2,4-дион	3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ол (Промежуточное соединение 184 в WO 2012/076877)	(5R)-3-(5-хлорпиразин-2-ил)-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-дион (Промежуточное соединение 6)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,111 мин; m/z 397 [M+H]+.

Пример 9 (путь 1)

**(5R)-5-Этил-3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион**



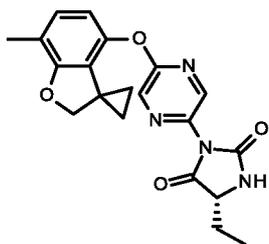
Смесь (2R)-2-амино-N-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]бутанамида (Промежуточное соединение 13; 13 мг; 0,037 ммоль) и N,N-диэтилэтанамина (11 мг; 0,11 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор бис(трихлорметил)карбоната (4,5 мг; 0,015 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при той же температуре. Добавляли дополнительное количество бис(трихлорметил)карбоната (1,5 мг) в дихлорметане (0,5 мл) и перемешивание продолжали в течение 30 минут. Смесь

оставляли для нагревания до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и органическую фазу промывали водным раствором 0,1 н. HCl (20 мл), а затем рассолом (20 мл). Фазы разделяли и органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки SNAP C-18, элюируя смесью вода:ацетонитрил от 90:10 до 0:100. Соответствующие фракции объединяли и упаривали досуха с получением (5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона (7,5 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,305 мин; m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>. Энантиомерная чистота была подтверждена как более 95% с использованием метода хирального контроля.

Пример 9 (путь 2)

**(5R)-5-Этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипирозин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион**

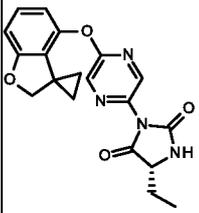
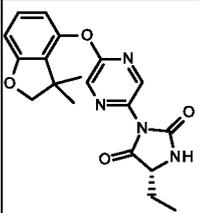


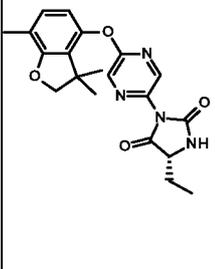
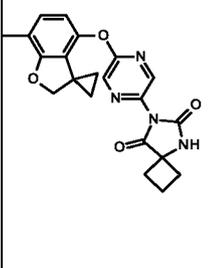
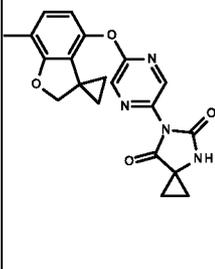
К раствору (2R)-2-амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипирозин-2-ил]бутанамида (Промежуточное соединение 13; 21 г; 59,26 ммоль) в этилацетате (500 мл) добавляли 1-1'-карбонилдиимидазол (10,57 г; 65,18 ммоль) в 5 порциях по 2 г каждая и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили льдом и добавляли 0,2 н. водный раствор HCl (250 мл). Две фазы разделяли и органический слой промывали 0,2 н. водным раствором HCl (250 мл) и рассолом (200 мл), затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Неочищенный продукт разделяли на 4 аликвоты по приблизительно 4,2 г каждая, и каждую аликвоту очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, используя SNAP (100G) в качестве колонки и смесь циклогексан/этилацетат от 80/20 до 20/80 в качестве элюента. Желаемые фракции из каждого опыта собирали, и растворитель выпаривали до получения сухого остатка. Полученное светло-желтое твердое вещество суспендировали в растворе циклогексан/этилацетат (1/1; 3 объема) (90 мл) и перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Затем смесь оставляли для охлаждения

до комнатной температуры и фильтровали под вакуумом. Влажный осадок промывали охлажденным на льду циклогексаном (15 мл), твердое вещество собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1']-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-имидазолидин-2,4-диона (13,6 г) в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц; DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  м.д. 8.69 (bs, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.26-4.30 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.77-1.86 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.07-1.12 (m, 2H), 0.90-0.99 (m, 5H).

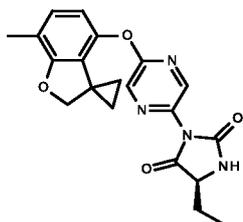
Следующие соединения получали с использованием вышеуказанной методологии (либо путь 1, либо путь 2) с заменой (2R)-2-амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]бутанамида (Промежуточное соединение 13) на соответствующий бутанамид. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей) и/или обращенной хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая подходящая система растворителей).

Прим.	Структура	Название	Бутанамид	ЖХМС/ЯМР
10		(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион	(2R)-2-амино-N-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил)бутанамид (Промежуточное соединение 14)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,081 мин; m/z 367 [M+H] <sup>+</sup> . Энантиомерная чистота подтверждена как более 95% с использованием метода хирального контроля. $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц; DMSO- $d_6$ ): $\delta$ м.д. 8.70 (bs, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.11 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.27-4.31 (m, 1H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.65-1.76 (m, 1H), 1.11-1.17 (m, 2H), 0.92-0.98 (m, 5H).
11		(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион	(2R)-2-амино-N-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]бутанамид	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,142 мин; m/z 369 [M+H] <sup>+</sup> .

		ил]-5-этил- имидазолидин-2,4- дион	ил]бутанамид (Промежуточное соединение 16)	
12		(5R)-5-этил-3-[5- [(3,3,7-триметил- 2H-бензофуран-4- ил)окси]пиразин-2- ил]-имидазолидин- 2,4-дион	(2R)-2-амино-N-[5- [(3,3,7-триметил- 2H-бензофуран-4- ил)-окси]пиразин- 2-ил]бутанамид (Промежуточное соединение 15)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,111 мин; m/z 383 [M+H]+.
13		7-[5-(7- метилспиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- ил)оксипиразин-2- ил]-5,7-дiazаспиро- [3.4]октан-6,8-дион	1-амино-N-[5-(7- метилспиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- ил)оксипиразин-2- ил]циклобутан- карбоксамид (Промежуточное соединение 20)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,309 мин; 393 m/z [M+H]+.
14		6-[5-(7- метилспиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- ил)оксипиразин-2- ил]-4,6- дiazаспиро[2.4]- гептан-5,7-дион	1-амино-N-[5-(7- метилспиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- ил)оксипиразин-2- ил]циклопропан- карбоксамид	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,236 мин; 379 m/z [M+H]+.

Пример 15

**(5S)-5-Этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион**



Указанное в заголовке соединение синтезировали в соответствии с методологией «пути 1», использованной для синтеза промежуточного соединения 9, с заменой (2R)-2-амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]бутанамида (промежуточное соединение 13) на (2S)-2-амино-N-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]бутанамид (Промежуточное соединение 34).

ЖХ/МС: QC\_3\_MIN: Rt 2,29 мин; m/z 381 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Биологические примеры

##### Биологический пример 1: измерение модуляции каналов Kv3.1, Kv3.2 и Kv3.3

Способность соединений по изобретению модулировать подтипы потенциалзависимых калиевых каналов Kv3.3/Kv3.2/Kv3.1 может быть определена с использованием следующего анализа. Аналогичные способы могут быть использованы для исследования способности соединений по изобретению модулировать другие подтипы каналов.

#### *Биология клетки*

Для оценки эффектов соединений в отношении каналов Kv3.3 человека (hKv3.3) создавали стабильную клеточную линию, экспрессирующую каналы Kv3.3 человека, путем трансфекции клеток яичника китайского хомячка (CHO)-K1 вектором pVasMige\_KCNC-3. Клетки культивировали в среде DMEM (среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко)/F12 (Gibco) с добавлением 10%-ной эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco), 1X заменимых аминокислот (Invitrogen) и 400 мкг/мл генетицина (G418). Клетки выращивали и поддерживали при 37°C в увлажненной среде, содержащей 5% CO<sub>2</sub> в воздухе.

Для оценки эффектов соединений в отношении каналов Kv3.2 человека (hKv3.2) создавали стабильную клеточную линию, экспрессирующую каналы Kv3.2 человека (hKv3.2), путем трансфекции клеток CHO-K1 вектором pCIN5-hKv3.2. Клетки культивировали в среде DMEM/F12 с добавлением 10%-ной эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco), 1X заменимых аминокислот (Invitrogen) и 500 мкг/мл гигромицина-B (Invitrogen). Клетки выращивали и поддерживали при 37°C в увлажненной среде, содержащей 5% CO<sub>2</sub> в воздухе.

Для оценки эффектов соединений в отношении каналов Kv3.1 человека (hKv3.1):

Клеточную линию эмбриональной почки человека (НЕК)-hKv3.1 генерировали путем трансфекции клеток НЕК-293 экспрессионным вектором с человеческим Kv3.1

(NM\_004976.4). Клетки культивировали в среде MEM с добавлением 10%-ного инактивированного нагреванием FBS, 2 mM L-глутамина, 1%-ного пенициллина-стрептомицина и 0,6 мг/мл генетицина (G418). Клетки HEK-hKv3.1b амплифицировали в колбе T175 см<sup>2</sup> при 37°C с 5% CO<sub>2</sub>, используя среду MEM для амплификации, содержащую селективный антибиотик G418 (0,6 мг/мл). Клетки отделяли каждые 3-4 суток, используя забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS) для двукратной промывки колбы, затем TrypLE для удаления клеток, и повторно высевали при плотности 2-4x10<sup>6</sup> клеток/колбу.

#### *Приготовление клеток для экспериментов IonWorks Quattro™*

В день эксперимента клетки извлекали из инкубатора, и культуральную среду удаляли. Клетки промывали 5 мл PBS Дульбекко (DPBS), не содержащего кальций и магний, и отделяли путем добавления 3 мл Versene (Invitrogen, Италия) с последующей кратковременной инкубацией при 37°C в течение 5 минут. Колбу встряхивали для разделения клеток и добавляли 10 мл DPBS, содержащего кальций и магний, с получением суспензии клеток. Затем эту суспензию клеток помещали в центрифужную пробирку на 15 мл и центрифугировали в течение 2 мин при 1200 об/мин. После центрифугирования супернатант удаляли, и клеточный осадок повторно суспендировали в 4 мл DPBS, содержащего кальций и магний, используя пипетку на 5 мл для разрушения осадка. Затем объем клеточной суспензии корректировали для получения концентрации клеток для анализа примерно 3 миллиона клеток на мл.

Все растворы, добавляемые к клеткам, предварительно нагревали до 37°C.

