

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201890514** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2018.07.31

(22) Дата подачи заявки
2016.08.18

(51) Int. Cl. *C07D 491/044* (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЕ ТЕТРАГИДРООКСЕПИНОПИРИДИНА**

(31) **2015-162320**

(32) **2015.08.19**

(33) **JP**

(86) **PCT/JP2016/074145**

(87) **WO 2017/030171 2017.02.23**

(71) Заявитель:
АСТЕЛЛАС ФАРМА ИНК. (JP)

(72) Изобретатель:
**Коганемару Йохеи, Миямото Сатоси,
Нагасима Синья, Камикава Акио,
Йонезава Коити, Коизуми Юка, Аоки
Сатоси, Огияма Такаси, Каваками
Симпей, Куникава Сигеки, Сато
Рио, Сисикура Дзунити, Какимото
Суитироу, Ямада Хироси, Тамаки
Кейсуке (JP)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединению, имеющему положительную аллостерическую модулирующую активность (активность РАМ) на $\alpha 7$ никотиновом холинорецепторе (рецептор $\alpha 7$ nACh). Авторы настоящего изобретения исследовали активность РАМ на рецепторе $\alpha 7$ nACh и обнаружили, что соединение тетрагидрооксепинопиридина имеет активность РАМ на рецепторе $\alpha 7$ nACh, таким образом осуществив настоящее изобретение. Тетрагидрооксепинопиридиновое соединение согласно настоящему изобретению имеет активность РАМ на рецепторе $\alpha 7$ nACh и может потенциально использоваться как агент для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

A1

201890514

201890514

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-548322EA/022

СОЕДИНЕНИЕ ТЕТРАГИДРООКСЕПИНОПИРИДИНА

Область техники

[0001]

Настоящее изобретение относится к соединению тетрагидрооксепинопиридина, которое имеет положительную аллостерическую модулирующую активность (активность РАМ) на $\alpha 7$ никотиновом холинорецепторе ($\alpha 7$ nACh рецептор) и может, по ожиданиям, использоваться как активный ингредиент фармацевтической композиции, в частности, фармацевтической композиции для лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, когнитивного нарушения, ассоциированного с шизофренией (CIAS), негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

Уровень техники

[0002]

Никотиновый холинорецептор (nACh рецептор) представляет собой пентамер, состоящий из пяти субъединиц (α , β , γ , ϵ или δ), в котором эти субъединицы расположены циркулярно, составляя ионный канал, имеющий катионную селективность (Nature, 2003, vol. 423, pp. 949-955). Относительно nACh рецептора известно, что существует множество подтипов, таких как мышечный тип ($\alpha 1\beta 1\gamma\delta$), ганглионарный тип ($\alpha 3\beta 4$) и тип центральной нервной системы (ЦНС) ($\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$). Связывание эндогенного лиганда ацетилхолина к nACh рецептору приводит к открытию ионного канала, играющего важную роль в экспрессии или регуляции различных физиологических функций, таких как сокращение мышц, воспаление, синаптическая передача и пластичность.

[0003]

Рецептор $\alpha 7$ nACh, относящийся к ЦНС-типу nACh рецепторов, присутствует прежде всего в коре головного мозга и гиппокампе, и, как считается, участвует в высших функциях мозга, таких как память и изучение. Фактически, сообщалось, что агонист рецептора $\alpha 7$ nACh оказывает различные фармакологические эффекты, такие как

облегчение болезни Альцгеймера или CIAS (International Journal of Molecular Sciences, 2012, vol. 13, pp. 2219-2238), облегчение негативных симптомов шизофрении (The American Journal of Psychiatry, 2008, vol. 165, pp. 1040-1047), ингибирование воспалительных ответов (British Journal of Pharmacology, 2007, vol. 151, pp. 915-929), и демонстрирует анальгезирующие эффекты (British Journal of pharmacology, 2012, vol. 167, pp. 421-435). Поэтому считается, что соединение, стимулирующее рецептор $\alpha 7$ nACh, является многообещающим как агент для профилактики или лечения таких заболеваний как деменция, когнитивное нарушение, шизофрения, болезнь Альцгеймера, CIAS, негативные симптомы шизофрении, воспалительные заболевания или боль.

[0004]

С другой стороны, известно, что рецептор $\alpha 7$ nACh показывает более высокую проницаемость ионов Ca^{2+} и легко становится склонным к десенсibilизации в ответ на агонистическую стимуляцию по сравнению с другими подтипами nACh рецептора (Neuron, 1990, vol. 5, pp. 847-856). Поэтому применительно к агонистам существует возможность проблем, связанных с ослаблением лекарственной эффективности вследствие десенсibilизации.

[0005]

Положительный аллостерический модулятор (PAM) является группой соединений, которые сами не имеют никакой агонистической активности и имеют эффект улучшения интенсивности сигналов, передаваемых рецептором к клеткам. В последние годы исследования по поиску лекарственных средств в области PAMs для рецептора $\alpha 7$ nACh энергично проводились с целью облегчения когнитивного нарушения, замеченного у пациентов с болезнью Альцгеймера и пациентов с шизофренией. Фактически, стало очевидно, что множество PAMs для рецептора $\alpha 7$ nACh имеют эффекты улучшения когнитивной функции в различных преклинических когнитивных моделях (Biochemical Pharmacology, 2007, vol. 74, pp. 1155-1163). На основании вышесказанного можно ожидать, что PAMs для рецептора $\alpha 7$ nACh может стать лекарственным средством для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения,

шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

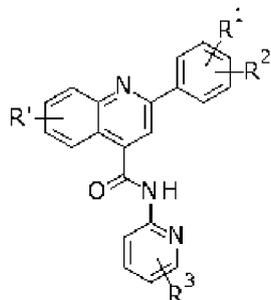
[0006]

До настоящего времени сообщалось о соединениях, контролирующих рецептор $\alpha 7$ nACh.

[0007]

В Патентном документе 1 раскрыто, что соединение, представленное следующей общей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль, является модулятором nACh рецептора, и существует описание относительно применения в лечении заболеваний, связанных с холинергическими нейронами в ЦНС или периферической нервной системе (ПНС).

[Хим. 1]

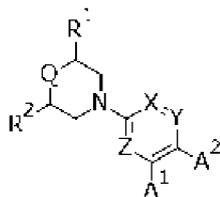


(В отношении символов в этой формуле см. Патентный документ 1).

[0008]

В Патентном документе 2 раскрыто, что соединение, представленное следующей общей формулой, или его фармацевтически приемлемая соль, является модулятором рецептора $\alpha 7$ nACh, и существует описание относительно применения в лечении боли, психотического нарушения, когнитивного нарушения или болезни Альцгеймера.

[Хим. 2]

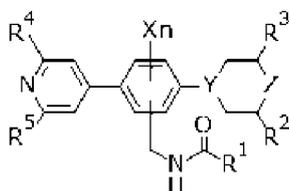


(В этой формуле каждый из X, Y или Z выбран из CH и N. В отношении других символов см. Патентный документ 2),

[0009]

В Патентном документе 3 раскрыто, что соединение, представленное следующей общей формулой, его оптический изомер или соль присоединения с кислотой, является PAM nACh рецепторов.

[Хим. 3]



(В этой формуле, X обозначает фтор или хлор; и n=0, 1 или 2. В отношении других символов см. Патентный документ 3),

Связанный уровень техники

Патентный документ

[0010]

[Патентный документ 1] WO2010/020672

[Патентный документ 2] WO2012/055942

[Патентный документ 3] WO2012/113850

Раскрытие изобретения

Задачи, решаемые изобретением

[0011]

Изобретение относится к соединению, которое имеет активность PAM на рецепторе $\alpha 7$ nACh и может потенциально использоваться как активный ингредиент фармацевтической композиции, в частности, фармацевтической композиции для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

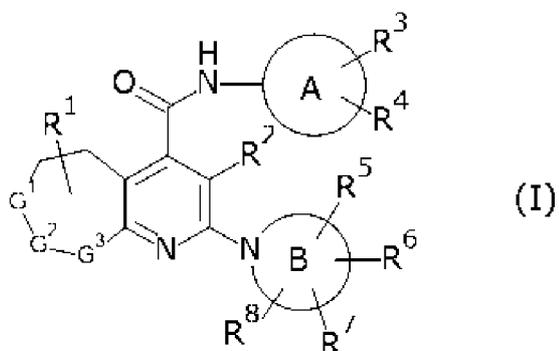
Средства для решения задач

[0012]

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования соединения, имеющего активность PAM на рецепторе $\alpha 7$ nACh, и в результате они обнаружили, что соединение тетрагидрооксепинопиридина согласно настоящему изобретению имеет активность PAM на рецепторе $\alpha 7$ nACh, таким образом осуществив настоящее изобретение.

Т.е., настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или к его соли, а также к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) или его соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[Хим. 4]



(В этой формуле,

R^1 обозначает H или низший алкил,

R^2 обозначает H или CN,

любой из G^1 , G^2 и G^3 обозначает O и другие два из G^1 , G^2 и G^3 обозначают CH_2 ,

кольцо A является арилом или азотсодержащим гетероарилом,

кольцо B является циклическим амином,

R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, -низший алкилен-OH, галоген-низший алкил, -O-низший алкил, -O-галоген-низший алкил, циклоалкил, CN, OH, -N(низший алкил)₂ или -C(=O)NH₂,

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -O-низший алкил или CN, или

в случае, когда R^5 и R^6 присоединены к одному и тому же атому углерода, R^5 и R^6 могут вместе с атомом углерода образовывать циклоалкан или циклический простой эфир, и могут образовывать спиро-кольцо вместе с Кольцом B, или

кольцо B вместе с R^5 и R^6 может образовывать 6,7-дигидро [1,3]оксазоло [4,5-с] пиридин-5(4H)-ил.)

Кроме того, если не указано иное, когда символы в определенной химической формуле в настоящем описании также используются в другой химической формуле, один и тот же символ

имеет одно и то же значение.

[0013]

Кроме того, настоящее изобретение относится к следующему:

(1) фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) или его соль, которая является положительным аллостерическим модулятором на $\alpha 7$ никотиновом холинорецепторе; и

(2) фармацевтическая композиция для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли, включающая соединение формулы (I) или его соль.

(3) Здесь, фармацевтическая композиция включает агент для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли, включающий соединение формулы (I) или его соль.

Далее, настоящее изобретение относится к следующему:

(4) применение соединения формулы (I) или его соли для получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли;

(5) применение соединения формулы (I) или его соли для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли;

(6) соединение формулы (I) или его соль для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли; и

(7) способ профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формулы (I) или его соли.

Между тем термин «пациент» обозначает человека или другое животное, нуждающееся в профилактике или лечении, и согласно одному варианту осуществления, человека, нуждающегося в профилактике или лечении.

Эффекты изобретения

[0014]

Соединение формулы (I) или его соль имеет активность РАМ на рецепторе $\alpha 7$ nACh и, как можно ожидать, может использоваться в качестве агента для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

Варианты осуществления изобретения

[0015]

В дальнейшем настоящее изобретение будет описано подробно.

В рамках изобретения, термин "низший алкил" является прямым или разветвленным алкилом, имеющим от 1 до 6 атомов углерода (в дальнейшем также называемым C_{1-6} алкилом). Например, низший алкил является метилом, этилом, н-пропилом, изопропилом, н-бутилом и т.п. В одном варианте осуществления, низший алкил является C_{1-2} алкилом. В одном варианте осуществления, тем низший алкил является метилом.

[0016]

"Низший алкилен" является линейным или разветвленным C_{1-6} алкиленом (в дальнейшем также называемым C_{1-6} алкиленом), например, метиленом, этиленом, пропиленом, $-C(CH_3)_2-$, и т.п.; и в одном варианте осуществления, $-C(CH_3)_2-$.

[0017]

«Галоген» обозначает F, Cl, Br или I; и в одном варианте осуществления, F.

[0018]

"Галоген-низший алкил" является C_{1-6} алкилом, замещенным одним или более атомами галогена; в одном варианте осуществления, C_{1-6} алкилом, замещенным 1-5 атомами галогена; в одном варианте осуществления, C_{1-6} алкилом, замещенным 1-3

атомами галогена; в одном варианте осуществления, CF_3 или CHF_2 ; и в одном варианте осуществления, CF_3 .

[0019]

«Циклоалкан» является насыщенным углеводородным кольцом, имеющим от 3 до 7 кольцевых атомов (в дальнейшем, также называемым C_{3-7} циклоалканом), например, циклопропаном, циклобутаном, циклопентаном, циклогексаном, циклогептаном и т.п.; в одном варианте осуществления, C_{3-6} циклоалканом; и в одном варианте осуществления, циклопропаном.

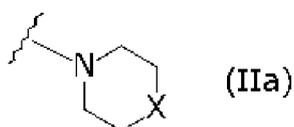
[0020]

«Циклоалкил» является кольцевой насыщенной углеводородной группой, имеющей от 3 до 7 кольцевых атомов (в дальнейшем, также называемой C_{3-7} циклоалкилом), например, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилем, циклогептилом и т.п.; в одном варианте осуществления, C_{3-6} циклоалкилом; и в одном варианте осуществления, циклопропилом.

[0021]

«Циклический амино» является группой, в которой один или более кольцевых атомов замещены атомами азота в циклоалкиле, имеющем от 5 до 7 кольцевых атомов, который имеет связь на одном из атомов азота. Здесь, некоторые атомы углерода кольцевых атомов могут быть замещены атомами кислорода. В одном варианте осуществления циклический амино представляет собой 5- или 6-членный циклический амино; в одном варианте осуществления, группу формулы (IIa):

[Хим. 5]



в которой X обозначает CH_2 , O или связь; в одном варианте осуществления группу формулы (IIa), в которой X обозначает CH_2 или O; в одном варианте осуществления группу формулы (IIa), в которой X обозначает CH_2 или связь; в одном варианте осуществления группу формулы (IIa), в которой X обозначает CH_2 ; в одном варианте осуществления группу формулы (IIa), в которой X

обозначает O; и в одном варианте осуществления, группу формулы (IIa), в которой X обозначает связь.

[0022]

"Циклический простой эфир" является насыщенным кольцом, имеющим от 3 до 8 кольцевых атомов и содержащим только 1 или 2 атома кислорода в качестве гетероатома, например, оксираном, оксетаном, оксоланом, диоксоланом, оксаном, диоксаном, оксепаном, оксоканом и т.п.; в одном варианте осуществления, 3-6-членным циклическим простым эфиром; и в одном варианте осуществления, оксетаном.

[0023]

«Арил» является кольцевой ароматической углеводородной группой, сформированной путем удаления одного атома водорода из моноциклического или бициклического ароматического углеводородного кольца, имеющего от 6 до 10 атомов углерода (в дальнейшем, также называемым C₆₋₁₀ арилом), например, фенилом или нафтилом; и в одном варианте осуществления, фенилом.

[0024]

"Азотсодержащий гетероарил" является группой, сформированной путем удаления одного атома водорода из моноциклического или бициклического ароматического гетероцикла, который имеет один или несколько атомов азота в качестве кольцевых атомов и может дополнительно иметь один или несколько атомов кислорода или атомов серы в качестве кольцевых атомов. Примеры этого включают (a) оксазолил, изоксазолил, изотиазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, тетразолил, триазолил и т.п.; (b) пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и т.п.; и (c) бензотиазолил, бензимидазолил, тиазолпиридил и т.п.

[0025]

"Азотсодержащий моноциклический гетероарил" является моноциклическим азотсодержащим гетероарилом, например, вышеупомянутым (a) или (b).