#### *Электрофизиология*

##### *Ionworks*

Эксперименты проводили при комнатной температуре с использованием электрофизиологической технологии на плоской матрице IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) с помощью PatchPlate™ PPC. Протоколы стимуляции и сбор данных осуществляли с помощью микрокомпьютера (Dell Pentium 4). Межэлектродное сопротивление плоских электродов (R<sub>p</sub>) определяли посредством подачи скачков разности потенциалов 10 мВ через каждую ячейку. Эти измерения выполняли перед добавлением клеток. После добавления клеток и создания изоляции проводили проверку изоляции посредством приложения скачка разности потенциалов от -80 мВ до -70 мВ в течение 160 мс. После этого добавляли раствор амфотерицина В к стороне электрода внутри ячейки для получения доступа к внутреннему содержимому клетки. Клетки

выдерживали при  $-70$  мВ. Вычитание утечки проводили во всех экспериментах посредством применения  $50$  мс гиперполяризующих ( $10$  мВ) опережающих импульсов, чтобы вызвать токи утечки, с последующим  $20$  мс периодом при потенциале покоя перед тестовыми импульсами.

Для hKv3.2 и hKv3.1 анализов, начиная от исходного потенциала  $-70$  мВ, первый тестовый импульс при  $-15$  мВ применяли в течение  $100$  мс, а после  $100$  мс при  $-70$  мВ применяли второй импульс при  $+40$  мВ в течение  $50$  мс. Затем клетки выдерживали в течение  $100$  мс при  $-100$  мВ и применяли еще один импульс от  $-70$  мВ до  $+40$  мВ (длительность  $50$  мс), с последующей фиксацией напряжения при  $-40$  мВ в течение  $200$  мс.

Для hKv3.3 анализов, начиная от исходного потенциала  $-70$  мВ, первый тестовый импульс при  $0$  мВ применяли в течение  $500$  мс, а затем после  $100$  мс при  $-70$  мВ применяли второй импульс до  $40$  мВ в течение  $200$  мс. Эти более длительные тестовые импульсы используют для изучения инактивации каналов hKv3.3. Протокол тестовых импульсов может быть осуществлен в отсутствие (до считывания) и в присутствии (после считывания) тестируемого соединения. Считывания до и после могут быть разделены добавлением соединения с последующей  $3$ -минутной инкубацией.

#### *Растворы и лекарственные средства*

Внутриклеточный раствор содержал следующее (в мМ): К-глюконат  $100$ , KCl  $54$ , MgCl<sub>2</sub>  $3,2$ , N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновую кислоту (HEPES)  $5$ , при значении pH, доведенном до  $7,3$  с помощью KOH. Раствор амфотерицина В готовили в виде исходного раствора  $50$  мг/мл в DMSO и разбавляли до конечной рабочей концентрации  $0,1$  мг/мл во внутриклеточном растворе. Внешний раствор представлял собой забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS) и содержал следующее (в мМ): CaCl<sub>2</sub>  $0,90$ , KCl  $2,67$ , KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>  $1,47$ , MgCl $\cdot$ 6H<sub>2</sub>O  $0,493$ , NaCl  $136,9$ , Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>  $8,06$ , с pH  $7,4$ .

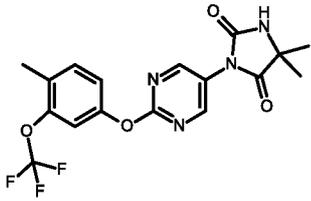
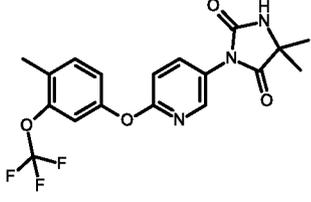
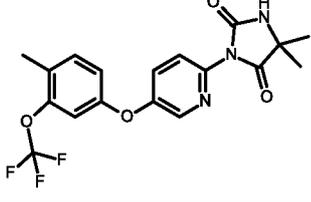
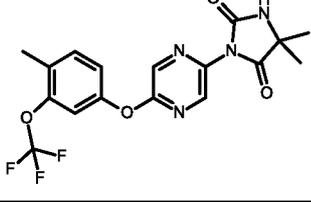
Соединения, используемые в изобретении (или референсные соединения, такие как N-циклогексил-N-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-N'-фенилмочевина), растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) при исходной концентрации  $10$  мМ. Эти растворы дополнительно разбавляли DMSO с использованием Biomek FX (Beckman Coulter) в планшете на  $384$  соединения. Каждое разведение ( $1$  мкл) переносили в другой планшет для соединений и добавляли внешний раствор, содержащий  $0,05\%$  плюроновой кислоты ( $66$  мкл). Добавляли  $3,5$  мкл из каждого планшета, содержащего соединение по изобретению, и инкубировали с клетками во время эксперимента

IonWorks Quattro™. Конечное разведение для анализа составило 200, а конечные концентрации соединений находились в диапазоне от 50 мкМ до 50 нМ.

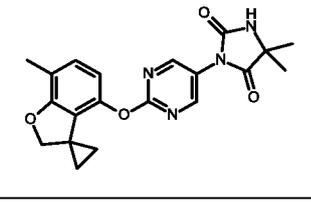
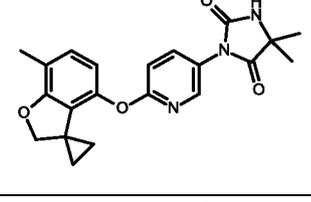
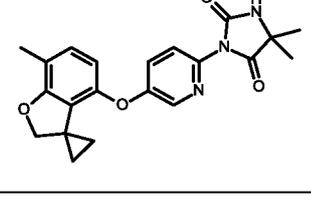
#### *Анализ данных*

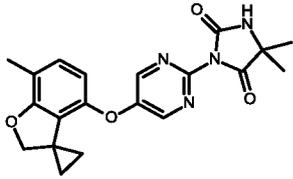
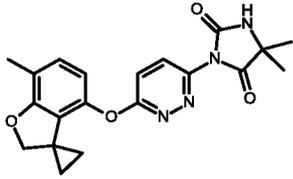
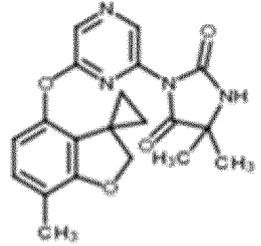
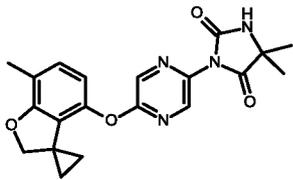
Показания приборов анализировали и собирали, используя как сопротивление изоляции (более 20 МОм), так и максимальную амплитуду тока (более 500 пА при скачке разности потенциалов 40 мВ) в отсутствии соединения, чтобы исключить неподходящие клетки из дальнейшего анализа. Для анализов hKv3.2 и hKv3.1, парные сравнения значений вызванных токов перед добавлением лекарственного средства и после добавления лекарственного средства, измеренные для потенциала -15 мВ, использовали для определения эффекта положительной модуляции для каждого соединения. Опосредованные каналами Kv3 внешние токи определяли путем измерения средней амплитуды тока в течение заключительных 10 мс импульса напряжения -15 мВ минус средний базовый ток при -70 мВ в течение периода 10 мс сразу перед стадией -15 мВ. Эти токи каналов Kv3 после добавления тестируемого соединения затем сравнивали с токами, зарегистрированными до добавления соединения. Данные нормализовали по максимальному эффекту референсного соединения (50 мкМ *N*-циклогексил-*N*-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-*N*'-фенилмочевины) и по эффекту контрольного носителя (0,5% DMSO). Эти нормализованные данные анализировали с использованием программного обеспечения ActivityBase или Excel. Концентрацию соединения, требуемую для увеличения токов на 50% от максимального увеличения, вызываемого референсным соединением ( $EC_{50}$ ), определяли путем аппроксимации данных зависимости ответа от концентрации с использованием четырехпараметрической логистической функции в ActivityBase. Для анализов hKv3.3, парные сравнения вызванных токов в интервале до добавления лекарственного средства и после добавления лекарственного средства измеряли для шага 0 мВ, учитывая пиковый ток и затухание (инактивацию) тока в течение длительности тестового импульса 0 мВ (500 мс).

*N*-Циклогексил-*N*-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-*N*'-фенилмочевину получили от ASINEX (регистрационный номер: 552311-06-5).

Прим.	Соединение	Кv3.1 pEC50	Кv3.1 максR%	Ссылка/ЖХМС
RE1		4,78	105	Пример 57 WO2011/069951
RE2		5,25	118	Пример 45 WO2011/069951
RE3		4,89	79	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,376 мин; m/z 396 [M+H]+.
RE4		<4,3	24	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,346 мин; m/z 397 [M+H]+.

Как показано в тестировании RE1-RE4, включение пиразинового кольца может отрицательно влиять на значения pEC50 и максR модуляторов Kv3.1.

Прим.	Соединение	Кv3.1 pEC50	Кv3.1 максR%	Ссылка/ЖХМС
RE5		5,14	158	Пример 58 WO2012/076877
RE6		5,58	144	Пример 70 WO2012/076877
RE7		5,56	130	Пример 3 WO2017/103604

Прим.	Соединение	Кv3.1 pEC50	Кv3.1 максR%	Ссылка/ЖХМС
RE8		4,98	42	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,224 мин; m/z 381 [M+H] <sup>+</sup> .
RE9		<4,3	16	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,043 мин; m/z 381 [M+H] <sup>+</sup> .
RE10		<4,3	22	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,29 мин; m/z 381 [M+H] <sup>+</sup> .
1 <sup>+</sup>		5,47	164	Пример 1

<sup>+</sup> n=10. Для n=18, pEC50 составило 5,56 и максR% составило 152

Как показано в тестировании RE5-RE9 по сравнению с Примером 1, включение пара-пиразинового кольца в Примере 1 неожиданно приводит к высокому значению pEC50 и высокому значению максR в анализе Кv3.1. RE10 показывает, что мета-пиразиновое центральное кольцо значительно снижает значение pEC50 и значение максR по сравнению с пара-пиразином Примера 1.

Пример	Кv3.1 pEC50	Кv3.1 максR%
1 <sup>+</sup>	5,47	164
2	4,68	149
3	5,15	205
4	5,17	170
5	5,69	149

Пример	Кv3.1 pEC50	Кv3.1 максR%
8	5,29	119
9 <sup>*</sup>	5,88	172
10 <sup>s</sup>	5,45	153
11	4,89	165
12	5,56	118

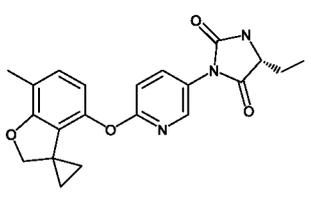
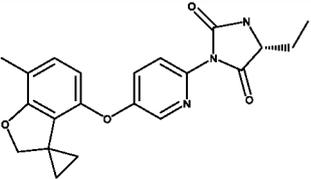
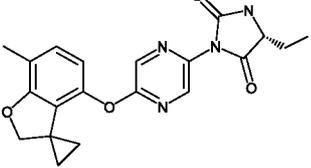
6	4,75	165
7	5,12	134

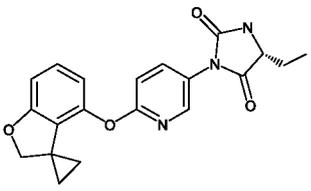
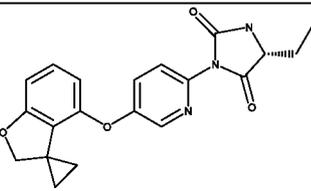
13	5,09	165
14	5,51	145
15	5,10	136

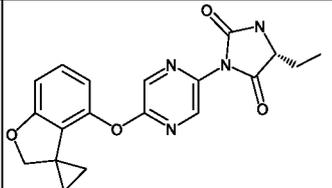
<sup>+</sup>  $n=10$ . Для  $n=18$ , pEC50 составило 5,56 и максR% составило 152

<sup>\*</sup>  $n=4$ . Для  $n=22$ , pEC50 составило 5,90 и максR% составило 146

<sup>s</sup>  $n=2$ . Для  $n=26$ , pEC50 составило 5,63 и максR% составило 147

Прим.	Соединение	Кv3.1 pEC50	Кv3.1 максR%	Ссылка/ЖХМС
RE11		6,1	152	Пример 62 WO2012/076877
RE12		5,6	149	Пример 4 WO2017/102604
9		5,90	146	Пример 9

Прим.	Соединение	Кv3.1 pEC50	Кv3.1 максR%	Ссылка/ЖХМС
RE13		6,1	149	Пример 15 WO2012/076877
RE14		5,2	150	Пример 6 WO2017/102604

10		5,63	147	Пример 10
----	---	------	-----	-----------

Все протестированные примеры соединений формулы (I) показаны выше и демонстрируют хорошие свойства в анализе Kv3.1, выраженные в pEC50 и максR. Предыдущие раскрытия данных Kv3.1 для соединений сравнения могут незначительно отличаться из-за меньшего количества измерений.

Вторичный анализ данных описанных hKv3.1, hKv3.2 и hKv3.3 анализов может быть использован для исследования эффектов соединений в отношении скорости нарастания тока от начала деполяризующих импульсов напряжения. Величина эффекта соединения может быть определена из постоянной времени ( $\tau_{act}$ ), полученной из нелинейной аппроксимации с использованием приведенного ниже уравнения нарастания токов Kv3.1, Kv3.2 и Kv3.3 после начала деполяризующего импульса напряжения -15 мВ.

$$Y = (Y_0 - Y_{max}) * \exp(-K * X) + Y_{max},$$

где:

$Y_0$  представляет собой значение тока в начале деполяризующего импульса напряжения;

$Y_{max}$  представляет собой значение тока при достижении плато;

$K$  представляет собой константу скорости, и

$\tau_{act}$  представляет собой постоянную времени активации, которая является величиной, обратной  $K$ .

Аналогичным образом, можно исследовать эффект соединений в отношении времени затухания токов Kv3.1, Kv3.2 или Kv3.3 при закрытии каналов в конце деполяризующих импульсов напряжения -15 мВ. В этом последнем случае величина эффекта соединения в отношении закрытия канала может быть определена из постоянной времени ( $\tau_{deact}$ ) нелинейной аппроксимации затухания тока («следовой ток») сразу по окончании деполяризующего импульса напряжения.

Каналы Kv3.1, Kv3.2 и Kv3.3 должны активироваться и дезактивироваться очень быстро, чтобы дать возможность нейронам возбуждать потенциалы действия с высокой частотой (Rudy *et al.*, 2001). Замедление активации будет, по-видимому, задерживать

наступление реполяризации потенциала действия; замедление дезактивации может привести к гиперполяризующим токам, что снижает возбудимость нейрона и задерживает время до того, как нейрон сможет возбудить дополнительный потенциал действия. Вместе эти два замедляющих эффекта в отношении активации и дезактивации каналов скорее всего приведут к снижению, а не к облегчению способности нейронов возбуждаться при высоких частотах. Таким образом, соединения, которые обладают таким замедляющим эффектом в отношении каналов Kv3.1 и/или Kv3.2 и/или Kv3.3, будут эффективно вести себя как отрицательные модуляторы каналов, приводя к замедлению возбуждения нейронов. Этот последний эффект был продемонстрирован для некоторых соединений, раскрытых в WO2011/069951, где заметное увеличение  $\tau_{act}$  можно наблюдать из записей, снятых с «быстровозбуждающихся» интернейронов в коре головного мозга крысы с использованием электрофизиологических методов *in vitro*. Добавление соответствующих соединений снижает способность нейронов возбуждаться в ответ на серии деполяризующих импульсов при 300 Гц.

Следовательно, хотя некоторые соединения могут быть идентифицированы действующими как положительные модуляторы в анализе рекомбинантных клеток, те соединения, которые заметно увеличивают значение  $\tau_{act}$ , могут снижать способность нейронов в нативных тканях возбуждаться при высокой частоте.

#### Биологический Пример 2: Определение связывания в крови и ткани мозга

##### *Материалы и методы*

Цельную кровь крыс линии Спрег-Доули (Sprague Dawley), собранную на неделе эксперимента с использованием КЗ-EDТА в качестве антикоагулянта, разбавляли изотоническим фосфатным буфером 1:1 (об./об.). Цельный мозг крыс линии Спрег-Доули, хранящийся в замороженном виде при  $-20^{\circ}\text{C}$ , размораживали и гомогенизировали в искусственной спинномозговой жидкости (CSF) 1:2 (масс./об.).

Соответствующее количество тестируемого соединения растворяли в DMSO с получением 10 миллимолярного раствора. Затем готовили дополнительные разведения для получения рабочего раствора 166,7 микромоль, используя 50% ацетонитрил в воде MilliQ. Этот рабочий раствор использовали для добавления в образец крови для получения конечной концентрации 0,5 микромоль в цельной крови. Подобным образом, этот рабочий раствор использовали для добавления в образцы головного мозга, чтобы получить конечную концентрацию 5 микромоль в цельном мозге. Из этих препаратов

крови и головного мозга сразу же извлекали контрольные образцы ( $n=3$ ), которые использовали для расчета изначального восстановления тестируемых образцов.

150 мкл буфера, не содержащего соединений (изотонический фосфатный буфер для крови или буфер искусственной спинномозговой жидкости для мозга), распределяли в одну половину лунки, а 150 мкл подготовленного образца (кровь или мозг) загружали в другую половину лунки, где эти две половинки разделены полупроницаемой мембраной. После периода уравнивания в течение 5 часов при  $37^{\circ}\text{C}$ , 50 мкл диализованного образца (кровь или мозг) добавляли к 50 мкл соответствующего буфера, не содержащего соединений, и, наоборот, для буфера, так что объем буфера для образца (кровь или мозг) остается прежним. Затем образцы экстрагировали путем осаждения белка с помощью 300 мкл ацетонитрила, содержащего ролипрам (контроль для режима положительной ионизации) или диклофенак (контроль для режима отрицательной ионизации) в качестве внутренних стандартов, и центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об/мин. Супернатанты собирали (100 мкл), разбавляли 27% AcN в воде MilliQ (200 мкл) и затем вводили в систему ВЭЖХ-МС/МС или УЭЖХ-МС/МС для определения концентрации присутствующего тестируемого соединения.

#### *Анализ*

Связывание в крови и ткани мозга затем определяли по следующим формулам:

$$A_{fu} = \text{Буфер/Кровь или } A_{fu} = \text{CSF/Мозг,}$$

где  $A_{fu}$  представляет собой кажущуюся несвязанную фракцию; Буфер представляет собой соотношение аналит/внутренний стандарт, определенное в буферном компартменте; Кровь представляет собой соотношение аналит/внутренний стандарт, определенное в компартменте крови; Мозг представляет собой соотношение аналит/внутренний стандарт, определенное в компартменте мозга.

$$f_{ucr} = \frac{1/D}{[(1/A_{fu} - 1) + 1/D]},$$

где:  $f_{ucr}$  представляет собой скорректированную несвязанную фракцию;  $D$  представляет собой коэффициент разведения образца ( $D=2$  для крови и  $D=3$  для мозга).

Затем:

$$\% \text{ Связывания} = (1 - f_{ucr}) \times 100$$

$$\% \text{ Несвязанного} = 100 - \% \text{ связанного}$$

*Определение соотношения Мозг/Кровь ( $K_{bb}$ )*

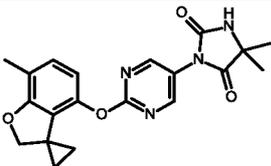
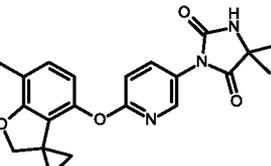
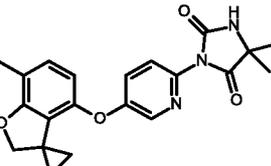
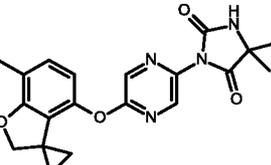
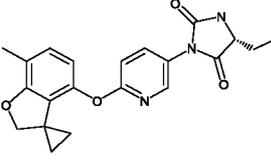
Для соединений, свободно проникающих через гематоэнцефалический барьер (BBB), несвязанные концентрации в крови и головном мозге будут эквивалентны в условиях распределения в равновесном состоянии. Следовательно, значение  $K_{bb}$  может быть рассчитано как:

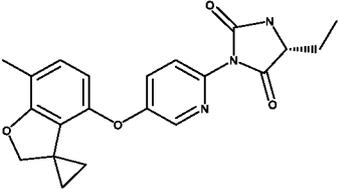
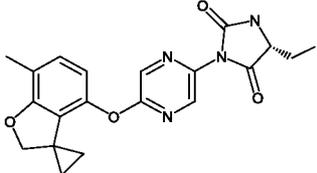
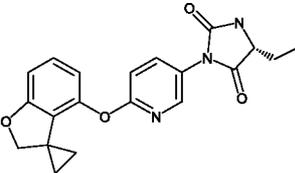
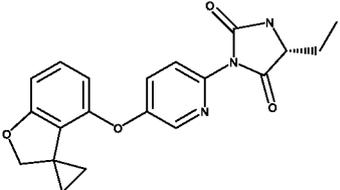
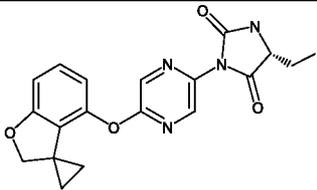
$$F_u(\text{кровь})/F_u(\text{мозг}),$$

которое, как ожидается, будет эквивалентно соотношению концентраций в мозге и крови ( $C_t(\text{мозг})/C_t(\text{кровь})$ ), если не задействованы переносчики эффлюксного насоса.