"Азотсодержащий 5-членный гетероарил" является 5-членным азотсодержащим гетероарилом, например, вышеупомянутым (a).

"Азотсодержащий 6-членный гетероарил" является 6-членным

азотсодержащим гетероарилом, например, вышеупомянутым (b).

"Азотсодержащий бициклический гетероарил" является бициклическим азотсодержащим гетероарилом, например, вышеупомянутым (c).

[0026]

Один вариант осуществления "азотсодержащего гетероарила" может быть показан ниже. Примером этого является азотсодержащий моноциклический гетероарил или азотсодержащий бициклический гетероарил; в одном варианте осуществления, азотсодержащий моноциклический гетероарил или азотсодержащий бициклический гетероарил, в котором азотсодержащий моноциклический гетероарил конденсирован с бензольным кольцом или кольцом пиридина; в одном варианте осуществления, азотсодержащий моноциклический гетероарил; в одном варианте осуществления, азотсодержащий 6-членный гетероарил; в одном варианте осуществления, азотсодержащий 6-членный гетероарил, имеющий один или два атома азота в качестве кольцевых атомов; в одном варианте осуществления, азотсодержащий 6-членный гетероарил, имеющий два атома азота в качестве кольцевых атомов; в одном варианте осуществления, пиридил, пиридазинил или пиразинил; в одном варианте осуществления, пиридил; и в одном варианте осуществления, пиридазинил.

[0027]

Один вариант осуществления согласно настоящему изобретению показан ниже. В настоящем описании, в частности, в терминах вариантов осуществления, "соединение формулы (I) или его соль" может в некоторых случаях просто упоминаться как "соединение формулы (I)". В настоящем описании, в частности, в терминах вариантов осуществления, "соединение или его соль" могут в некоторых случаях просто упоминаться как "соединение".

- (1) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает H.
- (2) Соединение формулы (I), в которой R^2 обозначает H.
- (3) Соединение формулы (I), в которой G^1 обозначает O, и G^2 и G^3 обозначают CH_2 .
- (4) Соединение формулы (I), в которой кольцо A является

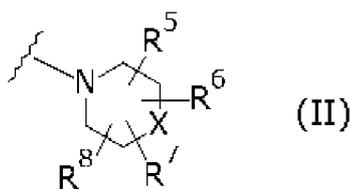
фенилом или азотсодержащим гетероарилом. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой кольцо А является фенилом, азотсодержащим моноциклическим гетероарилом или азотсодержащим бициклическим гетероарилом. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой кольцо А является азотсодержащим моноциклическим гетероарилом. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим один или два атома азота в качестве кольцевых атомов. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо А является пиридилом. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов.

[0028]

(5) Соединение формулы (I), в которой кольцо В представляет собой 5-или 6-членный циклический амина.

(5-1) Соединение формулы (I), в которой кольцо В и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 (в дальнейшем также называемые $R^5 - R^8$) являются формулой (II):

[Хим. 6]



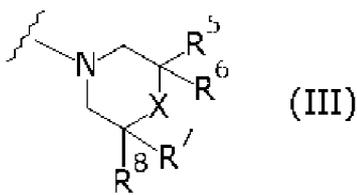
X обозначает CH_2 , O или связь, и в случае, где X обозначает CH_2 , R^5 и R^6 могут быть замещены X. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), и X CH_2 , O, или соединение. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), и в случае, где X обозначает CH_2 , R^5 и R^6 замещены X. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), и X обозначает CH_2 или O. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 -$

R^8 являются формулой (II), и X обозначает O. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), и X обозначает CH_2 . В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), и X обозначает связь.

[0029]

(5-2) Соединение формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (III):

[Хим. 7]

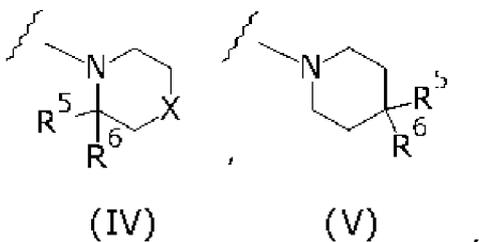


и X обозначает CH_2 , O или связь. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), и X обозначает CH_2 или O. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), и X обозначает O. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), и X обозначает CH_2 .

[0030]

(5-3) Соединение формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV) или формулой (V):

[Хим. 8]



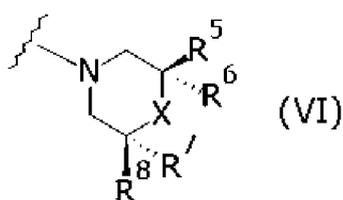
и X обозначает CH_2 или связь. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV) или формулой (V), и X обозначает связь. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV) или формулой (V), и X обозначает CH_2 . В одном варианте осуществления соединения формулы

(I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), и X обозначает CH_2 или связь. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), и X обозначает связь. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), и X обозначает CH_2 . В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ является формулой (V).

[0031]

(5-4) Соединение формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (VI):

[Хим. 9]



и X обозначает CH_2 или O. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (VI), и X обозначает O.

[0032]

(5-5) Соединение формулы (I), в которой кольцо В вместе с R^5 и R^6 образует 6,7-дигидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил.

[0033]

(6) Соединение формулы (I), в которой R^3 обозначает H, галоген, низший алкил, -низший алкилен-OH, галоген-низший алкил, -O-низший алкил, -O-галоген-низший алкил, циклоалкил, CN, OH, -N(низший алкил)₂ или -C(=O)NH₂. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^3 обозначает H или низший алкил. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^3 обозначает H. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^3 обозначает низший алкил.

(7) Соединение формулы (I), в которой R^4 обозначает H, галоген, низший алкил, -низший алкилен-OH, галоген-низший алкил, -O-низший алкил, -O-галоген-низший алкил, циклоалкил, CN, OH, -N(низший алкил)₂ или -C(=O)NH₂. В одном варианте осуществления

низший алкил. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой R^6 обозначает H.

(10) Соединение формулы (I), в которой в случае, где R^5 и R^6 присоединены к одному и тому же атому углерода, R^5 и R^6 образуют циклоалкан или циклический простой эфир вместе с атомом углерода, и образуют спиро-кольцо вместе с кольцом B. В одном варианте осуществления, соединение формулы (I), в которой в случае, где R^5 и R^6 присоединены к одному и тому же атому углерода, R^5 и R^6 образуют C_{3-6} циклоалкан или 3-6-членный циклический простой эфир вместе с атомом углерода и образуют спиро-кольцо вместе с кольцом B. В одном варианте осуществления, соединение формулы (I), в которой в случае, где R^5 и R^6 присоединены к одному и тому же атому углерода, R^5 и R^6 вместе с атомом углерода образуют циклоалкан.

(11) Соединение формулы (I), в которой R^7 обозначает H, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -O-низший алкил или CN. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой R^7 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил или галоген-низший алкил. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^7 обозначает H или низший алкил. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^7 обозначает низший алкил. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^7 обозначает H.

(12) Соединение формулы (I), в которой R^8 обозначает H, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -O-низший алкил или CN. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^8 обозначает H, галоген, низший алкил или галоген-низший алкил. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^8 обозначает H или низший алкил. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^8 обозначает низший алкил. В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^8 обозначает CH_3 . В одном варианте осуществления соединения формулы (I), в которой R^8 обозначает H.

(13) Соединение формулы (I), которая является непротиворечивой комбинацией двух или более из групп, описанных

выше в (1) - (12).

[0034]

Примеры комбинации, описанной выше в (13), включают следующие варианты осуществления.

(14) Соединение формулы (I), в которой R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, - низший алкилен-ОН, галоген-низший алкил, -О-низший алкил, -О-галоген-низший алкил, циклоалкил, CN, OH, -N(низший алкил)₂ или -C(=O)NH₂.

(15) Соединение формулы (I), в которой R^5 - R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -О-низший алкил или CN, или

в случае, где R^5 и R^6 присоединены к одному и тому же атому углерода, R^5 и R^6 могут образовывать C₃₋₆ циклоалкан или 3-6-членный циклический простой эфир вместе с атомом углерода и могут образовывать спиро-кольцо вместе с кольцом В, или

кольцо В может образовывать 6,7-дигидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-5(4Н)-ил вместе с R^5 и R^6 .

(16) Соединение формулы (I), в которой R^5 - R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -О-низший алкил или CN, соединение формулы (I), в которой R^5 - R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил или галоген-низший алкил. Соединение формулы (I), в которой R^5 - R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают H, низший алкил или галоген-низший алкил.

(17) Соединение формулы (I), в которой R^5 обозначает галоген-низший алкил, и R^6 , R^7 и R^8 обозначают H. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой R^5 , R^6 , R^7 и R^8 обозначают низший алкил. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой R^5 и R^8 обозначают низший алкил, и R^6 и R^7 являются H. В одном варианте осуществления соединение формулы (I), в которой R^5 и R^8 обозначают CH₃, и R^6 и R^7 обозначают H.

[0035]

Далее, частные примеры комбинации, описанной выше в (13),

включают следующие варианты осуществления.

(А) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает H, R^2 обозначает H, G^1 обозначает O, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо A обозначает пиридил, кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), X обозначает O, R^3 обозначает H, R^4 обозначает галоген, R^5 обозначает низший алкил, R^6 обозначает H, R^7 обозначает H, и R^8 обозначает низший алкил.

(В) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает H, R^2 обозначает H, G^1 обозначает O, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо A обозначает пиридил, кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), X обозначает O, R^3 обозначает H, R^4 обозначает низший алкил, R^5 обозначает низший алкил, R^6 обозначает H, R^7 обозначает H, и R^8 обозначает H.

(С) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает H, R^2 обозначает H, G^1 обозначает O, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо A является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), X обозначает связь, R^3 обозначает H или низший алкил, R^4 обозначает низший алкил или -O-низший алкил, R^5 обозначает низший алкил, R^6 обозначает H, R^7 обозначает H, и R^8 обозначает H.

(D) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает H, R^2 обозначает H, G^1 обозначает O, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо A является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), X обозначает связь, R^3 обозначает H, R^4 обозначает -O-низший алкил, R^5 обозначает низший алкил, R^6 обозначает H, R^7 обозначает H, и R^8 обозначает H.

(Е) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает H, R^2 обозначает H, G^1 обозначает O, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо A является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), X обозначает связь, R^3 обозначает H, R^4 обозначает низший алкил, R^5 обозначает низший алкил, R^6 обозначает H, R^7 обозначает H, и R^8 обозначает H.

(F) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает H, R^2

обозначает Н, G^1 обозначает О, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), Х обозначает связь, R^3 обозначает низший алкил, R^4 обозначает низший алкил, R^5 обозначает низший алкил, R^6 обозначает Н, R^7 обозначает Н, и R^8 обозначает Н.

(G) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает Н, R^2 обозначает Н, G^1 обозначает О, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо В и $R^5 - R^8$ являются группой формулы (V), R^3 обозначает Н, R^4 обозначает Н, R^5 обозначает галоген, и каждый из R^6 , R^7 и R^8 обозначает Н.

(H) Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает Н, R^2 обозначает Н, G^1 обозначает О, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), Х обозначает CH_2 , R^3 обозначает Н, R^4 обозначает Н, R^5 обозначает низший алкил, R^6 обозначает Н, R^7 обозначает Н, и R^8 обозначает низший алкил.

(I) Соединение формулы (I), в которой R^1 является Н, R^2 является Н, G^1 является О, каждый из G^2 и G^3 является CH_2 , кольцо А является пиридил, кольцо В и R^5 к R^8 являются формулой (III), Х, О, R^3 является Н, R^4 является галогеном, R^5 является галогеном, R^6 является Н, R^7 является Н, и R^8 является Н.

[0036]

Далее, другие конкретные примеры комбинации согласно вышеупомянутому (13) включают следующие варианты осуществления.

[1] Соединение формулы (I), в которой R^1 обозначает Н, R^2 обозначает Н, G^1 обозначает О, каждый из G^2 и G^3 обозначает CH_2 , кольцо А является фенилом или азотсодержащим гетероарилом, и кольцо В представляет собой 5- или 6-членный циклический амина.

[2] Соединение согласно [1], в котором кольцо А является азотсодержащим моноциклическим гетероарилом, R^3 обозначает Н или низший алкил, R^4 обозначает Н, галоген, низший алкил, -низший алкилен-ОН, галоген-низший алкил, -О-низший алкил, -О-галоген-низший алкил, циклоалкил, CN, OH, -N(низший алкил)₂ или -

$C(=O)NH_2$, и $R^5 - R^8$ являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -O-низший алкил или CN.

[2-1] Соединение согласно [1], в котором кольцо А является азотсодержащим моноциклическим гетероарилом, R^3 обозначает H или низший алкил, R^4 обозначает H, галоген, низший алкил, -низший алкилен-OH, галоген-низший алкил, -O-низший алкил, циклоалкил или CN.

[2-2] Соединение согласно [1], в котором кольцо А является азотсодержащим моноциклическим гетероарилом, R^3 обозначает H или низший алкил, R^4 обозначает H, галоген, низший алкил или -O-низший алкил.

[3] Соединение согласно [1] или [2], в котором кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), X обозначает CH_2 , O или связь, в случае, где X обозначает CH_2 , R^5 и R^6 могут быть замещены X, и $R^5 - R^8$ являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил или галоген-низший алкил.

[4] Соединение согласно [3], в котором X обозначает CH_2 или O.

[5] Соединение согласно [3], в котором X обозначает связь.

[6] Соединение согласно [4], в котором кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим один или два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), R^5 обозначает галоген или низший алкил, R^6 обозначает H, R^7 обозначает H, и R^8 обозначает H или низший алкил.

[7] Соединение согласно [6], в котором кольцо А является пиридилом, X обозначает CH_2 , R^5 обозначает галоген, и R^8 обозначает H.

[8] Соединение согласно [6], в котором кольцо А является пиридилом, X обозначает O, R^5 обозначает низший алкил, и R^8 обозначает низший алкил.

[9] Соединение согласно [5], в котором кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов, кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV), R^5 обозначает галоген или низший алкил, R^6 обозначает H, R^7

обозначает Н, и R^8 обозначает Н.

[10] Соединение согласно [1], в котором кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), Х обозначает CH_2 или О.

[11] Соединение согласно [10], в котором кольцо А, R^3 , R^4 и $R^5 - R^8$ являются каждой из групп, описанных в [2].

[12] Соединение согласно [11], $R^5 - R^8$ являются одинаковыми или разными и обозначают Н, галоген, низший алкил или галоген-низший алкил.

[13] Соединение согласно [12], в котором R^3 обозначает Н или низший алкил, R^4 обозначает Н, галоген, низший алкил или -О-низший алкил.

[14] Соединение согласно [13], в котором кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (III).

[15] Соединение согласно [1], в котором кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), Х обозначает связь.

[16] Соединение согласно [15], в котором кольцо А, R^3 , R^4 и $R^5 - R^8$ являются каждой из групп, описанных в [2].

[17] Соединение согласно [16], $R^5 - R^8$ являются одинаковыми или разными и обозначают Н, галоген, низший алкил или галоген-низший алкил.

[18] Соединение согласно [17], в котором R^3 обозначает Н или низший алкил, R^4 обозначает Н, галоген, низший алкил или -О-низший алкил.

[19] Соединение согласно [18], в котором кольцо В и $R^5 - R^8$ являются формулой (IV).

[20] Соединение согласно любому из [3] - [19], в котором [2] представляет собой [2-1] или [2-2].

[21] Соединение согласно любому из [1] - [20], в котором Х обозначает CH_2 .