#### Результаты

Соединения по Примерам 1, 9 и 10, а также некоторые соединения сравнения тестировали по вышеописанной методологии для определения несвязанной фракции в головном мозге. Результаты были следующими:

Пример	Соединение	Несвязанная фракция в головном мозге (%)
RE5		5,1
RE6		2,8
RE7		2,3*
1		4,3
RE11		2,1

Пример	Соединение	Несвязанная фракция в головном мозге (%)
RE12		1,9
9		3,0
RE13		6,2
RE14		5,8
10		8,7

\* Супернатант, разбавленный 18% AcN в воде

Пиразиновые соединения по изобретению продемонстрировали повышенную несвязанную фракцию в головном мозге по сравнению с пиридиновыми соединениями сравнения.

### Биологический пример 3: определение фармакокинетических параметров *in vivo*

#### Материалы и методы

Взрослым самцам крыс (Charles River, Италия) перорально вводили тестируемое соединение в дозе 1 мг/кг (5 мл/кг, в 5% об./об. DMSO, 0,5% масс./об. НРМС в воде) и внутривенно в дозе 0,5 мг/кг (2 мл/кг в 5% об./об. DMSO, 40% масс./об. PEG400 в физиологическом растворе). После перорального введения образцы крови собирали под глубокой анестезией изофлуораном из воротной вены и сердца каждой крысы (по 1 крысе на момент времени). После внутривенного введения у каждой крысы брали

серийные образцы крови из латеральной хвостовой вены. Еще одна группа крыс (n=1 на каждое тестируемое соединение) получала однократное внутривенное введение ингибитора транспорта Pgp элакридара (3 мг/кг) незадолго до перорального введения тестируемого соединения в дозе 1 мг/кг, как указано выше. Образцы крови и головного мозга собирали через 0,5 часа после введения дозы для этих животных. Во всех случаях образцы крови собирали в пробирки с EDTA калия.

Образцы крови и головного мозга могут быть проанализированы на концентрацию тестируемого соединения с использованием способа, основанного на осаждении белка ацетонитрилом с последующим анализом ВЭЖХ/МС-МС с помощью оптимизированного аналитического метода.

#### *Анализ*

Концентрации тестируемого соединения в крови (выраженные в нг/мл) и головном мозге (выраженные в нг/г) в различные моменты времени после перорального или внутривенного введения анализировали с использованием некомпартментной фармакокинетической модели с использованием WinNonLin Professional версии 4.1. Получали следующие параметры:

Внутривенное дозирование: максимальная концентрация с течением времени (C<sub>макс</sub>), интегрированная концентрация с течением времени (AUC), клиренс (Cl<sub>b</sub>), объем распределения (V<sub>ss</sub>) и период полувыведения (t<sub>1/2</sub>).

Пероральное дозирование: C<sub>макс</sub>, время достижения максимальной концентрации (T<sub>макс</sub>), AUC, биодоступность (F%), абсорбированная фракция (F<sub>a</sub>%), соотношение кровь-мозг (AUC ВВ) и кратное изменение AUC ВВ в присутствии элакридара.

Соединения по изобретению, как можно ожидать, демонстрируют хорошую доступность в ткани мозга.

Биологический пример 4: исследование метаболической стабильности в гепатоцитах человека *in vitro*

#### Методология

Задача данного исследования состояла в определении метаболической стабильности криоконсервированных гепатоцитов людей обоего пола. Тестостерон и 7-гидроксикумарин использовали в качестве положительных контролей фазы I и фазы II метаболизма, соответственно.

Среду для инкубации готовили путем комбинирования среды Уильяма Е, 1 М буфера HEPES и 200 мМ L-глутамин в следующих пропорциях: 88%, 10% и 2%, соответственно (440 мл, 50 мл и 10 мл, соответственно). Полученную среду барботировали карбогеном (5% CO<sub>2</sub>, 95% O<sub>2</sub>) в течение 30 минут перед использованием. Кривоконсервированные гепатоциты размораживали и суспендировали в инкубационной среде, предварительно нагретой до 37°C. Клетки центрифугировали, ресуспендировали в среде и подсчитывали с помощью гемоцитометра (камера Бюркера). Жизнеспособность клеток измеряли с использованием теста исключения трипанового синего.

Тестируемые соединения отдельно растворяли в DMF с получением 50 мМ исходных растворов, которые затем разбавляли в смеси вода/ацетонитрил 50/50 (об./об.) с получением соответствующих 50 мкМ рабочих растворов. Тестостерон и 7-гидроксикумарин растворяли в DMF для получения 50 мМ раствора тестостерона и 5 мМ раствора 7-гидроксикумарина. Затем эти растворы разбавляли в инкубационной среде, чтобы получить 1 мМ рабочий раствор тестостерона и 500 мкМ рабочий раствор 7-гидроксикумарина.

10 мкл каждого рабочего раствора, то есть 50 мкМ тестируемого соединения, 1 мМ тестостерона и 500 мкМ 7-гидроксикумарина, добавляли к 990 мкл клеточных суспензий, содержащих  $0,5 \times 10^6$  клеток, для получения конечных концентраций 0,5 мкМ, 10 мкМ и 5 мкМ, соответственно. Концентрация органического растворителя при каждой инкубации была постоянной и составляла менее 1% (об./об.).

Тестируемые соединения отдельно инкубировали при концентрации 0,5 мкМ в течение 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150 и 180 минут (12 временных точек) с кривоконсервированными гепатоцитами людей обоего пола при 37°C в 24-луночном планшете. В каждый момент времени роботизированный процессор аспирировал 50 мкл инкубационной смеси из каждой лунки и распределял ее в охлажденный 96-луночный планшет, содержащий 100 мкл ацетонитрила со 150 нг/мл соответствующего внутреннего стандарта для остановки реакции. Затем добавляли аликвоту воды (120 мкл) для уравнивания содержания органического растворителя на уровне 37%. Образцы центрифугировали (примерно 3500 g в течение 10 минут) перед анализом ЖХМС/МС.

Положительные контроли, тестостерон и 7-гидроксикумарин, инкубировали отдельно (n=1) при 10 и 5 мкМ, соответственно, в течение 0, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90,

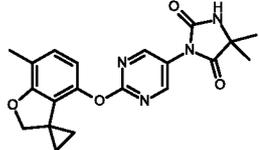
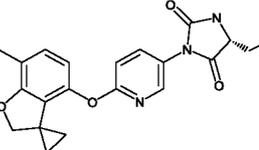
120, 150 и 180 мин (12 временных точек) с криоконсервированными гепатоцитами людей обоего пола при тех же условиях, которые указаны выше для тестируемых образцов, для демонстрации фазы I и фазы II метаболизма в системах гепатоцитов. В каждый момент времени роботизированный процессор аспирировал 50 мкл инкубационной смеси из каждой лунки и распределял ее в охлажденный 96-луночный планшет, содержащий 100 мкл ацетонитрила с рольпрамом в качестве внутреннего стандарта для остановки реакции. Затем добавляли аликвоту воды (120 мкл) для уравнивания содержания органического растворителя на уровне 37%. Образцы центрифугировали (примерно 3500 g в течение 10 минут) перед анализом ЖХМС/МС.

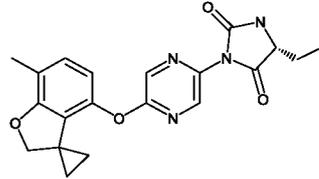
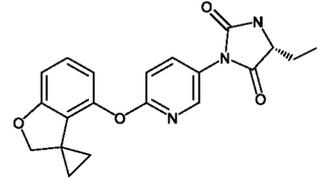
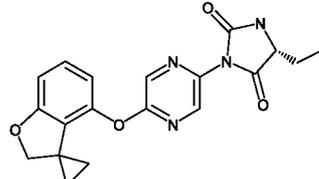
Метаболическую стабильность рассчитывали по соотношению площадей пиков оставшегося тестируемого соединения и внутреннего стандарта в зависимости от времени.

Внутренний клиренс ( $CL_{int}$ ) определяли по константе скорости элиминации первого порядка  $k$  ( $\text{мин}^{-1}$ ) (полученной с помощью GraphPad путем построения натурального логарифма отношения площади пика оставшегося тестируемого образца и внутреннего стандарта в зависимости от времени), используя фактический объем инкубации  $V$  (мл), количество гепатоцитов в инкубации  $M$  (млн клеток) и число гепатоцеллюлярности на г печени  $Hn$  (120 для человека).

$$CL_{int} = k * \frac{V}{M} * \frac{Hn \times 10^6 \text{ клеток}}{\text{г печени}}$$

Значения  $CL_{int}$  выражали в мл/мин/г печени.

Пример	Соединение	Константа скорости $k$ ( $\text{мин}^{-1}$ )	<i>In vitro</i> $CL_{int}$ (мл/мин/г печени)
RE5		0,002	0,31
RE11		0,02	3,58

Пример	Соединение	Константа скорости k (мин <sup>-1</sup> )	<i>In vitro</i> Cl <sub>int</sub> (мл/мин/г печени)
9		0,004	1,03
RE13		0,009	2,16
10		0,003	0,70

Соединения по Примерам 9 и 10 демонстрируют низкий клиренс по сравнению с пиридиновыми соединениями сравнения RE11 и RE13.

#### Биологический пример 5: тест Эймса

##### Методология

Задача этого исследования *in vitro* состояла в оценке потенциала тестируемых образцов для индукции генных мутаций *in vitro* в бактериальных штаммах *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA1537, TA98 и TA100) и *Escherichia coli* WP2 *uvrA* (pKM101); методология тестирования была основана на установленных способах тестирования бактериальной мутагенности, и анализы проводили в присутствии и в отсутствие экзогенной системы окислительного метаболизма млекопитающих (смесь S9).

Исследование было разработано в соответствии с национальными и международными рекомендациями, чтобы выполнить требования регулирующих органов по тестированию токсичности новых лекарств. Дизайн исследования соответствует следующим руководящим принципам тестирования:

- Руководство ICH M3(R2) по планированию доклинических исследований безопасности с целью проведения массовых исследований и регистрации фармацевтических препаратов (CPMP/ICH/286/95, июнь 2009 г.).

• Руководство ICH Topic S2 (R1) по тестированию генотоксичности и интерпретации данных для фармацевтических препаратов, предназначенных для использования человеком. Июнь 2012 г.