[22] Соединение согласно любому из [1] - [20], в котором Х обозначает О.

[0037]

Далее, другие частные примеры комбинации согласно вышеупомянутому (13) включают следующие варианты осуществления.

[а] Соединение формулы (I), в которой $R^5 - R^8$ являются одинаковыми или разными и обозначают Н, галоген, низший алкил

или галоген-низший алкил,

причем R^5 и R^6 , взятые вместе с тем же атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать циклоалкан.

[b] Соединение согласно [a], в котором G^1 обозначает O, G^2 и G^3 обозначают CH_2 , кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (II), и X обозначает CH_2 или O.

[c] Соединение согласно [b], в котором кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), и X обозначает CH_2 или O.

[d] Соединение согласно [c], в котором кольцо A является фенилом или азотсодержащим моноциклическим гетероарилом, и азотсодержащий моноциклический гетероарил является группой, которая может быть конденсирована с бензольным кольцом или кольцом пиридина.

[e] Соединение согласно [d], в котором R^1 обозначает H, и R^2 обозначает H.

[f] Соединение согласно [e], в котором R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, - низший алкилен-OH, галоген-низший алкил, -O-низший алкил, -O-галоген-низший алкил, C_{3-6} циклоалкил или CN, и $R^5 - R^8$ являются одинаковыми или разными и обозначают H, низший алкил или галоген-низший алкил.

[g] Соединение согласно [f], в котором R^1 обозначает H, R^2 обозначает H, G^1 обозначает O, G^2 и G^3 обозначают CH_2 , кольцо A является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим один или два атома азота, кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (III), X, обозначает O, R^3 обозначает H, R^4 обозначает H или галоген, и $R^5 - R^8$ являются одинаковыми или разными и обозначают H, низший алкил или галоген-низший алкил.

[h] Соединение согласно [g], в котором кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (VI), один из R^5 и R^6 обозначает галоген-низший алкил, и другой обозначает H, и R^7 и R^8 обозначают H.

[i] Соединение согласно [g], в котором кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (VI), и R^5, R^6, R^7 и R^8 обозначают низший алкил.

[j] Соединение согласно [g], в котором кольцо B и $R^5 - R^8$ являются формулой (VI), R^5 и R^8 обозначают низший алкил, и R^6 и R^7 обозначают H.

[0038]

Частные примеры соединения, охваченного настоящим изобретением, включают соединения формулы (I) или их соли, выбранные из группы, состоящей из следующего.

N- (пиридазин-3-ил) -2- [(3S) -3- (трифторметил) пиперидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (пиридазин-3-ил) -2- [(3R) -3- (трифторметил) пиперидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (пиридазин-3-ил) -2- (2, 2, 6, 6-тетраметилморфолин-4-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- [(2R, 6S) -2, 6-диметилморфолин-4-ил] -N- (5-фторпиридин-2-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- [(2R, 6S) -2, 6-диметилморфолин-4-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (6-метоксипиридазин-3-ил) -2- [(2R) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (6-метилпиразин-2-ил) -2- [(2S) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- [(2R) -2-этилморфолин-4-ил] -N- (6-метилпиридин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (5, 6-диметилпиразин-2-ил) -2- [(2R) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (3-цианофенил) -2- [(3S) -3-метоксипирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- (4-фторпиперидин-1-ил) -N- (пиридазин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- (4-фторпиперидин-1-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (5, 6-диметилпиразин-2-ил) -2- [(2S) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- [(2S) -2-метилпиперидин-1-ил] -N- (пиридазин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- [(2S) -2-метилпиперидин-1-ил] -N- (пиразин-2-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид, и

N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- [(3S) -3-фторпиперидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид.

[0039]

Частные примеры соединения, охваченного настоящим изобретением, включают соединения формулы (I) или их соли, выбранные из группы, состоящей из следующего.

N-(пиридазин-3-ил)-2-[(3S)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид фумарат,

N-(пиридазин-3-ил)-2-[(3R)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид фумарат,

N-(пиридазин-3-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-N-(5-фторпиридин-2-ил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид,

N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид п-толуолсульфонат,

N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид бензенесульфонат,

N-(6-метоксипиридазин-3-ил)-2-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид фосфат,

N-(6-метилпиразин-2-ил)-2-[(2S)-2-метилпирролидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

2-[(2R)-2-этилморфолин-4-ил]-N-(6-метилпиридин-3-ил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

N-(5,6-диметилпиразин-2-ил)-2-[(2R)-2-метилпирролидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

N-(3-цианофенил)-2-[(3S)-3-метоксипирролидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

2- (4-фторпиперидин-1-ил) -N- (пиридазин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- (4-фторпиперидин-1-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (5, 6-диметилпиразин-2-ил) -2- [(2S) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

2- [(2S) -2-метилпиперидин-1-ил] -N- (пиридазин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид,

2- [(2S) -2-метилпиперидин-1-ил] -N- (пиразин-2-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид гидрохлорид, и

N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- [(3S) -3-фторпиперидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид бензолсульфонат.

[0040]

Соединение формулы (I) может существовать в форме таутомеров или геометрических изомеров в зависимости от вида заместителей. В настоящем описании соединение формулы (I) может быть описано только в одной форме изомеров, однако настоящее изобретение включает любые другие изомеры, изолированные формы изомеров или их смесь.

Кроме того, соединение формулы (I) может иметь в некоторых случаях асимметрические атомы углерода или аксиальную хиральность, и соответственно, оно может существовать в форме оптических изомеров. Настоящее изобретение также включает изолированную форму оптических изомеров соединения формулы (I) или их смесь.

[0041]

Далее, настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемое пролекарство соединения, представленного формулой (I). Фармацевтически приемлемое пролекарство является соединением, имеющим группу, которая может быть преобразована в аминогруппу, гидроксильную группу, карбоксильную группу и т.п. посредством сольволиза или в физиологических условиях. Примеры группы, формирующей пролекарство, включают группы, описанные, например, в *Progress in Medicine*, 1985, vol. 5, 2157-2161 и

"Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa-Shoten Ltd.)
1990, Vol. 7 (Molecular Design) pp. 163-198.

[0042]

Кроме того, соль соединения формулы (I) является фармацевтически приемлемой солью соединения формулы (I) и может образовывать соль присоединения с кислотой или соль с основанием в зависимости от вида заместителей. Частные примеры этого включают соли присоединения с неорганическими кислотами, такие как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота; и соли присоединения с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота (безиловая кислота), п-толуолсульфоновая кислота (4-метилбензолсульфоновая кислота, тозиновая кислота), аспарагиновая кислота и глутаминовая кислота.

[0043]

Настоящее изобретение далее включает различные гидраты или сольваты и полиморфные кристаллические вещества соединения формулы (I) и его соли. Кроме того, настоящее изобретение также включает соединения, меченные различными радиоактивными или нерадиоактивными изотопами.

[0044]

В рамках изобретения, термин «CIAS» относится к когнитивному нарушению, связанному с шизофренией.

"Негативные симптомы шизофрении" относятся к негативным симптомам при шизофрении.

[0045]

(Способы получения)

Соединение формулы (I) и его соль могут быть получены с

использованием характеристик на основе базовой структуры или типа заместителя и при помощи различных известных способов синтеза. Во время получения, замена соответствующую функциональную группу подходящей защитной группой (группа, которая может быть легко преобразована в соответствующую функциональную группу) на стадии исходных материалов или промежуточных соединений может быть эффективна в зависимости от типа функциональной группы в получении в некоторых случаях. Примеры такой защитной группы включают описанные Peter G M. Wuts and Theodora W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th edition), 2006" и т.п., и одна из них может быть соответственно выбрана в зависимости от условий реакции. Желаемое соединение может быть получено путем введения защитной группы для выполнения реакции и затем путем удаления защитной группы по мере необходимости.

Кроме того, пролекарство соединения формулы (I) может быть получено путем введения определенной группы на стадии от исходного материала до промежуточного соединения или путем дальнейшего осуществления реакции с использованием полученного соединения формулы (I), так же, как в случае вышеупомянутой защитной группы. Реакция может быть осуществлена с помощью способов, известных специалисту, таких как обычная этерификация, амидирование, дегидратация и т.п.

Далее будут описаны репрезентативные способы получения соединения формулы (I). Каждый из способов получения может также быть осуществлен с использованием Ссылок. Далее, способы получения согласно настоящему изобретению не ограничены примерами, показанными ниже.

[0046]

Следующие сокращения могут использоваться в некоторых случаях в настоящем описании.

AcOEt: этилацетат, AcCl: ацетилхлорид, солевой раствор: насыщенный солевой раствор, BINAP: 1,1'-бинафталин-2,2'-диилбис (дифенилфосфин), nBuLi: н-бутиллитий, tBuOH: трет-бутиловый спирт, реактив Коминса: N-(5-хлор-2-пиридил) трифлиimid,

DIPEA: N,N-диизопропилэтиламин, DMAP: N,N-диметил-4-аминопиридин, DME: диметоксиэтан, DMF: N,N-диметилформамид, DMSO: диметилсульфоксид, dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, EtOH: этанол, Et₂O: диэтиловый эфир, Et₃N: триэтиламин, FM: фумаровая кислота, реактив Ghosez: 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропенил амин, катализатор Grubbs: бензилиден[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден]дихлор (трициклогексилфосфин)рутений, HATU: 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат, HOBt: 1-гидроксibenзотриазол,, iPr₂O: диизопропиловый эфир, iPrOH: 2-пропанол, KHMDS: калий гексаметилдисилазид, KOtBu: калий трет-бутоксид, LDA: литий диизопропиламид, LHMDS: литий гексаметилдисилазид, LiTMP: 2,2,6,6-тетраметилпиперидин лития, реактив Макмерри: 1,1,1-трифтор-N-фенил-N-[(трифторметил)сульфонил]метансульфонамид, MeCN: ацетонитрил, MeOH: метанол, MgSO₄: безводный сульфат магния, NBS: N-бромсукцинимид, NMP: N-метил-2-пирролидон, NaHMDS: натрий гексаметилдисилазид, Na₂SO₄: безводный сульфат натрия, NaOtBu: трет-бутоксид натрия, OsO₄-NaIO₄: тетраоксид осмия-периодат натрия, Pd(OAc)₂: ацетат палладия (II), Pd(dba)₂: бис(дибензилиденацетон)палладий (0), Pd₂(dba)₃: трис(дибензилиденацетон)палладий (0), Pd(PPh₃)₄: тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), Pd/C: палладий на углероде, Pd(OH)₂/C: гидроксид палладия на углероде, Pt/C: платина на углероде, PyCLU: 1-(хлор-1-пирролидилметилен)пирролидиний гексафторфосфат, TBAF: тетра-н-бутиламмоний фторид, TBAI: тетрабутиламмоний йодид, TCFH: хлор-N,N,N',N'-тетраметил формамидиний гексафторфосфат, TFFH: фтор-N,N,N',N'-тетраметил-формамидиний гексафторфосфат, THF: тетрагидрофуран, Tf₂O: (CF₃SO₂)₂O, комплекс Уилкинсона: хлортрис(трифенилфосфин)родий (I), гидрохлорид WSC: N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид, tBu₂VINAP: 1,1'-бинафталин-2-ил(ди-трет-бутил)фосфин, силикагель CC: колоночная хроматография на силикагеле.

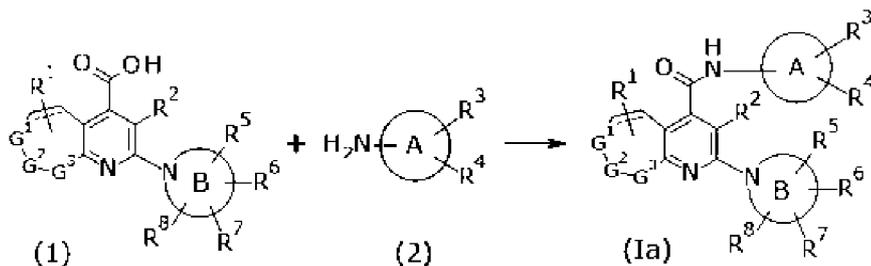
В этом описании, в частности, химической структурной формуле, следующие сокращения могут использоваться в некоторых случаях.

Ac: $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})$, Boc: трет-бутоксикарбонил, Et: C_2H_5 , Me: CH_3 , OMe: OCH_3 , Tf: CF_3SO_2 , PMB: п-метоксибензил.

[0048]

(Первый способ получения)

[Хим. 10]



(В этой формуле ---- обозначает одинарную связь или двойную связь. То же самое должно применяться в дальнейшем).

(Соединение (I) согласно настоящему изобретению является соединением, в котором ---- в соединении (Ia) обозначает одинарную связь).

[1] Соединение (Ia) может быть получено амидированием соединения (1) и соединения (2). Эта реакция может быть осуществлена путем получения галогенангидрида как промежуточного соединения от карбоновой кислоты и галогенирующего реагента в растворителе, инертном к реакции, и добавления основания и амина. Далее, в зависимости от субстрата, галогенангидрид может быть выделен один раз. Растворителями, которые могут использоваться, являются ароматические углеводороды, такие как толуол и т.п., галогенированные углеводороды, такие как CH_2Cl_2 , CHCl_3 и т.п., простые эфиры, такие как Et_2O , THF и т.п., DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, вода и смеси этих растворителей. Галогенирующими реагентами, которые могут использоваться, являются реактив Ghosez, PuClU , TCFH, TFFH, SOCl_2 , POCl_3 и т.п. Кроме того, эта реакция может быть осуществлена путем добавления небольшого количества DMF к SOCl_2 . Основание, которое может использоваться, является органическим основанием, таким как пиридин и т.п.

Активированным промежуточным соединением карбоксильной группы может быть смешанный ангидрид кислоты или активный сложный эфир и т.п., в дополнение к вышеупомянутому галогенангидриду.

Как другой способ получения, может использоваться способ с использованием конденсирующего средства. Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, путем добавления конденсирующего средства и основания. Конденсирующим средством, которое может использоваться, является гидрохлорид WSC, HATU и т.п. Растворителем, который может использоваться, является галогенированные углеводороды, NMP и т.п. Основанием, которое может использоваться, является органическое основание, такое как пиридин, Et₃N, DIPEA, DMAP и т.п., или неорганическое основание, такое как K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH и т.п. Реакция может проходить спокойно в некоторых случаях с добавлением HOBT и т.п. во время реакции.

[Литература] "Organic Syntheses", 1980, vol. 59, p. 26.

[2] Соединение (I) согласно настоящему изобретению может также быть получено гидрированием соединения, причем ---- в соединении (Ia) обозначает двойную связь. Далее, восстановление может быть осуществлено на стадии, не оказывающей влияние на другие функциональные группы ни на какой стадии от исходного материала до желаемого продукта, или соединение, в котором ---- обозначает одинарную связь, может использоваться от исходных материалов. Гидрирование может быть осуществлено в атмосфере водорода в растворителе, инертном к реакции, в присутствии металлического катализатора. Растворителем, который может использоваться, являются спирты, такие как MeOH и т.п. Металлический катализатор, который может использоваться, включает палладиевый катализатор, такой как Pd/C, Pd(OH)₂/C и т.п., платиновый катализатор, такой как Pt/C и т.п., никелевый катализатор, такой как никель Ренея и т.п., родиевый катализатор, такой как комплекс Уилкинсона и т.п., и железный катализатор, такой как восстановленное железо и т.п. В качестве источника водорода, муравьиная кислота или формиат аммония могут

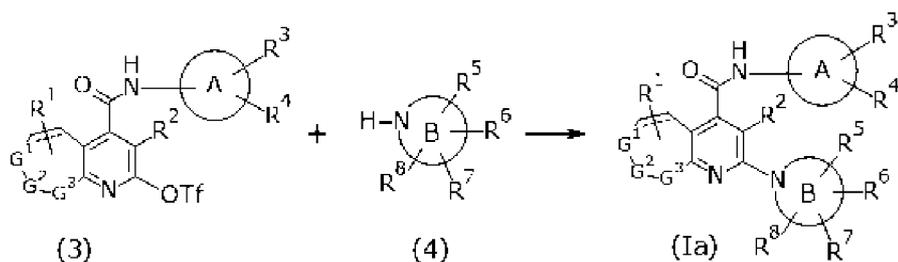
использоваться вместо газообразного водорода.

[Литература] "Reductions in Organic Chemistry", 2nd edition, ACS Monograph: 188, ACS, 1996; и "Courses in Experimental Chemistry (5th edition)", Volume 19 (2005), издано The Chemical Society of Japan (Maruzen Publishing Co. Ltd.)

[0049]

(Второй способ получения)

[Хим. 11]

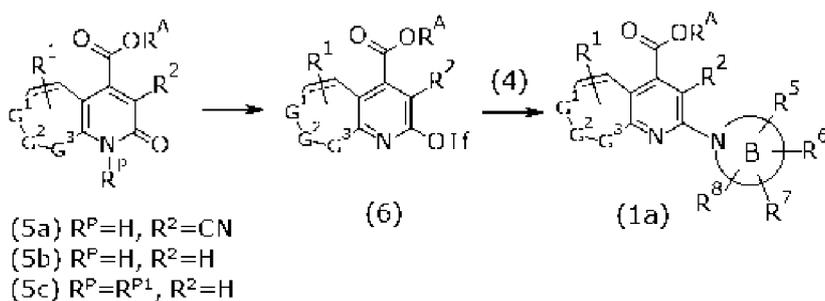


Соединение (1a) может быть получено из соединения (3) и соединения (4). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, или без растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя. Растворителем, который может использоваться, являются ароматические углеводороды, простые эфиры, галогенированные углеводороды, спирты, такие как EtOH и т.п., DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, NMP, вода и смеси этих растворителей. Далее, реакция может протекать спокойно в некоторых случаях с добавлением органического основания или неорганического основания во время реакции.

[0050]

(Способ получения исходного материала 1)

[Хим. 12]



(В этой формуле R^A обозначает защитную группу карбоксильной

группы. R^P обозначает H или R^{P1} , и R^{P1} обозначает защитную группу амидной группы. То же должно применяться в дальнейшем).

Соединение (1a) может быть получено с использованием соединения (5a), (5b) или (5c) в качестве исходного материала. R^{P1} является, например, группой PMB и т.п. Соединение (6) может быть получено трифляцией соединения (5a), (5b) или (5c). Примером R^A является низший алкил и т.п., и примером R^{P1} является PMB и т.п. Эта реакция может быть осуществлена в галогенированном углеводородном растворителе, таком как CH_2Cl_2 и т.п., с использованием трифлирующего реактива, неорганического основания или органического основания, такого как пиридин и т.п. Трифлирующим реактивом, который может использоваться, является Tf_2O , реактив Макмерри, реактив Коминса и т.п. Соединение (1a) может быть получено из соединения (6) и соединения (4). В этой реакции могут использоваться условия вышеописанного второго способа получения.

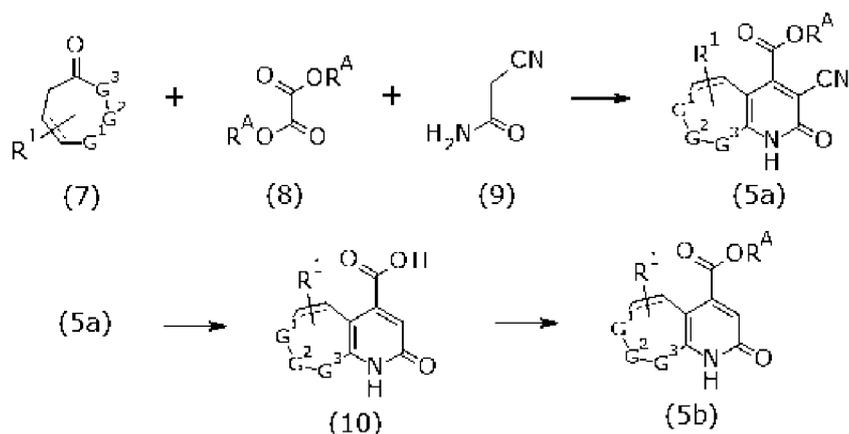
Соединение (1) может быть получено удалением защитной группы из соединения (1a). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, или без растворителя при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя. Растворителем, который может использоваться, являются ароматические углеводороды, простые эфиры, галогенированные углеводороды, спирты, такие как EtOH и т.п., DMF, DMSO, AcOEt, MeCN, NMP, вода и смеси этих растворителей. Реакция может протекать спокойно в некоторых случаях с добавлением органического основания или неорганического основания во время реакции.

Далее, в получении соединения (1a) из соединения (5a), (5b) или (5c), соединение (1a) может также быть получено без выделения соединения (6) в зависимости от субстрата.

[0051]

(Способ получения исходного материала 2)

[Хим. 13]

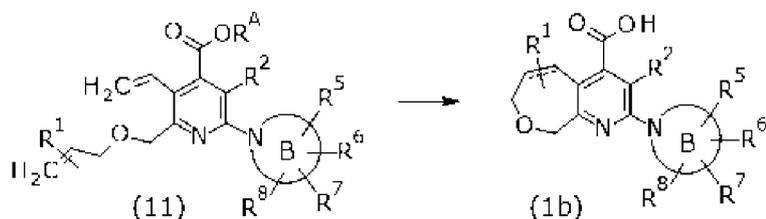


Соединение (5b) может быть получено с использованием соединения (7) в качестве исходного материала. Соединение (5a) может быть получено из соединения (7), соединения (8) и соединения (9). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии основания при нагревании. Растворителем, который может использоваться, являются спирты, такие как EtOH и т.п. Основание, которое может использоваться, является неорганическим основанием, таким как KOtBu и т.п. Соединение (5b) может быть получено через соединение (10) из соединения (5a). Соединение (10) может быть получено из соединения (5a). Эта реакция протекает с одновременным удалением группы CN и защитной группы. Эта реакция может быть осуществлена в концентрированной соляной кислоте при нагревании. Соединение (5b) может быть получено путем повторной защиты карбоксильной группы соединения (10).

[0052]

(Способ получения исходного материала 3)

[Хим. 14]



(В этой формуле R¹ обозначает замещение винильной группой боковой цепи. То же должно применяться в дальнейшем).

Соединение (1b) может быть получено из соединения (11). Эта реакция является реакцией метатезиса с закрытием кольца. Эта

реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии катализатора при температуре от комнатной до повышенной. Растворителем, который может использоваться, являются галогенированные растворители, такие как CH_2Cl_2 и т.п., или ароматические углеводороды. Катализатор, который может использоваться, является катализатором Grubbs и т.п.

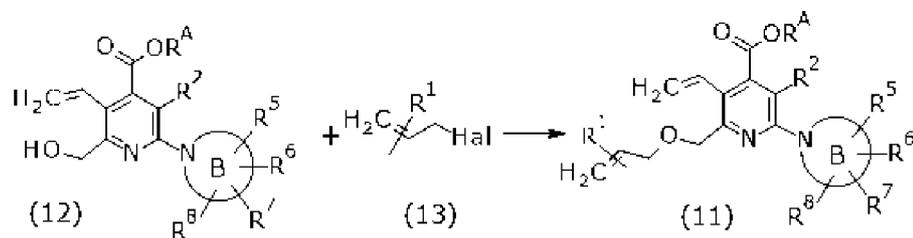
Полученный оксепан имеет двойную связь. Соединение, в котором двойная связь оксепана является одинарной связью, может быть получено гидрированием, также описанным в первом способе получения [2].

[Литература] "Angewandte Chemie International Edition", 2006, vol. 45, pp. 3760 to 3765; и "Courses in Experimental Chemistry (5th edition)", Volume 19 (2005), издано The Chemical Society of Japan (Maruzen Publishing Co. Ltd.)

[0053]

(Способ получения исходного материала 4)

[Хим. 15]



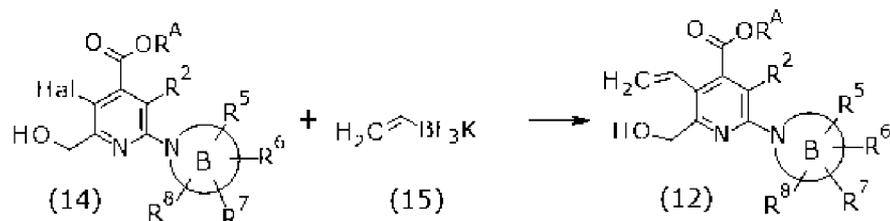
(В этой формуле Hal является галогеном. То же должно применяться в дальнейшем).

Соединение (11) может быть получено из соединения (12) и соединения (13). Реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии основания при температуре от комнатной до температуры кипения растворителя. Растворителем, который может использоваться, являются ароматические углеводороды, простые эфиры, галогенированные углеводороды, DMF, DMSO, AcOEt, MeCN и смеси этих растворителей. Основание, которое может использоваться, является органическим основанием, неорганическим основанием, таким NaH, и т.п. Реакция может протекать спокойно в некоторых случаях с катализатором фазового переноса, таким как TBAI и т.п.

[0054]

(Способ получения исходного материала 5)

[Хим. 16]



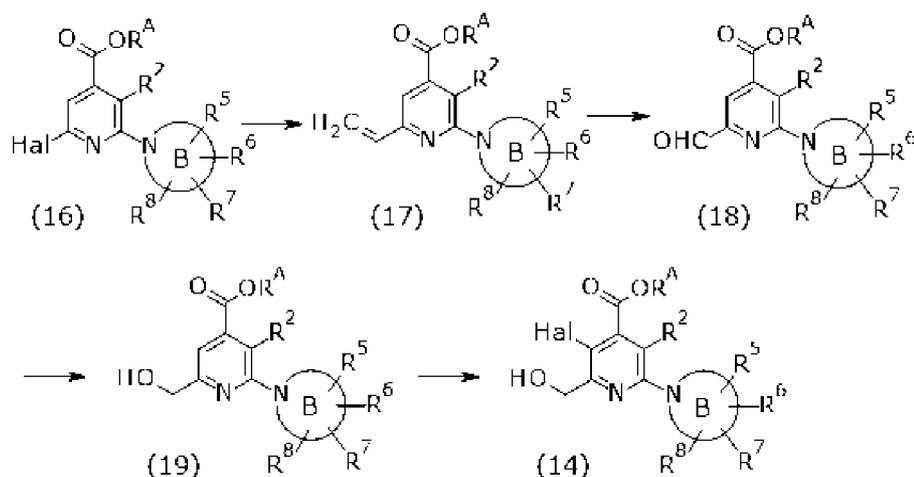
Соединение (12) может быть получено из соединения (14) и соединения (15). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии палладиевого катализатора и основания при нагревании. Растворитель, который может использоваться, является смесью органического растворителя и воды, например, THF-H₂O, диоксан-H₂O, толуол-EtOH-H₂O, DME-H₂O и т.п. Палладиевый катализатор, который может использоваться, является Pd(PPh₃)₄ и т.п. Неорганическим основанием, которое может использоваться, является KF, CsF или NaHCO₃. Органическим основанием, которое может использоваться, является Et₃N и т.п.

[Литература] "Journal of Organic Chemistry", 2006, vol. 71(26), pp. 9681-9686; и там же, 2009, vol. 74(6), pp. 2321-2327.

[0055]

(Способ получения исходного материала 6)

[Хим. 17]



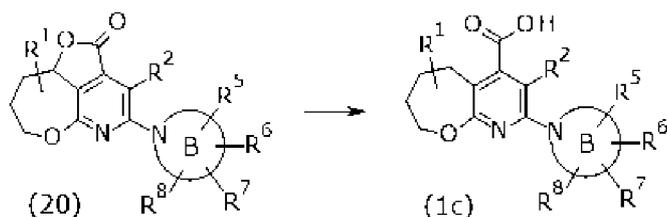
Соединение (14) может быть получено с использованием соединения (16) в качестве исходного материала. Соединение (17)

может быть получено из соединения (16) и соединения (15), описанных выше. Могут использоваться те же условия, как в способе получения Исходного материала 5. Соединение (18) может быть получено из соединения (17). Эта реакция является окислительным расщеплением с использованием окислительного агента, такого как $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$ и т.п., и в ней можно использовать стандартные условия. Соединение (19) может быть получено из соединения (18). Эта реакция является восстановлением, и в ней можно использовать NaBH_4 и т.п. в качестве восстанавливающего агента. Соединение (14) может быть получено из соединения (19). Эта реакция является галогенированием. В этой реакции в качестве реагента можно использовать галогенирующее вещество, такое как N-галогенсукцинимид и т.п.

[0056]

(Способ получения исходного материала 7)

[Хим. 18]

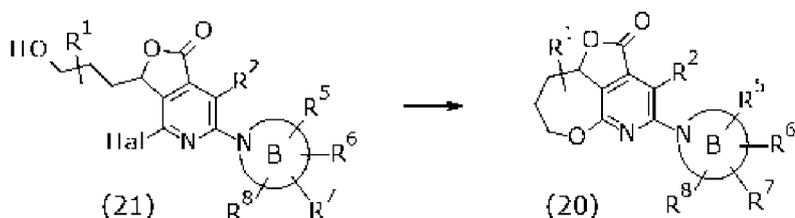


Соединение (1c) может быть получено из соединения (20). Эта реакция является гидрированием. В этой реакции можно использовать условия, описанные в первом способе получения [2].

[0057]

(Способ получения исходного материала 8)

[Хим. 19]



Соединение (20) может быть получено из соединения (21). Эта реакция является синтезом простого эфира согласно так называемому перекрестному связыванию Бухвальд-Хартвига. Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии основания, палладиевого катализатора и

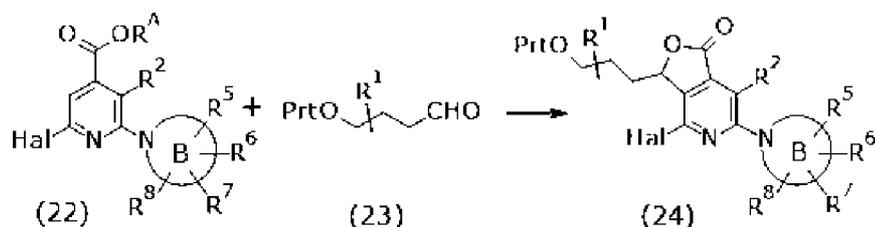
фосфинового лиганда при комнатной температуре. Растворитель, который может использоваться, является ароматическими углеводородами, такими как толуол и т.п. Палладиевым катализатором, который может использоваться, является $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, и т.п. Основание, которое может использоваться, является неорганическим основанием, таким как Cs_2CO_3 , NaOtBu и т.п. Фосфиновым лигандом, который может использоваться, является tBu_2BINAP , ферроценил фосфин и т.п.