### Штаммы бактерий

Использовали следующие штаммы бактерий:

<b>Род</b>	<b>Штамм</b>	<b>Генотип</b>
<i>S. typhimurium</i>	TA1535	hisG46 rfa Δ <i>uvrB</i>
<i>S. typhimurium</i>	TA1537	hisC3076 rfa Δ <i>uvrB</i>
<i>S. typhimurium</i>	TA98	hisD3052 rfa Δ <i>uvrB</i> (pKM101)
<i>S. typhimurium</i>	TA100	hisG46 rfa Δ <i>uvrB</i> (pKM101)
<i>E. coli</i>	WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)	TrpE Ochre <i>uvrA</i> (pKM101)
<b>Источник</b>	Molecular Toxicology Incorporated, Бун, Северная Каролина, США (MolTox™)	
<b>Фаза роста</b>	Поздняя логарифмическая фаза	

Штаммы TA1535, TA100 и WP2 *uvrA* pKM101 обнаруживают точечные мутации. Штаммы TA1537 и TA98 обнаруживают мутации сдвига рамки считывания.

Инокуляты бактерий использовали для приготовления свежих культур в 10 мл питательного бульона (NB2, содержащий ампициллин, для содержащих плазмиду pKM101 штаммов *S. typhimurium*, штаммы TA98 и TA100, и *E. coli* WP2 *uvrA* (pKM101) для поддержания числа копий плазмиды). Бактерии культивировали в течение 10-12 часов во встряхивающем инкубаторе при 37±2°C с получением 1-2×10<sup>9</sup> клеток/мл.

Бактериальную суспензию добавляли в верхний слой агары (содержащий следовые количества аминокислот, необходимых для ауксотрофии) в объеме 100 мкл.

### Система окислительного метаболизма млекопитающих

Индукцированную фенобарбиталом/5,6-бензофлавоном постмитохондриальную фракцию печени крысы (S9) от Molecular Toxicology Incorporated, США (MolTox™) использовали в качестве экзогенной системы окислительного метаболизма. Партии

фракции S9, хранящиеся в виде замороженных аликвот при температуре приблизительно  $-80^{\circ}\text{C}$ , размораживали непосредственно перед использованием. Смесь S9 готовили посредством добавления S9 (10% об./об.) к системе, генерирующей NADPH, которая включала NADP (3,15 мг/мл), глюкозо-6-фосфат (1,5 мг/мл) и 2% об./об. физиологического раствора, содержащего  $\text{MgCl}_2$  (81,3 мг/мл) и KCl (123 мг/мл) в фосфатном буфере с pH 7,4. Для обработки в присутствии смеси S9 использовали смесь S9 в конечном объеме 500 мкл/чашку. Для обработки в отсутствие смеси S9 вместо смеси S9 добавляли эквивалентный объем стерильного фосфатного буфера с pH 7,4.

#### Препараты положительного контроля

Использовали следующие положительные контроли (поставляемые MolTox™ через Trinova Biochem GmbH, Гиссен, Германия и Sigma Aldrich, Милан, Италия), и они были приготовлены следующим образом:

<b>Бактериальный штамм</b>	<b>Положительный контроль</b>	<b>Концентрация (мкг/планшет)</b>	<b>Носитель (растворитель)</b>	<b>Смесь S9</b>
TA98	2-Нитрофлуорен (2NF)	2	Диметилсульфоксид (DMSO)	Нет
TA1535, TA100	Азид натрия (NaN <sub>3</sub> )	2	H <sub>2</sub> O	Нет
TA1537	ICR-191	1	DMSO	Нет
WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)	4-Нитрохинолин-1-оксид (4NQO)	1	DMSO	Нет
TA98	Бенз[а]пирен (B[a]P)	1,25	DMSO	Да
TA1535, TA1537, TA100, WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)	2-Аминоантрацен (2AAN)	5	DMSO	Да

Положительные контроли готовили из замороженных (приблизительно  $-20^{\circ}\text{C}$ ) исходных растворов и хранили при температуре окружающей среды во время использования.

#### Тестируемые образцы

Тест состоял из чашек в 4 повторностях для контролей с носителем (DMSO) и чашек в 2 повторностях для тестируемого образца и положительных контролей,

обработанных в отсутствие и в присутствии смеси S9. Был протестирован диапазон концентраций тестируемого образца, начиная с 5 мкг/чашку до 5000 мкг/чашку, следующим образом:

Род	Штамм	Концентрации тестируемого образца (мкг/чашка)	Смесь S9
<i>S. typhimurium</i>	TA1535, TA1537, TA98 и TA100	5, 15, 50, 150, 500, 1500 и 5000	Нет
<i>E. coli</i>	WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)		
<i>S. typhimurium</i>	TA1535, TA1537, TA98 и TA100		Да
<i>E. coli</i>	WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)		

Препараты носителя, тестируемого образца и положительного контроля добавляли в чашки в объеме 100 мкл/чашку.

#### Обработка чашек и инкубация

В агар верхнего слоя добавляли следовые количества гистидина и биотина или триптофана, разделяли на аликвоты (2 мл/чашку) и поддерживали при  $46 \pm 2^\circ\text{C}$ . Соответствующую бактериальную суспензию добавляли к 2 мл агара верхнего слоя с последующим добавлением тестируемого образца или растворов носителя/положительного контроля и стерильного фосфатного буфера с pH 7,4 или смеси S9. Эту смесь после окончательной обработки выливали на чашки с минимальным агаром (чашки со средой Фогеля-Боннера) и инкубировали в темноте в течение приблизительно 64 часов при  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ .

#### Подсчет колоний и анализ чашек

В конце периода инкубации чашки оценивали (путем визуального осмотра) на преципитацию тестируемого образца. В чашках с помощью электронных средств оценивали образование колоний бактерий с использованием счетчика колоний ProtoCOL3 Synbiosis. Там, где происходила преципитация испытуемого образца, подсчет бактериальных колоний для каждого штамма выполняли вручную и останавливали при самой низкой концентрации обработки, что не препятствовало ручному подсчету.

За подсчетом колоний следовала проверка чашек на наличие признаков токсичности (то есть снижение роста/уменьшение фонового газона, наличие точечных

колоний с булавочную головку/псевдоревертантных колоний и/или уменьшение количества колоний).

Если данные для любой концентрации обработки показывают ответ не менее чем в 2 раза выше значения параллельного контроля носителя для TA98, TA100 и WP2 uvrA (pKM101) или не менее чем в 3 раза выше значения параллельного контроля носителя для TA1535 и TA1537 в сочетании с дозозависимым ответом, результат следует считать положительным. Результаты, которые лишь частично удовлетворяют этим критериям, или когда данные для любого штамма показывают дозозависимый ответ, но не превышают 2-х или 3-кратного порога, как подробно описано, считаются сомнительными.

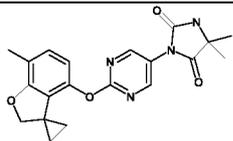
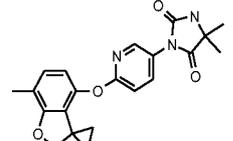
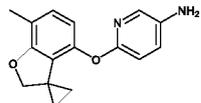
Использовали следующие критерии приемлемости:

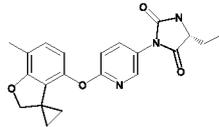
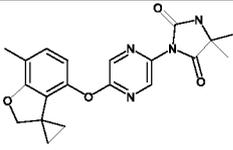
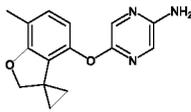
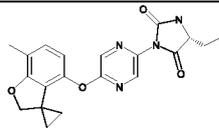
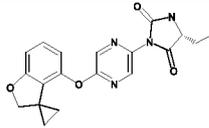
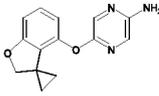
1. Самая высокая тестируемая концентрация должна составлять 5000 мкг/чашку или ограничиваться растворимостью тестируемого образца в носителе.

2. Если растворимость тестируемого образца является ограничивающим фактором, максимальная концентрация, выбранная для подсчета колоний в чашках, будет наименьшей концентрацией, при которой наблюдается преципитация тестируемого образца на обрабатываемых чашках в конце периода инкубации, и которая не мешает подсчету.

Если токсичность является ограничивающим фактором, максимальная концентрация, определяемая для мутации гена, будет самой низкой концентрацией, при которой во время подсчета колоний на чашках наблюдаются признаки значительной бактериальной токсичности.

#### Результаты

Пример	Соединение	Результат теста Эймса	Анилин	Результат теста Эймса
RE5		Немутагенный	Не тестировали	Не тестировали
RE6		Немутагенный		Мутагенный для TA1535 в присутствии

Пример	Соединение	Результат теста Эймса	Анилин	Результат теста Эймса
RE11		Немутагенный		метаболической активации при 150 мкг/чашку
1		Немутагенный		Немутагенный
9		Немутагенный		
10		Немутагенный		Немутагенный

Оказалось, что анилин, ассоциированный с RE6/RE11, который, как было показано, разлагается при определенных условиях, является мутагенным. Это открытие представляет риск для будущей разработки RE6/RE11, а также для соединений, которые могут продуцировать родственные анилины (например, (5R)-5-этил-3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)имидазолидин-2,4-дион, то есть RE13). Соединения, которые можно отличить на основе ассоциированных с ними анилинов, являются предпочтительными.

Анилины для соединений по Примерам 1, 9 и 10 не являются мутагенными, что, как можно ожидать, применимо и для других соединений по изобретению, которые могут продуцировать родственные анилины.

#### Дополнительные животные модели

В патентных заявках WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/083994, WO2013/175215 и WO2013/182851 (все включены в качестве ссылки с целью иллюстрации потенциальной применимости соединений и предоставления животных моделей для тестирования соединений) продемонстрирована активность соединений, которые являются модуляторами Kv3.1 и Kv3.2, на животных моделях судорог, гиперактивности, расстройств сна, психоза, нарушений слуха и биполярных расстройств.

В патентной заявке WO2013/175211 (включенной в качестве ссылки с целью иллюстрации потенциальной применимости соединений и предоставления животных моделей для тестирования соединений) продемонстрирована эффективность соединения, которое является модулятором Kv3.1 и Kv3.2, в модели острой потери слуха, вызванной шумом, у шиншиллы, а также оценена эффективность соединения в модели дефицита центральной слуховой обработки и в модели шума в ушах.

Glait et al 2018, Anderson et al 2018 и Chamber et al 2018 продемонстрировали эффективность модулятора Kv3.1 и Kv3.2 в моделях, связанных со слухом.

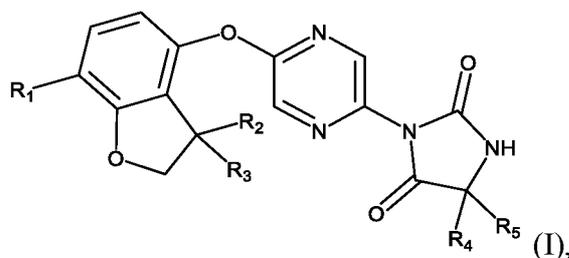
В патентной заявке WO2017/098254 (включенной в качестве ссылки с целью иллюстрации потенциальной применимости соединений и предоставления животных моделей для тестирования соединений) продемонстрирована эффективность соединения, которое является модулятором Kv3.1 и Kv3.2, в моделях невропатической и воспалительной боли.