[Литература] "Angewandte Chemie International Edition", 1998, vol. 37, pp. 2046-2067

[0058]

(Способ получения исходного материала 9)

[Хим. 20]



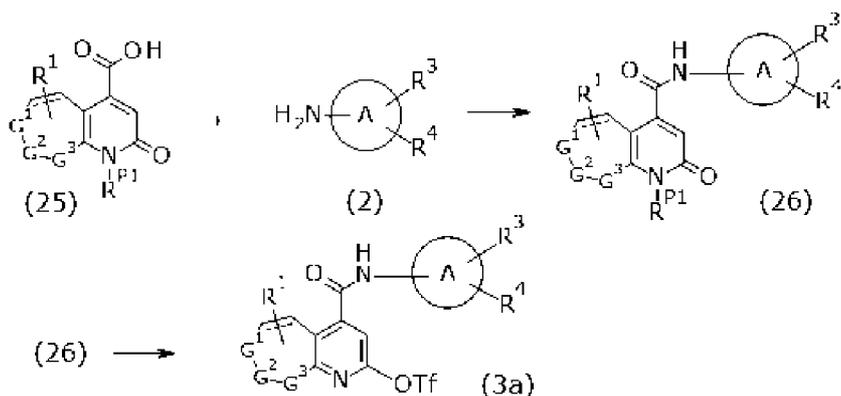
(В формуле Prt является защитной группой)

Соединение (24) может быть получено из соединения (22) и соединения (23). Prt является, например, трет-бутил(диметил)силильной группой и т.п. Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии основания. Основание, которое может использоваться, является на основе амида лития реактивом, таким как LDA, LiTMP, LHMS и т.п. Соединение (21) может быть получено удалением защитной группы соединения (24).

[0059]

(Способ получения исходного материала 10)

[Хим. 21]

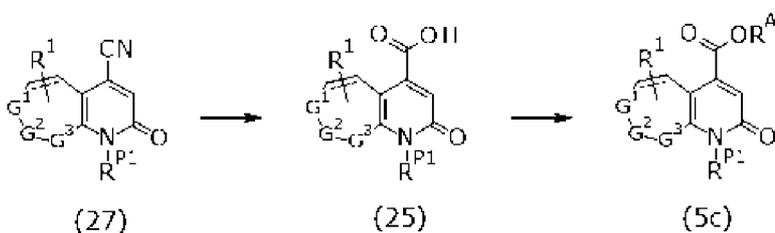


Соединение (3а) может быть получено с использованием соединения (25) в качестве исходного материала. Соединение (26) может быть получено из соединения (25) и соединения (2). Эта реакция является амидированием, и в ней можно использовать условия, описанные в первом способе получения [1]. Соединение (3а) может быть получено из соединения (26). Эта реакция является трифляцией, и в ней можно использовать условия, описанные в способе получения Исходного материала 1.

[0060]

(Способ получения исходного материала 11)

[Хим. 22]



Соединение (5с) может быть получено с использованием соединения (27) в качестве исходного материала. Соединение (25) может быть получено гидролизом соединения (27). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии основания при температуре от комнатной до повышенной в течение времени от нескольких часов до целой ночи. Растворитель, который может использоваться, является спиртом. Основание, которое может использоваться, является водным раствором NaOH и т.п.

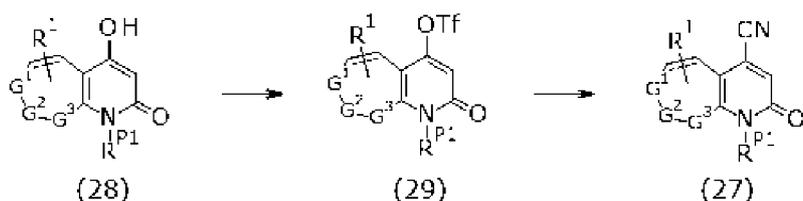
Соединение (5с) может быть получено из соединения (25). Эта реакция может обычно осуществляться в растворителе, инертном к реакции, в присутствии галогенированного алкила и основания при

температуре от комнатной до повышенной в течение времени от нескольких часов до целой ночи. Растворителем, который может использоваться, является MeCN и т.п. Галогенированным алкилом является $R^A X$ (X обозначает уходящую группу такую как Cl, Br, I и т.п.), и примером R^A является метил. Основание, которое может использоваться, является неорганическим основанием, таким как K_2CO_3 и т.п.

[0061]

(Способ получения исходного материала 12)

[Хим. 23]

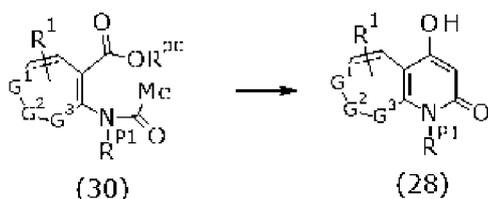


Соединение (27) может быть получено с использованием соединения (28) в качестве исходного материала. Соединение (29) может быть получено из соединения (28). Эта реакция может быть осуществлена таким же образом, как в вышеописанном способе получения Исходного материала 1. Соединение (27) может быть получено из соединения (29). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии источника CN, палладиевого катализатора, фосфинового лиганда, CH_3SO_2Na и т.п. при нагревании в течение времени от нескольких часов до целой ночи. Растворитель, который может быть использован, является DMF, H_2O и т.п. Источником CN, который может быть использован, является NaCN, KCN, $Zn(CN)_2$ и т.п. Палладиевый катализатор, который может быть использован, представляет собой $Pd_2(dba)_3$ и т.п. Фосфиновый лиганд, который может использоваться, представляет собой dppf и т.п.

[0062]

(Способ получения исходного материала 13)

[Хим. 24]

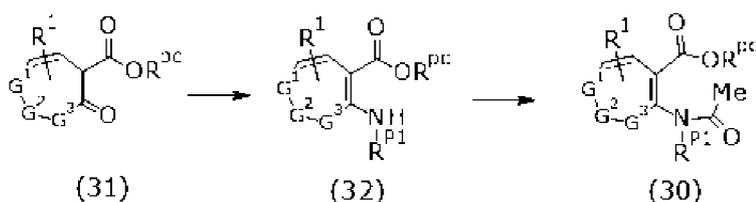


Соединение (28) может быть получено из соединения (30). Эта реакция может быть осуществлена в течение от нескольких часов до нескольких дней путем добавления реактива амида лития к соединению (30) при температуре от -30°C до -80°C , с последующим подъемом температуры. Растворителем, который может использоваться, является THF, толуол и т.п. Реактив амида лития, который может использоваться, представляет собой LDA, LiTMP, LHMDS, KHMDS или NaHMDS.

[0063]

(Способ получения исходного материала 14)

[Хим. 25]



Соединение (30) может быть получено с использованием соединения (31) в качестве исходного материала. Соединение (32) может быть получено из соединения (31). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, в присутствии $\text{R}^{\text{P1}}\text{-NH}_2$ и кислоты при температуре от комнатной до повышенной в течение от одного часа до нескольких часов. Растворителем, который может использоваться, являются спирты, такие как EtOH и т.п. Кислота, которая может использоваться, является уксусной кислотой. Соединение (30) может быть получено ацилированием соединения (32). Эта реакция может быть осуществлена в растворителе, инертном к реакции, при нагревании в течение нескольких часов после добавления MeC(=O)X (X обозначает уходящую группу, такую как Cl, Br, I и т.п.) при охлаждении льдом. Растворителем, который может использоваться, является THF и т.п.

[0064]

Соединение формулы (I) выделяют и очищают как свободное соединение, соль, гидрат, сольват или полиморфное кристаллическое вещество. Соль соединения формулы (I) может быть получена путем осуществления стандартной реакции формирования соли.

Выделение и очистку осуществляют путем использования обычных химических операций, таких как экстракция, фракционная кристаллизация, различные типы фракционной хроматографии и т.п.

Различные изомеры могут быть получены путем отбора подходящего исходного соединения или могут быть разделены с использованием различия в физико-химических свойствах между изомерами. Например, оптические изомеры могут быть получены посредством общего способа оптического разделения рацемических соединений (например, фракционной кристаллизации для индукции диастереомерной соли с оптически активными основаниями или кислотами, хроматографии с помощью хиральной колонки и т.п. и других), и далее, изомеры могут также быть получены из подходящего оптически активного исходного соединения.

[0065]

Кроме того, для удобства, концентрацию в моль/л выражают как M. Например, водный раствор 1M NaOH означает водный раствор 1 моль/л NaOH.

[0066]

Фармакологическая активность соединения формулы (I) была подтверждена следующими тестами.

(Сокращения)

В следующих Примерах тестирования настоящего описания в некоторых случаях могут использоваться следующие сокращения.

AChCl: Ацетилхолин хлорид, ATCC: American Type Culture Collection, DMEM: модифицированного по Далбекко среда Игла, EGTA: этиленгликоль-бис(2-аминоэтилокси)-N,N,N',N'-тетрауксусная кислота, FBS: Эмбриональная бычья сыворотка, HBSS: Сбалансированный солевой раствор Хэнкса, клетки HEK293: эмбриональные почечные клетки человека, HEPES: 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновая кислота, NMDA: N-метил-

D-аспартат, PNU-120596: 1-(5-хлор-2,4-диметоксифенил)-3-(5-метил-1,2-оксазол-3-ил)мочевина (регистрационный номер CAS: 501925-31-1). PNU-282987: N-(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окто-3-ил-4-хлорбензамид (регистрационный номер CAS: 123464-89-1).

[0067]

(Материалы)

Композиция буфера, используемого в Примере тестирования 1, показана.

Тестовый буфер: буфер HBSS, содержащий 1,25 мМ пробенецида.

[0068]

Пример тестирования 1 Оценка человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh с использованием FLIPR

Активность PAM тестируемого лекарственного средства оценивали в терминах интенсивности флуоресценции Ca^{2+} на основе красителя для внутриклеточного кальциевого ответа в присутствии селективного в отношении рецептора $\alpha 7$ nACh агониста PNU-282987 (регистрационный номер CAS: 123464-89-1, Tocris) с использованием FLIPR tetra (Molecular Devices).

В случае, где была получена кривая концентрация-ответ, в которой логарифм концентрации тестируемого лекарственного средства находится на абсциссе и отношение ответа (в дальнейшем, также называемого кальциевым ответом) находится на ординате, это тестируемое лекарственное средство определяли как имеющее активность PAM.

В этом тесте агонист (PNU-282987) вызывал кальциевый ответ только в присутствии PAM (PNU-120596).

[0069]

(Полочение клеток, транзистентно коэкспрессирующих человеческий рецептор $\alpha 7$ nACh/RIC3)

Кодирующую последовательность человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh (номер доступа: NM_000746,5), субклонировали в вектор pCER4 (Life Technologies). Кодирующую последовательность шаперонного белка крысы RIC3 (номер доступа: NM_001115045,3) субклонировали в вектор pCDNA3,1/Hygro (+) (Life Technologies). Полученные конструкции трансфицировали в клетки HEK293 (номер ATCC: CRL-

1573) способом электропорации с помощью Neon (Life Technologies).

[0070]

(Метод тестирования)

Кривая концентрация-ответ человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh с добавлением тестируемого лекарственного средства

Кривую концентрация-ответ человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh с добавлением тестируемого лекарственного средства получали с помощью следующего эксперимента.

Транзиентно экспрессирующие клетки, полученные таким образом, как описано выше, высевали в плотности 8×10^3 клеток/лунка на планшет с 384 лунками (Becton Dickinson) и оставляли на ночь при 37°C . DMEM+10% FBS использовали в качестве среды.

На следующий день среду удаляли и наносили Fluo4-AM (Dojindo), полученный с использованием тестового буфера, с последующим отстаиванием в течение 1 часа. Тестируемое лекарственное средство растворяли в DMSO и разбавляли до конечной концентрации от 0,03 до 100 мкМ (3-кратные разведения) тестовым буфером. Точно так же PNU-120596, который является известным PAM, разбавляли до конечной концентрации от 0,003 до 10 мкМ (3-кратные разведения). PNU-282987, который является агонистом, разбавляли до конечной концентрации 0,6 мкМ. После этого тестируемое лекарственное средство наносили на клетки с помощью FLIPR tetra, агонист (PNU-282987) добавляли 5 минут спустя и детектировали интенсивность флуоресценции в этот момент времени.

В качестве контроля использовали группу (1) без добавления тестируемого лекарственного средства, PAM (PNU-120596), или агониста (PNU-282987), и его ответ принимали за 0%. Используя группу (2) с добавлением PAM (PNU-120596) и агониста (PNU-282987), максимальная ответ принимали за 100%.

[0071]

(Оценка активности)

В результате тестов, описанных выше, некоторые

репрезентативные соединения из Примеров согласно настоящему изобретению показали усиленный зависимый от концентрации ответ (кальциевый ответ), когда эти соединения добавляли в присутствии агониста (PNU-282987), и была получена кривая концентрация-ответ человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh. Далее, кальциевый ответ не проявлялся с одним только агонистом (PNU-282987) или одними только некоторыми репрезентативными соединениями из Примеров согласно настоящему изобретению. На основании предшествующих результатов было продемонстрировано, что соединения согласно настоящему изобретению имеют активность PAM в отношении человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh.

Для количественного сравнения активности PAM тестируемого лекарственного средства значение EC_{20} и Макс. значение использовали в качестве индикаторов активности. Значение EC_{20} относится к концентрации тестируемого лекарственного средства, показывающей интенсивность ответа 20%, на кривой концентрация-ответ, принимая максимальный ответ PAM (PNU-120596) в присутствии агониста (PNU-282987) за 100%. Значение EC_{20} вычисляли с помощью анализа нелинейной регрессии на основании кривой концентрация-ответ человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh с добавлением тестируемого лекарственного средства. Макс. значение относится к максимальному значению ответа. Макс. значение выражают в терминах значения % максимального ответа тестируемого лекарственного средства в присутствии агониста (PNU-282987) относительно того, когда максимальный ответ PAM (PNU-120596) в присутствии агониста (PNU-282987) принят за 100%.

[0072]

Результаты некоторых репрезентативных соединений из Примеров согласно настоящему изобретению (значение EC_{20} и Макс. значение) показаны в таблице ниже. В этой Таблице No. обозначает номер Соединения, и Прим. обозначает Соединение Примера No.

[0073]

[Таблица 1]

Но.	EC ₂₀ (мкМ)	Макс (%)
Прим, 1	2,72	99,8
Прим, 7	0,512	94,8
Прим, 9	3,52	69,3
Прим, 12	4,35	96,9
Прим, 18	1,02	79,2

[0074]

Пример тестирования 2 Электрофизиологическая оценка человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh

Активность РАМ тестируемого лекарственного средства оценивали на основании электрического ответа в присутствии агониста рецептора $\alpha 7$ nACh Ацетилхолин хлорида (Sigma) (в дальнейшем также называемого AChCl) с использованием Qpatch НТХ (Biolin Scientific) или Qube (Biolin Scientific). Этот тест не может детектировать маленький электрический ответ одного только AChCl. Электрический ответ может быть обнаружен только в случае, когда тестируемое лекарственное средство имеет активность РАМ.

[0075]

(Материалы)

Композиция внеклеточной жидкости и внутриклеточной жидкости, используемой в Примере тестирования 2, показана ниже.

Внеклеточная жидкость (рН 7,4): NaCl 145 мМ, KCl 4 мМ, НЕРЕС 10 мМ, CaCl₂ 2 мМ, MgCl₂ 1 мМ.

Внутриклеточная жидкость (рН 7,2): KF 120 мМ, KCl 20 мМ, EGTA 0,1 мМ, НЕРЕС 10 мМ, MgCl₂ 2 мМ.

[0076]

(Получение клеток, транзитентно коэкспрессирующих человеческий рецептор $\alpha 7$ nACh/RIC3)

Клетки получали таким же образом, как в Примере тестирования 1.

[0077]

(Метод тестирования)

Ответ человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh с добавлением тестируемого лекарственного средства

Ответ человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh с добавлением

тестируемого лекарственного средства измеряли следующим экспериментом. Транзиентно экспрессирующие клетки, полученные способом, описанным выше, подвергали эксперименту после остаивания в течение ночи при 37°C. Тестируемое лекарственное средство растворяли в DMSO и затем разбавляли до конечной концентрации 3 мкМ с использованием внеклеточной жидкости. Агонист AChCl разбавляли до конечной концентрации 100 мкМ. Мембранный потенциал фиксировали при -90 мВ. Электрический ответ измеряли многоканальным способом во время одновременного добавления тестируемого лекарственного средства и AChCl к клеткам, используя QPatch HTX или Qube.

[0078]

(Оценка активности)

В результате тестов, описанных выше, случай, когда внутренний электрический ответ, определенный для человеческого рецептора $\alpha 7$ nACh, был получен, когда были добавляли 3 мкМ тестируемого лекарственного средства, определяли как положительный, и случай, когда специфический электрический ответ не наблюдался, определяли как отрицательный. Нужно отметить, что, когда концентрация агониста составляет 0, электрический ответ не наблюдался даже с добавлением тестируемого лекарственного средства.

[0079]

Результаты некоторых репрезентативных соединений из Примеров согласно настоящему изобретению показаны в таблице ниже. В этой Таблице No. обозначает номер Соединения, Прим. обозначает номер Соединения из Примеров, и Опр,1 обозначает Определение.

[0080]

[Таблица 2]

Но.	Опр, 1		Опр, 1
Прим, 18	положительный	Прим, 51	положительный
Прим, 36	положительный	Прим, 55	положительный
Прим, 40	положительный	Прим, 69	положительный
Прим, 46	положительный	Прим, 70	положительный
Прим, 48	положительный	Прим, 76	положительный
Прим, 50	положительный		

[0081]

Пример тестирования 3 Тест Y-лабиринта

Улучшающий эффект соединения согласно настоящему изобретению в отношении когнитивного нарушения оценивали с помощью теста Y-лабиринта, который является экспериментальной системой поведения при спонтанном чередовании.

[0082]

(Экспериментальное устройство)

В качестве Y-лабиринта использовался лабиринт, в котором три рукава, имеющие каждый длину 40 см, высоту стенки 13 см, ширину основания 3 см и ширину вершины 10 см, присоединены друг к другу в форме Y под углом 120 градусов.

[0083]

(Метод тестирования)

Тестируемое лекарственное средство (0,1, 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг, суспендированных в 0,5% метил целлюлозе), перорально вводили один раз самцам мышей ddY возрастом 5-6-недель (n=8, Japan SLC, Inc.) за 0,5 или за один час до начала теста Y-лабиринта, и далее МК-801 (Sigma), который является антагонистом рецептора NMDA, вызывающим когнитивное нарушение, вводили внутрибрюшинно в дозе 0,15 мг/кг за 20 минут перед началом теста Y-лабиринта.

Далее, для мышей в контрольной группе носитель (0,5% метил целлюлозы) использовали вместо тестируемого лекарственного средства, и использовали физиологический солевой раствор, не МК-801.

Для мышей в контрольной группе МК-801 носитель (0,5% метил целлюлозы) использовали вместо тестируемого лекарственного

средства.

Вышеописанным мышам давали свободно исследовать пространство в течение 8 минут, будучи помещенными в конец одного рукава в Y-лабиринте. Количество раз, когда мыши вошли в рукав, было посчитано и взято в качестве общего числа входов. Количество раз, когда мыши последовательно вошли в три разных рукава, (например, принимая три рукава в качестве а, b и с, соответственно, случай, где порядок вхождения в рукава был «abcсbасab», был посчитан как 4) рассматривали как число поведения спонтанного чередования. Степень поведения спонтанного чередования вычисляли следующим вычислением и использовали в качестве индекса для поведения спонтанного чередования:

Степень поведения спонтанного чередования = [число поведения спонтанного чередования / (общее число входов - 2)] x 100

Более высокое значение индекса указывает поддержание краткосрочной памяти.

[0084]

(Анализ данных)

Анализ на значительную разницу между контрольной группой и контрольной группой МК-801 был выполнен с помощью t-теста Студента. Далее, тест на значительную разницу между группой, получавшей тестируемое лекарственное средство, и контрольной группой МК-801 осуществляли с помощью теста множественного сравнения типа Даннетта, и определяли улучшающий эффект тестируемого лекарственного средства при изучении нарушения. С помощью $P < 0,05$ в каждом тесте было определено, что существует значительная разница.

[0085]

Результаты, что репрезентативные соединения из Примеров согласно настоящему изобретению значительно улучшали поведение спонтанного чередования, показаны в таблице ниже. В этой Таблице No. обозначает номер Соединения, Прим. обозначает номер Соединения из Примеров, и Опр,2 обозначает эффективную дозу.

[0086]

[Таблица 3]

№.	Опр, 2
Прим, 18	1, 3, 10 мг/кг
Прим, 37	0, 3, 1, 3, 10 мг/кг
Прим, 76	1, 3, 10 мг/кг

[0087]

В результате тестов, описанных выше, активность РАМ на рецепторе $\alpha 7$ nACh была подтверждена для репрезентативных соединений формулы (I). Далее, в результате тестов, проведенных выше, было подтверждено, что репрезентативные соединения формулы (I) эффективны в тесте Y-лабиринта. Поэтому можно ожидать, что соединение формулы (I) может использоваться для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

[0088]

Фармацевтическая композиция, содержащая один или два или более видов соединений формулы (I) или их солей в качестве активного ингредиента, может быть получена с помощью эксципиентов, обычно используемых в данной области техники, т.е., фармацевтических эксципиентов, фармацевтических носителей и т.п., согласно обычно используемому способу.

Введение может быть осуществлено либо пероральным введением посредством таблеток, пилкуль, капсул, гранул, порошков, растворов и т.п., либо парентеральным введением инъекциями, такими как внутрисуставные, внутривенные или внутримышечные инъекции, суппозиториями, трансдермальными жидкими препаратами, мазями, трансдермальными пластырями, трансмукозальными жидкими препаратами, трансмукозальными пластырями, ингаляторами и т.п.

[0089]

В качестве твердой композиции для перорального введения могут использоваться таблетки, порошки, гранулы и т.п. В такой твердой композиции один или два или более активных ингредиента(ов) смешивают с по меньшей мере одним неактивным эксципиентом. В обычном способе композиция может содержать

неактивные добавки, такие как лубрикант, разрыхлитель, стабилизатор или солюбилизатор. Если необходимо, таблетки или пилюли могут быть покрыты сахаром или пленкой для вещества формирования желудочного или тонкокишечного покрытия.

Жидкая композиция для перорального введения содержит фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, эликсиры и т.п., и также содержит обычно используемые инертные разбавители, например, очищенную воду или EtOH. В дополнение к инертному разбавителю, жидкая композиция может также содержать вспомогательные вещества, такие как солюбилизующий агент, увлажняющий агент и суспендирующий агент, подсластители, вкусовые агенты, ароматизаторы и антисептики.

[0090]

Инъекции для парентерального введения включают стерильные препараты в форме водного или неводного раствора, суспензии и эмульсии. Водный растворитель включает, например, дистиллированную воду для инъекции и физиологический солевой раствор. Примеры неводного растворителя включают спирты, такие как EtOH. Такая композиция может дополнительно содержать вещество, придающее тоничность, антисептик, увлажняющее вещество, эмульгирующее вещество, диспергирующее вещество, стабилизирующее вещество или солюбилизатор. Их стерилизуют, например, фильтрацией через удерживающий бактерии фильтр, примешиванием бактерицида или облучением. Кроме того, они могут также использоваться путем получения стерильной твердой композиции и растворения или суспендирования его в стерилизованной воде или стерильном растворителе для инъекции перед использованием.

[0091]

Примеры агента для наружного применения включают мази, пластыри, крема, желе, пластыри, спреи, лосьоны, глазные капли, глазные мази и т.п. Вещества содержат обычно используемые основания мази, основания лосьона, водные или неводные жидкие препараты, суспензии, эмульсии и т.п.

[0092]

В качестве трансмукозальных агентов, таких как ингалятор и трансназальный агент, используются таковые в твердой, жидкой или полутвердой форме, и они могут быть получены в соответствии с обычным известным способом. Например, известный эксципиент, и также агент рН, антисептик, сурфактант, лубрикант, стабилизатор, загуститель и т.п. может быть соответствующим образом добавлен. Для введения может использоваться подходящее устройство для ингаляции или вдувания. Например, соединение может быть введено индивидуально или как порошок составленной смеси, или как раствор или суспензия в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, с помощью известного устройства или распылителя, такого как устройство для введения ингаляцией отмеренных доз и т.п. Сухой порошковый ингалятор и т.п. может быть для однократного или многократного введения, и могут использоваться сухой порошок или содержащая порошок капсула. Также это может быть в такой форме, как герметичный аэрозольный спрей, в котором используется подходящий агент для извлечения, например, подходящий газ, такой как хлорфторалкан, углекислый газ и т.п., или другие формы.

[0093]

В общем случае перорального введения суточная доза предпочтительно составляет приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг, предпочтительно от 0,003 до 30 мг/кг, и более предпочтительно от 0,01 до 10 мг/кг, в расчете на массу тела, при введении в одной части или в 2-4 разделенных частях. В случае внутривенного введения суточная доза предпочтительно составляет приблизительно от 0,001 до 10 мг/кг в расчете на массу тела, один раз в сутки или два или более раз в сутки. Кроме того, трансмукозальный агент вводят в дозе приблизительно от 0,001 до 10 мг/кг в расчете на массу тела, один раз в сутки или два или более раз в сутки. Дозу определяют в зависимости от отдельного случая, принимая к рассмотрению симптомы, возраст и пол и т.п..

[0094]

Несмотря на то, что она варьирует в зависимости от путей введения, лекарственных форм, мест введения или типов эксципиентов и добавок, фармацевтическая композиция согласно

настоящему изобретению содержит от 0,01% до 100 вес.%, и в одном варианте осуществления, от 0,01% до 50 вес.% одного или более видов соединения формулы (I) или его соли, которое является активным ингредиентом.

[0095]

Соединение формулы (I) может использоваться в комбинации с различными агентами для лечения или профилактики заболеваний, для которых соединение формулы (I) считается эффективным. Комбинированный препарат может быть введен одновременно или отдельно и постоянно или с желаемым временным интервалом. Препараты для совместного введения могут быть смесью или могут быть составлены индивидуально.

Примеры

[0096]

Далее способы получения соединения формулы (I) будут описаны более подробно с помощью Примеров. Кроме того, настоящее изобретение не ограничено соединениями, описанными в следующих Примерах. Кроме того, способы получения исходных соединений будут описаны в Примерах получения.

[0097]

Кроме того, следующие сокращения могут использоваться в некоторых случаях в настоящем описании, например, в Таблицах, приведенных ниже.

Но.: Соединение No., No./Инф: Соединение No./ (соль и информация об оптической активности соединения), Pr.: Пример получения No., Прим.: Пример No., Реф.: способ получения (указание, что соединение было получено способом, который подобен такому для соединения из Примера No. или Пример получения No., описанного в столбце), Стр.: Химическая структурная формула, Дан.: Физико-химические данные, ESI+: значение m/z ($[M+H]^+$, если не указано иное) в ESI-MS+, APCI/ESI+: значение m/z ($[M+H]^+$, если не указано иное) в одновременном измерении APCI-MS+ и ESI-MS+, и ЯМР1: δ (ppm) измеренный ^1H -ЯМР при 400 МГц в растворителе DMSO- d_6 . Сигналы ЯМР показывают репрезентативный сигнал.

FM: фумаровая кислота, TS: п-толуолсульфоновая кислота (тозиновая кислота), BS: бензолсульфоновая кислота (безиловая кислота), и PA: фосфорная кислота.

В No./Инф, например, "Ex1/FM, CHR" указывает, что соединение Ex1 является фумаратом, оптически активным.

В Реф., например, «Ex1» в столбце Ex2 указывает, что соединение Примера Ex2 было получено таким же образом, как в способе, описанном в Ex1.

[0098]

Пример получения 1

EtOH (150 мл) добавляли к KOtBu (27 г) при комнатной температуре и перемешивали до растворения. Диэтил оксалат (35 г) добавляли к реакционной смеси, и добавляли оксепан-4-он (23,99 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре и перемешивали в течение 45 минут при 70°C. 2-цианоацетамид (20 г) добавляли к реакционной смеси при 70°C с последующим охлаждением до комнатной температуры и перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 дня. 1M соляную кислоту (240 мл) добавляли к реакционной смеси, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением смеси (26,9 г) этил-3-циано-2-оксо-1,2,5,7,8,9-гексагидрооксепино[4,3-b]пиридин-4-карбоксилата и этил-3-циано-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата.

[0099]

Пример получения 2

Концентрированную соляную кислоту (200 мл) добавляли к смеси (26,9 г) этил-3-циано-2-оксо-1,2,5,7,8,9-гексагидрооксепино[4,3-b]пиридин-4-карбоксилата и этил-3-циано-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата, затем перемешивали при 120°C в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли EtOH (500 мл), затем концентрировали при пониженном давлении с получением смеси (21,5 г) 2-оксо-

1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b] пиридин-4-карбоновой кислоты и 2-оксо-1,2,5,7,8,9-гексагидрооксепино [4,3-b] пиридин-4-карбоновой кислоты.

[0100]

Пример получения 3

Смесь смеси (19 г) 2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b] пиридин-4-карбоновой кислоты и 2-оксо-1,2,5,7,8,9-гексагидрооксепино [4,3-b] пиридин-4-карбоновой кислоты, EtOH (200 мл) и концентрированной серной кислоты (18 г) перемешивали при 90°C в течение 8 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли H₂O с последующей экстракцией AcOEt. Органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (CHCl₃/MeOH) с получением этил-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b] пиридин-4-карбоксилата (2,36 г).

[0101]

Пример получения 4

Пиридин (270 мкл) и Tf₂O (550 мкл) добавляли к смеси этил-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b] пиридин-4-карбоксилата (700 мг) и CH₂Cl₂ (10 мл) при охлаждении льдом с последующим перемешиванием при охлаждении льдом в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли CHCl₃ и добавляли H₂O для разделения жидкости. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением этил-2-[[(трифторметил)сульфонил]окси]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино [4,5-b] пиридин-4-карбоксилата (1,04 г).

[0102]

Пример получения 5

3-(трифторметил)пиперидин (750 мг) добавляли к смеси этил-2-[[(трифторметил)сульфонил]окси]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино [4,5-b] пиридин-4-карбоксилата (600 мг) и DMSO (5 мл), который затем перемешивали при комнатной температуре в

течение 3 дней. Затем 3-(трифторметил)пиперидин (200 мкл) добавляли к реакционной смеси, затем перемешивали в течение ночи при 40°C. H₂O добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией AcOEt. Органический слой промывали смесью H₂O-солевой раствор (1:1), высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением этил-2-[3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (174 мг).

[0103]

Пример получения 6

Пиридин (0,788 г) добавляли к смеси этил-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (2 г) и CH₂Cl₂ (10 мл), и затем добавляли Tf₂O (2,8 г) при охлаждении льдом. Реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли CHCl₃ и добавляли H₂O с последующей экстракцией CHCl₃. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в DMSO (10 мл) и добавляли (2R,6S)-2,6-диметилморфолин (7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 40°C. Реакционную смесь разбавляли AcOEt и добавляли H₂O с последующей экстракцией AcOEt. Органический слой промывали последовательно H₂O и солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением этил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (0,562 г).