Во всем описании и следующей формуле изобретения, если по контексту не требуется иное, слово «содержать» и такие варианты, как «содержит» и «содержащий», следует понимать как подразумевающие включение указанного целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий, но не исключение любого другого целого числа, стадии, группы целых чисел или группы стадий.

Заявка, частью которой является данное описание и формула изобретения, может быть использована в качестве основы для приоритета в отношении любой последующей заявки. Формула изобретения такой последующей заявки может быть направлена на любой признак или комбинацию признаков, описанных в данном документе. Они могут быть представлены как продукт, композиция, способ или пункт на применение и могут включать, в качестве примера и без ограничения, пункты, которые следуют ниже.

### Пункты изобретения:

Пункт 1 - Соединение формулы (I):



где:

R<sub>1</sub> представляет собой H или метил;

$R_2$  и  $R_3$  оба представляют собой метил, или  $R_2$  и  $R_3$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой спироциклопропильное кольцо;

$R_4$  представляет собой метил или этил;

$R_5$  представляет собой H или метил;

или  $R_4$  и  $R_5$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют  $C_3$ - $C_4$ спирокарбоцикл; или его соль и/или сольват и/или производное.

Пункт 2 - Соединение согласно пункту 1, где  $R_1$  представляет собой H.

Пункт 3 - Соединение согласно пункту 1, где  $R_1$  представляет собой метил.

Пункт 4 - Соединение согласно любому из пунктов 1-3, где  $R_2$  и  $R_3$  представляют собой спироциклопропильное кольцо.

Пункт 5 - Соединение согласно любому из пунктов 1-3, где  $R_2$  представляет собой метил, и  $R_3$  представляет собой метил.

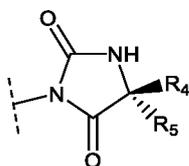
Пункт 6 - Соединение согласно любому из пунктов 1-5, где  $R_4$  представляет собой метил.

Пункт 7 - Соединение согласно любому из пунктов 1-5, где  $R_4$  представляет собой этил.

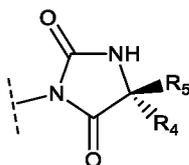
Пункт 8 - Соединение согласно любому из пунктов 1-7, где  $R_5$  представляет собой H.

Пункт 9 - Соединение согласно любому из пунктов 1-7, где  $R_5$  представляет собой метил.

Пункт 10 - Соединение согласно любому из пунктов 1-9, где, когда  $R_4$  и  $R_5$  являются разными, они имеют следующую стереохимическую конфигурацию:



Пункт 11 - Соединение согласно любому из пунктов 1-9, где, когда  $R_4$  и  $R_5$  являются разными, они имеют следующую стереохимическую конфигурацию:



Пункт 12 - Соединение согласно любому из пунктов 1-5, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропил.

Пункт 13 - Соединение согласно любому из пунктов 1-5, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклобутил.

Пункт 14 - Соединение согласно пункту 1, выбранное из группы, состоящей из:

5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-имидазолидин-2,4-диона;

7-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

6-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-диона;

(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

или его соль и/или сольват и/или его производное.

Пункт 15 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 16 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 17 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 18 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 19 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 20 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 21 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 22 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 23 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 24 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 25 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 26 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 27 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

7-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-дион.

Пункт 28 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

6-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион.

Пункт 29 - Соединение согласно пункту 1, представляющее собой:

(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

Пункт 30 - Соединение формулы (I) согласно любому из пунктов 1-29 или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват.

Пункт 31 - Соединение согласно любому из пунктов 1-30 для применения в качестве лекарственного средства.

Пункт 32 - Соединение согласно пункту 31 для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперacusии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

Пункт 33 - Соединение согласно пункту 31 для применения в профилактике или лечении шизофрении.

Пункт 34 - Соединение согласно пункту 31 для применения в профилактике или лечении нарушений слуха.

Пункт 35 - Соединение согласно пункту 31 для применения в профилактике или лечении боли.

Пункт 36 - Соединение согласно пункту 31 для применения в лечении синдрома ломкой X-хромосомы.

Пункт 37 - Способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно любому из пунктов 1-30.

Пункт 38 - Способ профилактики или лечения шизофрении, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из пунктов 1-30.

Пункт 39 - Способ профилактики или лечения нарушений слуха, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из пунктов 1-30.

Пункт 40 - Способ профилактики или лечения боли, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из пунктов 1-30.

Пункт 41 - Способ лечения синдрома ломкой X-хромосомы, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения согласно любому из пунктов 1-30.

Пункт 42 - Применение соединения согласно любому из пунктов 1-30 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и

заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

Пункт 43 - Применение соединения согласно любому из пунктов 1-30 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения шизофрении.

Пункт 44 - Применение соединения согласно любому из пунктов 1-30 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения нарушений слуха.

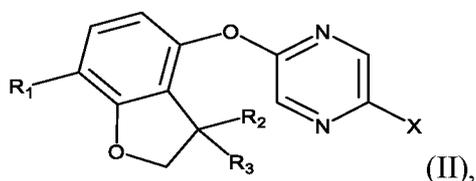
Пункт 45 - Применение соединения согласно любому из пунктов 1-30 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения боли.

Пункт 46 - Применение соединения согласно любому из пунктов 1-30 в изготовлении лекарственного средства для лечения синдрома ломкой X-хромосомы.

Пункт 47 - Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно любому из пунктов 1-30 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

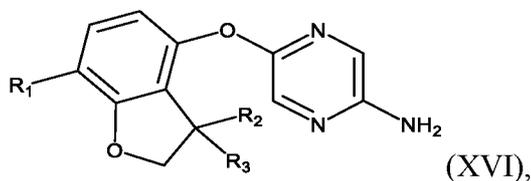
Пункт 48 - Соединение согласно любому из пунктов 1-30 для применения в комбинации с дополнительным фармацевтически приемлемым активным ингредиентом.

Пункт 49 - Соединение формулы (II) или (XVI):



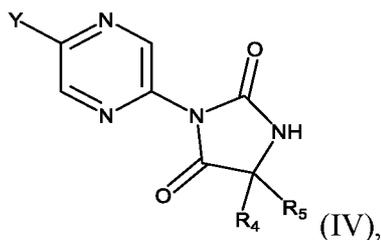
где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> являются такими, как определено в пункте 1, X представляет собой галоген, такой как Br.

Пункт 50 - Соединение формулы (XVI):



где R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> являются такими, как определено в пункте 1.

Пункт 51 - Соединение формулы (IV):



где  $R_4$  и  $R_5$  являются такими, как определено в пункте 1,  $Y$  представляет собой галоген, такой как Cl.

Пункт 52 - Производное соединения формулы (I) или его соль и/или сольват согласно любому из пунктов 1-30, функционализированное через вторичный атом азота гидантоина или через вторичный атом азота триазолона группой L, выбранной из групп, состоящих из:

а)  $-PO(OH)O^- \cdot M^+$ , где  $M^+$  представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный противоион,

б)  $-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,

в)  $-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ , где  $D^{2+}$  представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный противоион,

г)  $-CH(R^X)-PO(OH)O^- \cdot M^+$ , где  $R^X$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ -алкил,

д)  $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot 2M^+$ ,

е)  $-CH(R^X)-PO(O^-)_2 \cdot D^{2+}$ ,

ж)  $-SO_3^- \cdot M^+$ ,

з)  $-CH(R^X)-SO_3^- \cdot M^+$ , и

и)  $-CO-CH_2CH_2-CO_2^- \cdot M^+$ .

Пункт 53 - Соединение согласно любому из пунктов 1-36, которое находится в природной изотопной форме.

Пункт 54 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно любому из пунктов 1-48, 52 или 53 для перорального введения.

Пункт 55 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно любому из пунктов 1-48 или 52-54 для введения в количестве от 2 до 400 мг в сутки, например от 2 до 300 мг в сутки, особенно от 5 до 250 мг в сутки.

Пункт 56 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно любому из пунктов 1-48 или 52-55 для введения один или два раза в сутки.

Пункт 57 - Соединение согласно пункту 56 для введения 1 раз в сутки.

Пункт 58 - Соединение согласно пункту 56 для введения 2 раза в сутки.

Пункт 59 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно любому из пунктов 1-48 или 52-58 для введения в течение по меньшей мере трех месяцев.

Пункт 60 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно любому из пунктов 1-48 или 52-58 для введения человеку.

Пункт 61 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно пункту 60 для введения взрослому человеку, например в возрасте от 18 до 65 лет.

Пункт 62 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно пункту 60 для введения человеку в возрасте 66 лет и старше.

Пункт 63 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно пункту 60 для введения человеку в возрасте до 18 лет, например от 4 до 17 лет.

Пункт 64 - Соединение, способ, применение, композиция или производное согласно любому из пунктов 1-48, 52, 53 или 59-63, где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват и/или его производное доставляется с помощью пластыря или имплантата.

#### Ссылки

Все публикации, включая, без ограничения, патенты и заявки на патенты, процитированные в этом описании, включены в данное описание путем ссылки, как если бы каждая отдельная публикация была специально и индивидуально указана для включения в настоящий документ посредством ссылки, как если бы они были полностью изложены.

Anderson LA *et al.* Increased spontaneous firing rates in auditory midbrain following noise exposure are specifically abolished by a Kv3 channel modulator. *Hear Res.* 2018 Aug;**365**:77-89

Aroniadou-Anderjaska V *et al.* Mechanisms regulating GABAergic inhibitory transmission in the basolateral amygdala: implications for epilepsy and anxiety disorders. *Amino Acids* 2007 Aug;**32**:305-315.

Baranauskas G, Nistri A. Sensitization of pain pathways in the spinal cord: cellular mechanisms. *Prog. Neurobiol.* 1998 Feb;**54**(3):349-65.

Baron R *et al.* Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann. Neurol.* 2013 Nov;**74**(5):630-6.

Ben-Ari Y. Seizure Beget Seizure: The Quest for GABA as a Key Player. *Crit. Rev. Neurobiol.* 2006;**18**(1-2):135-144.

Benes FM *et al.* Circuitry-based gene expression profiles in GABA cells of the trisynaptic pathway in schizophrenics versus bipolars. *PNAS* 2008 Dec;**105**(52):20935-20940.

Bennett DL, Woods CG. Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol.* 2014 Jun;**13**(6):587-99.

Berge S *et al.* Pharmaceutical Salts. *J. Pharm. Sci.* 1977;**66**:1-19.