[0104]

Пример получения 7

Смесь этил-2-[[(трифторметил)сульфонил]окси]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (850 мг), 1,4-диоксана (17 мл), 2,2,6,6-тетраметилморфолина (660 мг), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он-палладия (3:2) (210 мг), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил) бис (дифенилфосфина) (2,66 г) и Cs₂CO₃

(1,5 г) перемешивали при 140°C в течение 1 часа с помощью микроволнового реактора. После того, как реакцию смесь разбавляли AcOEt и H₂O, нерастворимый материал удаляли фильтрацией, и затем фильтрат отделяли. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением этил-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (495 мг).

[0105]

Пример получения 8

1М водный раствор NaOH (2 мл) добавляли к раствору этил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (300 мг) в EtOH (30 мл) с последующим перемешиванием при 60°C в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли 1М соляную кислоту (2 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и добавляли H₂O с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 минут. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали H₂O и затем высушивали при пониженном давлении с получением 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (200 мг).

[0106]

Пример получения 9

Смесь метил-2-хлор-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]изоникотината (4,54 г), калий трифтор(винил)бората (3,2 г), аддукта [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорида и дихлорметана (900 мг), Et₃N (4,5 мл) и изопропанола (90 мл) перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 18 часов. AcOEt и H₂O добавляли к реакционной смеси, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением метил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-винилизоникотината (4,19 г).

[0107]

Пример получения 10

OsO₄ (2,5% раствор tBuOH, 10,3 мл) добавляли к смеси метил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-винилизоникотината (3,03 г), THF (90 мл) и H₂O (30 мл), которую затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. NaIO₄ (6,99 г) добавляли к реакционной смеси, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. AcOEt и H₂O добавляли к реакционной смеси, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой последовательно промывали 20%-м водным раствором Na₂S₂O₃ и соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением метил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-формилизоникотината (2,67 г).

[0108]

Пример получения 11

NaBH₄ (400 мг) добавляли в атмосфере азота и при охлаждении льдом к смеси метил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-формилизоникотината (2,67 г) и THF (80 мл), которую затем перемешивали при комнатной температуре от 0°C в течение 3,5 часов. AcOEt и насыщенный водный раствор NH₄Cl добавляли к реакционной смеси, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-(гидроксиметил)изоникотината (2,70 г).

[0109]

Пример получения 12

NBS (1,83 г) добавляли к смеси метил-2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-6-(гидроксиметил)изоникотината (2,69 г) и MeCN (80 мл), которую затем перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. AcOEt и H₂O добавляли к реакционной смеси, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением метил-3-бром-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-

(гидроксиметил)изоникотината (2,33 г).

[0110]

Пример получения 13

Смесь метил-3-бром-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-(гидроксиметил)изоникотината (800 мг), калий трифтор(винил)бората (600 мг), аддукта [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) дихлорида и дихлорметана (330 мг), Et₃N (850 мкл) и бутан-1-ола (16 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 5,5 часов. К реакционной смеси добавляли CHCl₃ и H₂O, затем экстрагировали CHCl₃. Органический слой высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/АсОEt) с получением метил-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-(гидроксиметил)-3-винилизоникотината (634 мг).

[0111]

Пример получения 14

Гидрид натрия (55%-я дисперсия в минеральном масле, 225 мг) добавляли в атмосфере азота и при охлаждении льдом к смеси метил-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2-(гидроксиметил)-3-винилизоникотината (630 мг) и DMF (19 мл), которую затем перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. 3-бромпроп-1-ен (440 мкл) добавляли при охлаждении льдом к реакционной смеси, затем перемешивали при комнатной температуре от 0°C в течение 21 часа. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор NH₄Cl и CHCl₃, затем экстрагировали CHCl₃. Органический слой высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 1М водный раствор NaOH (5,2 мл) и THF (10 мл), затем перемешивали при 80°C в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли 1М соляной кислоты (5,2 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. К реакционной смеси добавляли H₂O и CHCl₃, затем экстрагировали CHCl₃. Органический слой высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (CHCl₃/MeOH) с получением 2-[(аллилокси)метил]-

6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-винилизоникотиновой кислоты (579 мг).

[0112]

Пример получения 15

Катализатор Grubbs (75 мг) добавляли в атмосфере азота к смеси 2-[(аллилокси)метил]-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-винилизоникотиновой кислоты (577 мг) и CH_2Cl_2 (170 мл), которую затем перемешивали в течение 4 часов при нагревании с обратным холодильником. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$). К остатку добавляли EtOH (15 мл) и Pd/C с 10%-м содержанием воды (180 мг), затем перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь разбавляли MeOH, фильтровали через Целит и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,7,9-тетрагидрооксепино[3,4-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (477 мг).

[0113]

Пример получения 16

DIPEA (6,5 мл) и (2R,6S)-2,6-диметилморфолин (3,5 мл) добавляли к раствору метил-2,6-дихлоризоникотината (4,0 г) в 1,4-диоксане (78 мл), который затем перемешивали при 100°C в течение 12 часов. К реакционной смеси добавляли H_2O и AcOEt, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой высушивали над MgSO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС (гексан/AcOEt) с получением метил-2-хлор-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]изоникотината (4,54 г).

[0114]

Пример получения 17

Смесь 2,2,6,6-тетраметилпиперидин (0,624 г) и THF (5 мл) охлаждали в ванне сухой лед-ацетон и добавляли nBuLi (2,6M раствор в гексане, 1,65 мл) с последующим нагреванием до -20°C и перемешиванием в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждали в ванне сухой лед-ацетон, к которой добавляли по каплям раствор метил-2-хлор-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]изоникотината

(1,0 г) в THF (5 мл) с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли при той же температуре раствор 4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}бутанала (1,0 г) в THF (5 мл) с последующим постепенным нагреванием до комнатной температуры и перемешиванием в течение 4 часов. К реакционной смеси добавляли H₂O и солевой раствор, затем экстрагировали AcOEt и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли THF (6 мл) и TBAF (1M раствор THF, 6 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. К реакционной смеси добавляли H₂O и солевой раствор, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением 4-хлор-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-фуоро(3-гидроксипропил)[3,4-с]пиридин-1(3H)-она (0,277 г).

[0115]

Пример получения 18

Смесь 4-хлор-6-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-3-фуоро(3-гидроксипропил)[3,4-с]пиридин-1(3H)-она (0,30 г), толуола (3 мл), Cs₂CO₃ (0,45 г), Pd(OAc)₂ (20 мг) и 1,1'-бинафталин-2-ил(ди-трет-бутил)фосфина (40 мг) перемешивали в микроволновом реакторе в атмосфере аргона при 120°C в течение 4 часов. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и затем очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-7,8,9,9a-тетрагидро-2H-1,6-диокса-5-азабензо[CD]азулен-2-она (120 мг).

[0116]

Пример получения 19

Смесь 4-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-7,8,9,9a-тетрагидро-2H-1,6-диокса-5-азабензо[CD]азулен-2-она (75 мг), MeOH (10 мл) и 10% Pd/C (0,1 г) перемешивали в атмосфере водорода при 3,4 атмосферного давления при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали через Целит и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку

добавляли MeOH (20 мл) и 10% Pd/C (0,35 г), затем перемешивали в атмосфере водорода при 3,6 атмосферного давления при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь фильтровали через Целит, концентрировали при пониженном давлении и высушивали с получением 8-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-2,3,4,5-тетрагидрооксепино[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (58 мг).

[0117]

Пример получения 20

1-(4-метоксифенил)метанамин (91,1 г) и AcOH (16 г) добавляли к смеси этил-5-оксооксепан-4-карбоксилата (103 г) и EtOH (500 мл), которую затем перемешивали при 50°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли AcOEt и H₂O, затем экстрагировали AcOEt. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором, высушивали над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и затем высушивали с получением этил-5-[(4-метоксибензил)амино]-2,3,6,7-тетрагидрооксепин-4-карбоксилата (169 г).

[0118]

Пример получения 21

NaN (60%-я дисперсия в минеральном масле, 13,2 г) добавляли при охлаждении льдом к смеси этил-5-[(4-метоксибензил)амино]-2,3,6,7-тетрагидрооксепин-4-карбоксилата (77,6 г) и THF (620 мл), которую затем перемешивали при той же температуре в течение 10 минут, и добавляли AcCl (27 мл) с последующим перемешиванием при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение 6,3 часов. При охлаждении льдом реакционную смесь добавляли к смеси 1M соляной кислоты (153 мл), солевого раствора (153 мл) и льда (150 г). К реакционной смеси добавляли AcOEt. Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали AcOEt. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-5-[ацетил(4-метоксибензил)амино]-2,3,6,7-тетрагидрооксепин-4-карбоксилата (85,1 г).

[0119]

Пример получения 22

LHMDS (1,1M раствор THF, 240 мл) добавляли к смеси этил-5-[ацетил(4-метоксибензил)амино]-2,3,6,7-тетрагидрооксепин-4-карбоксилата (91,9 г) и THF (200 мл) при -65°C с последующим перемешиванием в течение 1 часа и добавляли LHMDS (1,1M раствор в THF, 260 мл) с последующим дальнейшим перемешиванием при -65°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли H_2O и гексан с последующим перемешиванием при комнатной температуре, и водный слой собирали. Концентрированную соляную кислоту (46 мл) добавляли к водному слою, который затем перемешивали. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и затем высушивали при пониженном давлении с получением (4-метоксибензил) 4-гидрокси-1-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-2(1H)-она (30 г).

[0120]

Пример получения 23

2-аминоэтил гидросульфат (40 г) добавляли при охлаждении льдом к смеси KOH (17 г) и H_2O (12 мл), которую затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, и добавляли по каплям раствор MeOH (2 мл) (2R)-2-этилоксирана (2 г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов водный раствор (12 мл) KOH (31 г) добавляли при охлаждении льдом с последующим перемешиванием при 50°C в течение 12 часов. Реакционный раствор фильтровали через целит. Ди-трет-бутил бикарбонат (6 г) добавляли к фильтрату, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали AcOEt, и органический слой высушивали над Na_2SO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt) с получением трет-бутил-(2R)-2-этилморфолин-4-карбоксилата (1,0 г).

[0121]

Пример получения 24

1,1,1-трифтор-N-фенил-N-[(трифторметил)сульфонил]метансульфонамид (37,11 г) добавляли к смеси 4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-5,6,8,9-

тетрагидрооксепино [4,5-b]пиридин-2(1H)-она (32,95 г) и DMF (165 мл), которую затем перемешивали при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли Et₃N (16 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. H₂O добавляли при охлаждении льдом к реакционной смеси, затем перемешивали и собирали фильтрацией, получая 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (43,4 г).

[0122]

Пример получения 25

В атмосфере аргона при 90°C Pd₂(dba)₃ (291 мг), dppf (422 мг), 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b]пиридин-4-ил трифторметансульфонат (27,5 г), Zn(CN)₂ (4,47 г) и H₂O (1,4 мл) добавляли к DMF (140 мл), затем перемешивали при 110°C в течение 3 часов. NH₄Cl (25%-й водный раствор)-28% водный NH₃-H₂O (4:1:4, 80 мл) добавляли при охлаждении льдом к реакционной смеси, которую затем перемешивали. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и затем высушивали при пониженном давлении, получая 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b]пиридин-4-карбонитрил (13,2 г).

[0123]

Пример получения 26

Смесь 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-b]пиридин-4-карбонитрила (17 г), EtOH (12 мл) и 3M водного раствора NaOH (45 мл) перемешивали при 85°C в течение 15 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит. Тoluол добавляли к фильтрату, затем перемешивали и разделяли. Активированный уголь (очищенный Shirasagi (зарегистрированный товарный знак), 3,7 г, добавляли к водному слою, затем перемешивали и фильтровали через целит. 3M соляной кислоты (45 мл) добавляли при охлаждении льдом к фильтрату и затем перемешивали. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и затем высушивали при пониженном давлении, получая 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино [4,5-

b]пиридин-4-карбоновую кислоту (16,7 г).

[0124]

Пример получения 27

K_2CO_3 (14 г) и CH_3I (21,6 г) добавляли к смеси 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (16,7 г) и CH_3CN (167 мл), которую затем перемешивали при 45°C в течение 4,5 часов. Нерастворимый материал реакционной смеси отделяли фильтрацией, и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли H_2O , затем перемешивали при комнатной температуре и перемешивали при охлаждении льдом. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, получая метил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилат (16,3 г).

[0125]

Пример получения 28

В атмосфере азота смесь CH_2Cl_2 (110 мл) и Tf_2O (36,7 г) добавляли к смеси метил-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (22,3 г), CH_2Cl_2 (220 мл) и пиридина (15,4 г), которую затем перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 часов, и далее добавляли Tf_2O (5,5 г) с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли гексан и $AcOEt$, затем концентрировали при пониженном давлении и добавляли гексан, $AcOEt$ и H_2O с последующим разделением жидкости. Органический слой последовательно промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и H_2O и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали CCl_4 на силикагеле (гексан/ $AcOEt$) с получением метил-2-[[(трифторметил)сульфонил]окси]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (22,3 г).

[0126]

Пример получения 29

(2R,6S)-2,6-диметилморфолин (13,9 г) добавляли к смеси метил-2-[[(трифторметил)сульфонил]окси]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксилата (8,55 г) и $DMSO$

(43 мл), которую затем перемешивали при 50°C в течение 17 часов. К реакционной смеси добавляли гексан-АсОEt (1:1), и H₂O добавляли при охлаждении льдом с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Органический слой собирали, и водный слой экстрагировали гексаном-АсОEt (1:1). Объединенный органический слой промывали 1%-м водным раствором лимонной кислоты и 20%-м физиологическим солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли АсОEt (18 мл) и затравочные кристаллы метил-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксилат гидрохлорида, и хлорид водорода (4М раствор АсОEt, 6, 7 мл) добавляли при охлаждении льдом с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли iPr₂O (38 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Осадок собирали фильтрацией и затем высушивали при пониженном давлении с получением метил-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксилат гидрохлорида (6, 46 г).

[0127]

Пример получения 30

Водный раствор NaOH 50% (6, 23 мл) добавляли к раствору метил-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксилат гидрохлорида (17, 0 г) в MeOH (170 мл), который затем перемешивали при 50°C в течение 7 часов. К реакционной смеси добавляли MeOH (50 мл), и при охлаждении льдом добавляли концентрированную H₂SO₄ (2, 43 г), и затем добавляли CHCl₃ и Na₂SO₄. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через Целит и промывали CHCl₃-MeOH (4:1). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли CHCl₃-MeOH (9:1), и нерастворимый материал отделяли фильтрацией. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли MeCN, затем перемешивали при нагревании с обратным холодильником. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией

и затем высушивали при пониженном давлении с получением 2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (12, 2 г).

[0128]

Пример получения 31

Реактив Ghosez (4, 87 г) добавляли при охлаждении льдом к смеси 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2, 5, 6, 8, 9-гексагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (8 г) и CH_2Cl_2 (120 мл), которую затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Далее, смесь 5-хлорпиридин-2-амин (3, 44 г), пиридина (5, 76 г) и CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли при охлаждении льдом к реакционной смеси, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. К реакционной смеси добавляли H_2O , затем экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали *i*PrOH при нагревании с обратным холодильником, собирали фильтрацией и затем высушивали при пониженном давлении, получая N-(5-хлорпиридин-2-ил)-1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2, 5, 6, 8, 9-гексагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоксамид (5, 30 г).