Brambilla P *et al.* GABAergic dysfunction in mood disorders. *Mol. Psych.* 2003 Apr;**8**:721-737.

Brooke RE *et al.* Spinal cord interneurons labelled transneuronally from the adrenal gland by a GFP-herpes virus construct contain the potassium channel subunit Kv3.1b. *Auton. Neurosci.* 2002 Jun;**98**(1-2):45-50.

Brooke RE *et al.* Association of potassium channel Kv3.4 subunits with pre- and post-synaptic structures in brainstem and spinal cord. *Neuroscience* 2004;**126**(4):1001-10.

Brooke RE *et al.* Immunohistochemical localisation of the voltage gated potassium ion channel subunit Kv3.3 in the rat medulla oblongata and thoracic spinal cord. *Brain Res.* 2006 Jan;**1070**(1):101-15.

Cervero F. Spinal cord hyperexcitability and its role in pain and hyperalgesia. *Exp. Brain Res.* 2009 Jun;**196**(1):129-37.

Chambers AR *et al.* Pharmacological modulation of Kv3.1 mitigates auditory midbrain temporal processing deficits following auditory nerve damage. *Sci Rep.* 2017 Dec 13;**7**(1):17496

Chang SY *et al.* Distribution of Kv3.3 Potassium Channel Subunits in Distinct Neuronal Populations of Mouse Brain. *J. Comp. Neuro.* 2007 Feb;**502**:953-972.

Chien LY *et al.* Reduced expression of A-type potassium channels in primary sensory neurons induces mechanical hypersensitivity. *J. Neurosci.* 2007 Sep;**27**(37):9855-65.

Chow A *et al.* K<sup>+</sup> Channel Expression Distinguishes Subpopulations of Parvalbumin- and Somatostatin-Containing Neocortical Interneurons. *J. Neurosci.* 1999 Nov;**19**(21):9332-9345.

Desai R *et al.* Protein Kinase C Modulates Inactivation of Kv3.3 Channels. *J. Biol. Chem.* 2008;**283**:22283-22294.

Deuchars SA *et al.* Properties of interneurons in the intermediolateral cell column of the rat spinal cord: role of the potassium channel subunit Kv3.1. *Neuroscience* 2001;**106**(2):433-46.

Devulder J. Flupirtine in pain management: pharmacological properties and clinical use. *CNS Drugs* 2010 Oct;**24**(10):867-81.

Dib-Hajj SD *et al.* The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013 Jan;**14**(1):49-62.

Diochot S *et al.* Sea Anemone Peptides with a Specific Blocking Activity against the Fast Inactivating Potassium Channel Kv3.4. *J. Biol. Chem.* 1998 Mar;**273**(12):6744-6749.

Engel AK *et al.* Dynamic Predictions: Oscillations and Synchrony in Top-Down Processing. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001 Oct;**2**(10):704-716.

Espinosa F *et al.* Alcohol Hypersensitivity, Increased Locomotion, and Spontaneous Myoclonus in Mice Lacking the Potassium Channels Kv3.1 and Kv3.3. *J. Neurosci.* 2001 Sep;**21**(17):6657-6665.

Espinosa F *et al.* Ablation of Kv3.1 and Kv3.3 Potassium Channels Disrupts Thalamocortical Oscillations *In Vitro* and *In Vivo*. *J. Neurosci.* 2008 May;**28**(21):5570-5581.

Figueroa K *et al.* KCNC3: phenotype, mutations, channel biophysics – a study of 260 familial ataxia patients. *Human Mutation.* 2010;**31**:191-196.

Finnerup NB *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;**14**(2):162-73.

Fisahn A. Kainate receptors and rhythmic activity in neuronal networks: hippocampal gamma oscillations as a tool. *J. Physiol.* 2005 Oct;**561**(1):65-72.

Glait L *et al.* Effects of AUT00063, a Kv3.1 channel modulator, on noise-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus. *Hear Res.* 2018 Apr;**361**:36-44

Greene TW, Wuts, PG. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 2006, 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.

Joho RH *et al.* Increased  $\gamma$ - and Decreased  $\delta$ -Oscillations in a Mouse Deficient for a Potassium Channel Expressed in Fast-Spiking Interneurons. *J. Neurophysiol.* 1999 Jun;**82**:1855-1864.

Joho RH, Hurlock EC. The Role of Kv3-type Potassium Channels in Cerebellar Physiology and Behavior. *Cerebellum* 2009 Feb;**8**:323-333.

Jung D *et al.* Age-related changes in the distribution of Kv1.1 and Kv3.1 in rat cochlear nuclei. *Neurol. Res.* 2005;**27**:436-440.

Kasten MR *et al.* Differential regulation of action potential firing in adult murine thalamocortical neurons by Kv3.2, Kv1, and SK potassium and N-type calcium channels. *J. Physiol.* 2007;**584**(2):565-582.

Kaczmarek L *et al.* Regulation of the timing of MNTB neurons by short-term and long-term modulation of potassium channels. *Hearing Res.* 2005;**206**:133-145.

Lau D *et al.* Impaired Fast-Spiking, Suppressed Cortical Inhibition, and Increased Susceptibility to Seizures in Mice Lacking Kv3.2 K<sup>+</sup> Channel Proteins. *J. Neurosci.* 2000 Dec;**20**(24):9071-9085.

Li W *et al.* Localization of Two High-Threshold Potassium Channel Subunits in the Rat Central Auditory System. *J. Comp. Neuro.* 2001 May;**437**:196-218.

Lu R *et al.* Slack channels expressed in sensory neurons control neuropathic pain in mice. *J. Neurosci.* 2015 Jan;**35**(3):1125-35.

Markram H *et al.* Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004 Oct;**5**:793-807.

Martina M *et al.* Functional and Molecular Differences between Voltage-Gated K<sup>+</sup> Channels of Fast-Spiking Interneurons and Pyramidal Neurons of Rat Hippocampus. *J. Neurosci.* 1998 Oct;**18**(20):8111-8125.

McCarberg BH *et al.* The impact of pain on quality of life and the unmet needs of pain management: results from pain sufferers and physicians participating in an Internet survey. *Am. J. Ther.* 2008 Jul-Aug;**15**(4):312-20.

McDonald AJ, Mascagni F. Differential expression of Kv3.1b and Kv3.2 potassium channel subunits in interneurons of the basolateral amygdala. *Neuroscience* 2006;**138**:537-547.

McMahon A *et al.* Allele-dependent changes of olivocerebellar circuit properties in the absence of the voltage-gated potassium channels Kv3.1 and Kv3.3. *Eur. J. Neurosci.* 2004 Mar;**19**:3317-3327.

Mitchell I *et al.* Aryl Pyrazoles as Potent Inhibitors of Arginine Methyltransferases: Identification of the First PRMT6 Tool Compound. *ACS Med. Chem. Lett.* 2015;**6**(6):655–659.

Muona M, *et al.* A recurrent de novo mutation in KCNC1 causes progressive myoclonus epilepsy. *Nat Genet.* 2015 Jan;**47**(1):39-46.

Muqem T *et al.* Regulation of Nociceptive Glutamatergic Signaling by Presynaptic Kv3.4 Channels in the Rat Spinal Dorsal Horn *J Neurosci.* 2018 Apr 11;**38**(15):3729-3740

Olsen T *et al.* Kv3 K<sup>+</sup> currents contribute to spike-timing in dorsal cochlear nucleus principal cells. *Neuropharmacology* 2018 May 1;**133**:319-333

Pilati N *et al.*. Acoustic over-exposure triggers burst firing in dorsal cochlear nucleus fusiform cells. *Hearing Research* 2012;**283**:98-106.

Puente N *et al.* Precise localization of the voltage-gated potassium channel subunits Kv3.1b and Kv3.3 revealed in the molecular layer of the rat cerebellar cortex by a pre-embedding immunogold method. *Histochem. Cell. Biol.* 2010 Sep;**134**:403-409.

Reynolds GP *et al.* Calcium Binding Protein Markers of GABA Deficits in Schizophrenia – Post Mortem Studies and Animal Models. *Neurotox. Res.* 2004 Feb;**6**(1):57-62.

Ritter DM *et al.* Modulation of Kv3.4 channel N-type inactivation by protein kinase C shapes the action potential in dorsal root ganglion neurons. *J. Physiol.* 2012 Jan;**590**(Pt 1):145-61.

Ritter DM *et al.* Dysregulation of Kv3.4 channels in dorsal root ganglia following spinal cord injury. *J. Neurosci.* 2015 Jan;**35**(3):1260-73.

Roberts L *et al.* Ringing Ears: The Neuroscience of Tinnitus. *J. Neurosci.* 2010;**30**(45);14972-14979.

Rudy B, McBain CJ. Kv3 channels: voltage-gated K<sup>+</sup> channels designed for high-frequency repetitive firing. *TRENDS in Neurosci.* 2001 Sep;**24**(9):517-526.

Sacco T *et al.* Properties and expression of Kv3 channels in cerebellar Purkinje cells. *Mol. Cell. Neurosci.* 2006 Jul;**33**:170-179.

Schulz P, Steimer T. Neurobiology of Circadian Systems. *CNS Drugs* 2009;**23**(Suppl. 2):3-13.

Song P *et al.* Acoustic environment determines phosphorylation state of the Kv3.1 potassium channel in auditory neurons *Nat. Neurosci.* 2005 Oct;**8**(10): 1335-1342.

Spencer KM *et al.* Neural synchrony indexes disordered perception and cognition in schizophrenia. *PNAS* 2004 Dec;**101**(49):17288-17293.

Sun S *et al.* Inhibitors of voltage-gated sodium channel Nav1.7: patent applications since 2010. *Pharm. Pat. Anal.* 2014 Sep;**3**(5):509-21.

U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Draft Guidance for Industry Analgesic Indications: Developing Drug and Biological Products: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm384691.pdf> 2014 Feb.

von Hehn C *et al.* Loss of Kv3.1 Tonotopicity and Alterations in cAMP Response Element-Binding Protein Signaling in Central Auditory Neurons of Hearing Impaired Mice. *J. Neurosci.* 2004;**24**: 1936-1940.

Weiser M *et al.* Differential Expression of Shaw-related K<sup>+</sup> Channels in the Rat Central Nervous System. *J. Neurosci.* 1994 Mar;**14**(3):949-972.

Wickenden AD, McNaughton-Smith G. Kv7 channels as targets for the treatment of pain. *Curr. Pharm. Des.* 2009;**15**(15):1773-98.

Woolf CJ. What is this thing called pain? *J. Clin. Invest.* 2010 Nov;**120**(11):3742-4.

Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 2011 Mar;**152**(3 Suppl):S2-15.

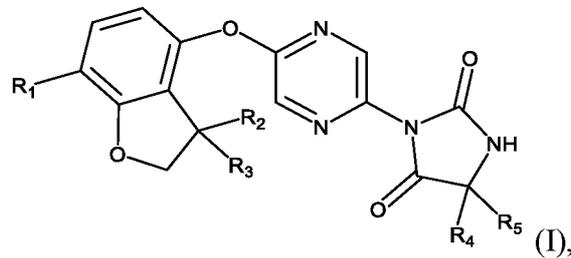
Yanagi M *et al.* Kv3.1-containing K(+) channels are reduced in untreated schizophrenia and normalized with antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry.* 2014. 19(5):573-9.

Yeung SYM *et al.* Modulation of Kv3 Subfamily Potassium Currents by the Sea Anemone Toxin BDS: Significance for CNS and Biophysical Studies. *J. Neurosci.* 2005 Mar;**25**(38):8735-8745.

Zamponi GW *et al.* The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential *Pharmacol Rev.* 2015 Oct;**67**(4):821-70.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где:

R<sub>1</sub> представляет собой H или метил;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> оба представляют собой метил, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой спироциклопропильное кольцо;

R<sub>4</sub> представляет собой метил или этил;

R<sub>5</sub> представляет собой H или метил;

или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>спирокарбоциклил;

или его соль и/или сольват и/или производное.

2. Соединение по п. 1, где R<sub>1</sub> представляет собой H.
3. Соединение по п. 1, где R<sub>1</sub> представляет собой метил.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой спироциклопропил.
5. Соединение по любому из пп. 1-3, где R<sub>2</sub> представляет собой метил, и R<sub>3</sub> представляет собой метил.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> представляет собой метил.
7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> представляет собой этил.
8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R<sub>5</sub> представляет собой H.
9. Соединение по любому из пп. 1-7, где R<sub>5</sub> представляет собой метил.
10. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропил.
11. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклобутил.
12. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:  
5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипипразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

3-[5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

7-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

6-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-диона;

(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона,

или его соль и/или сольват и/или его производное.

**13.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**14.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

3-[5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион.

**15.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

**16.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

**17.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**18.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-дион.

**19.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**20.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**21.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

**22.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

**23.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-дион.

**24.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**25.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

7-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-дион.

**26.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

6-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион.

**27.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**28.** Соединение по любому из пп. 1-27 для применения в качестве лекарственного средства.

**29.** Соединение по любому из пп. 1-28 для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

**30.** Применение соединения по любому из пп. 1-27 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

**31.** Способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и

расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-27.

**32.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-27 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

**33.** Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-32, где соединение вводят перорально.

**34.** Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-33, где соединение вводят в количестве от 2 до 400 мг в сутки, например от 2 до 300 мг в сутки, особенно от 5 до 250 мг в сутки.

**35.** Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-34, где соединение вводят один или два раза в сутки.

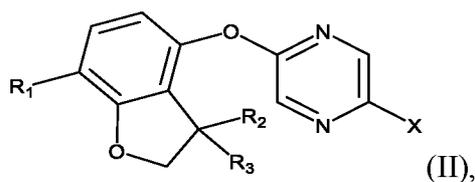
**36.** Соединение, применение, способ или композиция по п. 35, где соединение вводят один раз в сутки.

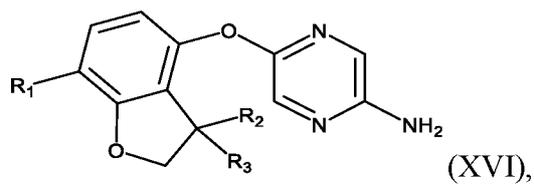
**37.** Соединение, применение, способ или композиция по п. 35, где соединение вводят два раза в сутки.

**38.** Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-37, где соединение вводят в течение по меньшей мере трех месяцев.

**39.** Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-32, где соединение вводят перорально один или два раза в сутки в количестве от 2 до 400 мг в сутки, например от 2 до 300 мг в сутки, особенно от 5 до 250 мг в сутки.

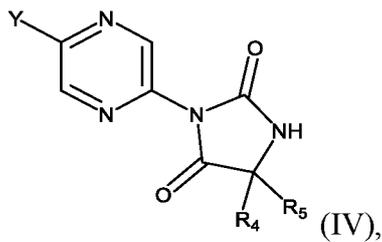
**40.** Соединение формулы (II) или (XVI):





где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено в п. 1, X представляет собой галоген, такой как Br.

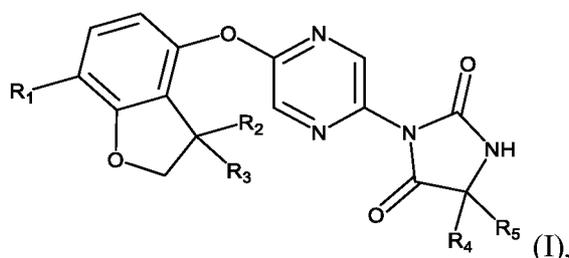
41. Соединение формулы (IV):



где  $R_4$  и  $R_5$  являются такими, как определено в п. 1, Y представляет собой галоген, такой как Cl.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
**измененная на международной стадии**

1. Соединение формулы (I):



где:

R<sub>1</sub> представляет собой H или метил;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> оба представляют собой метил, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой спироциклопропильное кольцо;

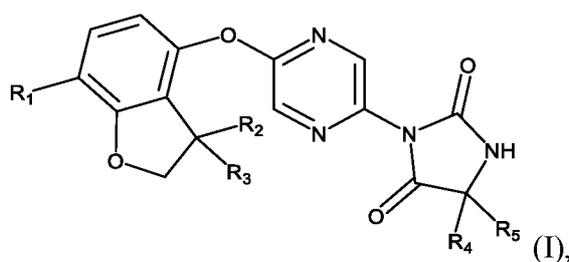
R<sub>4</sub> представляет собой метил или этил;

R<sub>5</sub> представляет собой H или метил;

или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>спирокарбоциклл;

или его соль и/или сольват и/или производное.

2. Соединение по п. 1, представляющее собой соединение формулы (I):



где:

R<sub>1</sub> представляет собой H или метил;

R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> оба представляют собой метил, или R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, представляют собой спироциклопропильное кольцо;

R<sub>4</sub> представляет собой метил или этил;

R<sub>5</sub> представляет собой H или метил;

или R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>спирокарбоциклл;

или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват.

3. Соединение по п. 1, где R<sub>1</sub> представляет собой H.
4. Соединение по п. 1, где R<sub>1</sub> представляет собой метил.
5. Соединение по любому из пп. 1-3, где R<sub>2</sub> и R<sub>3</sub> представляют собой спироциклопропил.
6. Соединение по любому из пп. 1-3, где R<sub>2</sub> представляет собой метил, и R<sub>3</sub> представляет собой метил.
7. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> представляет собой метил.
8. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> представляет собой этил.
9. Соединение по любому из пп. 1-7, где R<sub>5</sub> представляет собой H.
10. Соединение по любому из пп. 1-7, где R<sub>5</sub> представляет собой метил.
11. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклопропил.
12. Соединение по любому из пп. 1-5, где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют спироциклобутил.
13. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
  - 5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;
  - 3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона;
  - (5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;
  - 5,5-диметил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;
  - (5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;
  - (5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-диона;
  - 5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;
  - (5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

7-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

6-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-диона;

(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона,

или его соль и/или сольват и/или его производное.

**14.** Соединение по п. 13, выбранное из группы, состоящей из:

5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-диона;

5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-диона;

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона;

7-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-5,7-дiazаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

6-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-4,6-diazаспиро[2.4]гептан-5,7-диона;

(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-диона,

или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват.

**15.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**16.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-5,5-диметил-имидазолидин-2,4-дион.

**17.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

**18.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

**19.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**20.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиазин-2-ил]-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-дион.

**21.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

5,5-диметил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиазин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**22.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-5-метил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиазин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**23.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиазин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**24.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиазин-2-ил)имидазолидин-2,4-дион.

**25.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиазин-2-ил]-5-этил-имидазолидин-2,4-дион.

**26.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5R)-5-этил-3-[5-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиазин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**27.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

7-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиазин-2-ил]-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-дион.

**28.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

6-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиазин-2-ил]-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-дион.

**29.** Соединение по п. 1, представляющее собой:

(5S)-5-этил-3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиазин-2-ил]имидазолидин-2,4-дион.

**30.** Соединение по любому из пп. 1-29 для применения в качестве лекарственного средства.

**31.** Соединение по любому из пп. 1-30 для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

**32.** Применение соединения по любому из пп. 1-29 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

**33.** Способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройства контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-29.

34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-29 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

35. Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-34, где соединение вводят перорально.

36. Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-35, где соединение вводят в количестве от 2 до 400 мг в сутки, например от 2 до 300 мг в сутки, особенно от 5 до 250 мг в сутки.

37. Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-36, где соединение вводят один или два раза в сутки.

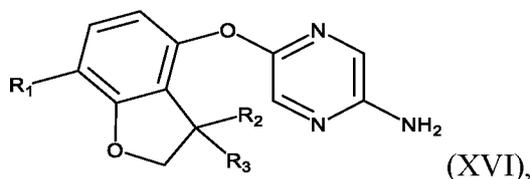
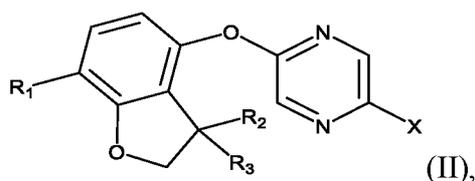
38. Соединение, применение, способ или композиция по п. 37, где соединение вводят один раз в сутки.

39. Соединение, применение, способ или композиция по п. 37, где соединение вводят два раза в сутки.

40. Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-39, где соединение вводят в течение по меньшей мере трех месяцев.

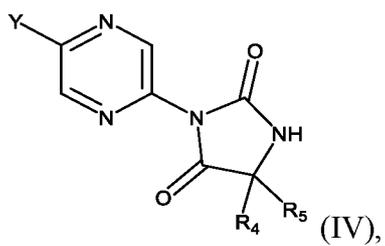
41. Соединение, применение, способ или композиция по любому из пп. 1-34, где соединение вводят перорально один или два раза в сутки в количестве от 2 до 400 мг в сутки, например от 2 до 300 мг в сутки, особенно от 5 до 250 мг в сутки.

42. Соединение формулы (II) или (XVI):



где  $R_1$ ,  $R_2$  и  $R_3$  являются такими, как определено в п. 1, X представляет собой галоген, такой как Br.

43. Соединение формулы (IV):



где R<sub>4</sub> и R<sub>5</sub> являются такими, как определено в п. 1, Y представляет собой галоген, такой как Cl.