[0129]

Пример получения 32

Смесь 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2, 5, 6, 8, 9-гексагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (3 г), гидрохлорида WSC (2, 1 г), пиридазин-3-амин (1, 1 г), MeCN (30 мл), Et_3N (1, 1 г) и NOBT (1, 35 г) перемешивали при 60°C в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) с получением 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1, 2, 5, 6, 8, 9-гексагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоксамид (3, 55 г).

[0130]

Пример получения 33

Смесь 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-1, 2, 5, 6, 8, 9-гексагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (980 мг),

пиразин-2-амина (567 мг), гидрохлорида WSC (685 мг), DMAP (730 мг) и CH_2Cl_2 (30 мл) перемешивали при 50°C в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали СС на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$) с получением 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиразин-2-ил)-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид (662 мг).

[0131]

Пример получения 34

В атмосфере аргона смесь CH_2Cl_2 (10 мл) и Tf_2O (4,92 г) добавляли при охлаждении льдом к смеси 1-(4-метоксибензил)-2-оксо-N-(пиридазин-3-ил)-1,2,5,6,8,9-гексагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид (3,55 г), CH_2Cl_2 (50 мл) и пиридина (2,1 г) с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 2 часов, и далее, при охлаждении льдом, добавляли Tf_2O (740 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 дня. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/ AcOEt) с получением 4-(пиридазин-3-илкарбамоил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-2-ил трифторметансульфоната (1,61 г).

[0132]

Пример получения 35

Хлорид водорода (4М раствор в AcOEt , 3 мл) добавляли к раствору трет-бутил-(2R)-2-этилморфолине-4-карбоксилата (1,0 г) в MeOH (10 мл) при комнатной температуре с последующим перемешиванием при той же температуре в течение 14 часов. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением (2R)-2-этилморфолин гидрохлорида (800 мг).

[0133]

Пример 1

DPEA (120 мкл) добавляли к смеси 2-[(3S)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (120 мг), пиридазин-3-амина (70 мг), NATU (200 мг) и NMP (6 мл), которую затем перемешивали при 60°C в течение 2 дней. Реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и добавляли H_2O с последующей экстракцией

AcOEt. Органический слой высушивали над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (CHCl₃/MeOH) и затем очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt). Полученное соединение растворяли в смешанном растворе EtOH-Et₂O и добавляли fumarовую кислоту (33 мг). Осадок собирали фильтрацией с получением N-(пиридазин-3-ил)-2-[(3S)-3-(трифторметил)пиперидин-1-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид fumarата (107 мг).

[0134]

Пример 9

Смесь 2-(2,2,6,6-тетраметилморфолин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (99 мг), пиридазин-3-амин (26 мг), гидрохлорида WSC (114 мг), DMAP (72 мг) и CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли CHCl₃, очищали СС на силикагеле (CHCl₃/MeOH) и затем очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt). Полученное соединение растворяли в AcOEt (5 мл) и добавляли хлорид водорода (4М раствор в AcOEt, 70 мкл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-(пиридазин-3-ил)-2-(2,2,6,6-тетраметилморфолин-4-ил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорида (32 мг).

[0135]

Пример 18

Смесь 2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоновой кислоты (100 мг), CH₂Cl₂ (3 мл) и реактива Ghosez (87 мкл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли 5-хлорпиридин-2-амин (51 мг) и пиридин (52 мкл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли CHCl₃, очищали СС на силикагеле (CHCl₃/MeOH) и затем очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt). EtOH (2 мл) и хлорид водорода (4М раствор AcOEt, 1 мл) добавляли к полученному соединению, затем перемешивали при комнатной

температуре в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток отверждали с использованием EtOH и Et₂O с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорида (26, 6 мг).

[0136]

Пример 32

2-бутанон (5 мл) и моногидрат п-толуол сульфоновой кислоты (43 мг) добавляли к N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоксамиду (104 мг) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2-бутанон (10 мл), и H₂O (1 мл) добавляли при 60°C с последующим перемешиванием. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Затем осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали при пониженном давлении с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоксамид п-толуолсульфоната (64 мг).

[0137]

Пример 33

2-бутанон (5,0 мл) и бензолсульфовую кислоту (41 мг) добавляли к N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоксамиду (108 мг) с последующим перемешиванием при 60°C в течение 30 минут. Смесь концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли 2-бутанон (5 мл), затем перемешивали при 60°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 дня. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и высушивали при пониженном давлении с получением N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R, 6S)-2, 6-диметилморфолин-4-ил]-5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино[4, 5-b]пиридин-4-карбоксамид бензолсульфоната (104 мг).

[0138]

Пример 69

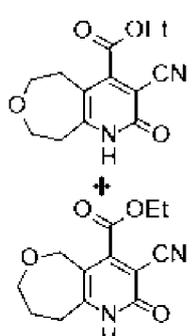
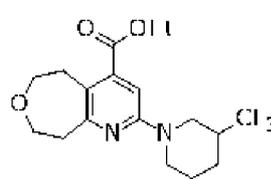
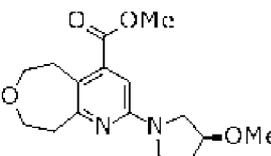
(2S)-2-метилпиперидин (83 мг) и DIPEA (71 мг) добавляли к смеси 4-(пиридазин-3-илкарбамоил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-2-ил трифторметансульфоната (70 мг) и NMP (1 мл), затем перемешивали при микроволновом реакторе при 180°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли AcOEt и добавляли H₂O с последующим разделением жидкости. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали СС на силикагеле (гексан/AcOEt). Полученное соединение суспендировали в EtOH (5 мл), затем добавляли хлорид водорода (4М раствор в AcOEt, 1 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 15 минут и концентрацией при пониженном давлении. К остатку добавляли Et₂O, и нерастворимый материал собирали фильтрацией и высушивали при пониженном давлении с получением 2-[(2S)-2-метилпиперидин-1-ил]-N-(пиридазин-3-ил)-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамид гидрохлорида (22 мг).

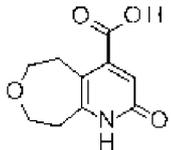
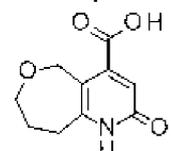
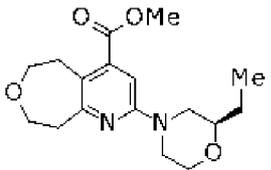
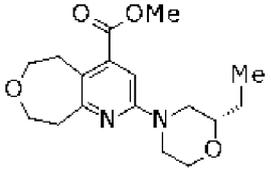
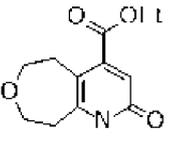
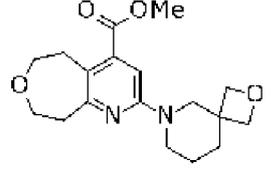
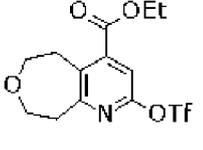
[0139]

Соединения из Примеров получения и Примеров, показанные в Таблицах ниже, были получены таким же образом, как в Примерах получения или Примерах, описанных выше.

[0140]

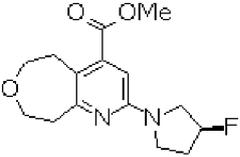
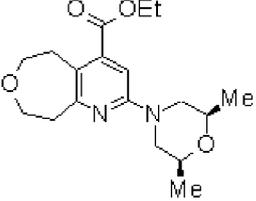
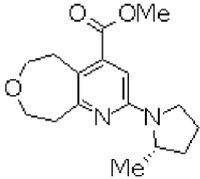
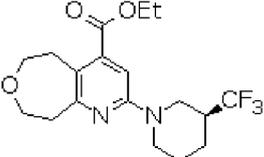
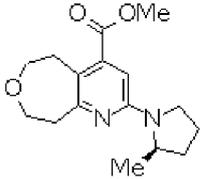
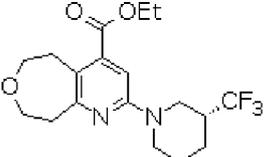
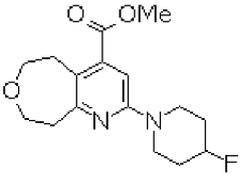
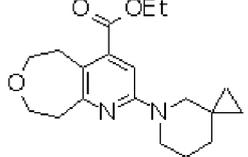
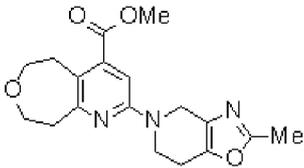
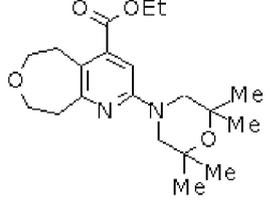
[Таблица 4]

Но. /Инф	Стр	Но. /Инф	Стр
Pr1		Pr5	
		Pr5-1 /CHR	

Pr2	 + 	Pr5-2 /CHR	
		Pr5-3 /CHR	
Pr3		Pr5-4	
Pr4		Pr5-5	

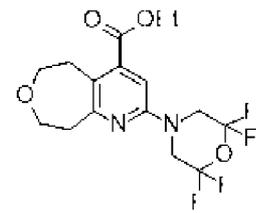
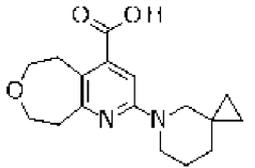
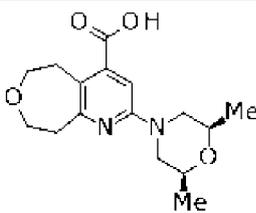
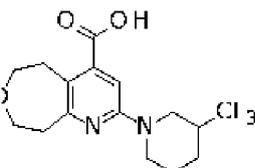
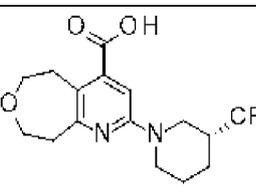
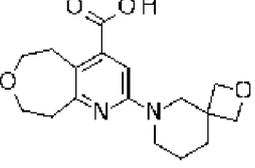
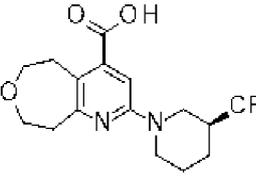
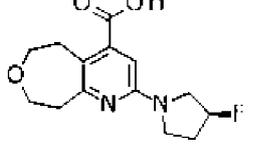
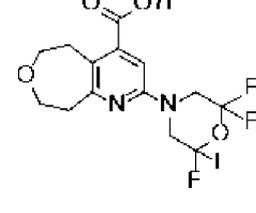
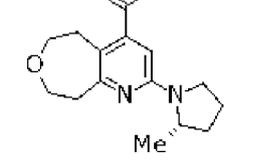
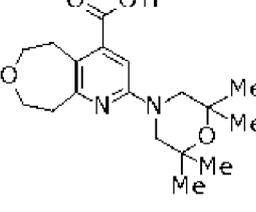
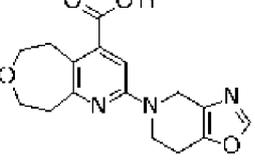
[0141]

[Таблица 5]

No. /Инф	Стр	No. /Инф	Стр
Pr5-6 /CHR		Pr6	
Pr5-7 /CHR		Pr6-1 /CHR	
Pr5-8 /CHR		Pr6-2 /CHR	
Pr5-9		Pr6-3	
Pr5-10		Pr7	

[0142]

[Таблица 6]

Но./Инф	Стр	Но./Инф	Стр
Pr7-1		Pr8-5	
Pr8		Pr8-6	
Pr8-1 /CHR		Pr8-7	
Pr8-2 /CHR		Pr8-8 /CHR	
Pr8-3		Pr8-9 /CHR	
Pr8-4		Pr8-10	

[0143]

[Таблица 7]

Но. /Инф	Стр	Но. /Инф	Стр
-------------	-----	-------------	-----

Pr8-11 /CHR		Pr8-16 /CHR	
Pr8-12		Pr9	
Pr8-13 /CHR		Pr10	
Pr8-14 /CHR		Pr11	
Pr8-15		Pr12	

[0144]

[Таблица 8]

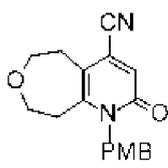
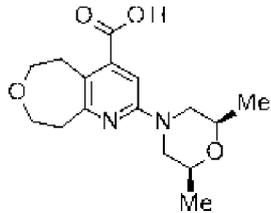
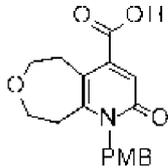
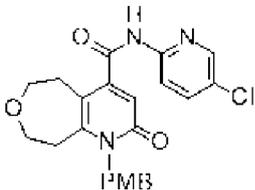
Но./Инф	Стр	Но./Инф	Стр
Pr13		Pr18	

Pr14		Pr19	
Pr15		Pr20	
Pr16		Pr21	
Pr17		Pr22	

[0145]

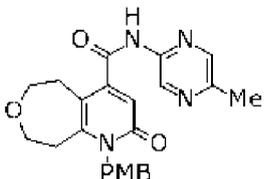
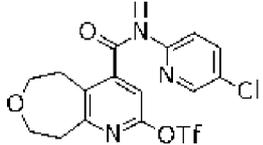
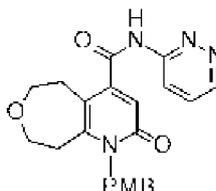
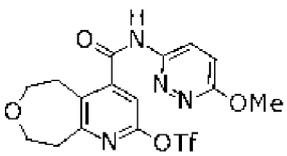
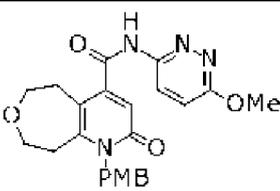
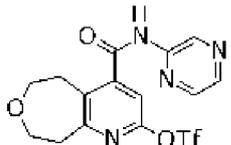
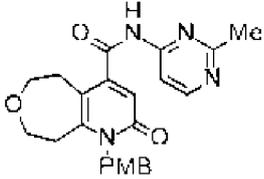
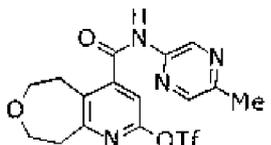
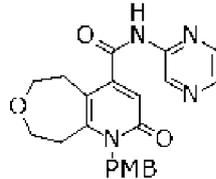
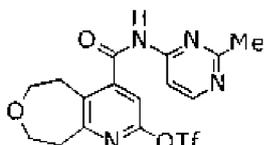
[Таблица 9]

Но./Инф	Стр	Но./Инф	Стр
Pr23/CHR		Pr27	
Pr23-1/CHR		Pr28	
Pr24		Pr29 /HCl	

Pr25		Pr30	
Pr26		Pr31	

[0146]

[Таблица 10]

Но./Инф	Стр	Но./Инф	Стр
Pr 31-1		Pr 34-1	
Pr32		Pr 34-2	
Pr 32-1		Pr 34-3	
Pr 32-2		Pr 34-4	
Pr33		Pr 34-5	

Pr34		Pr35 /HCl CHR	
		Pr35-1 /HCl CHR	

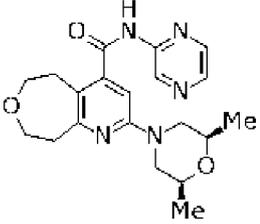
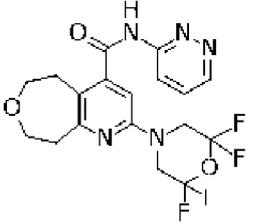
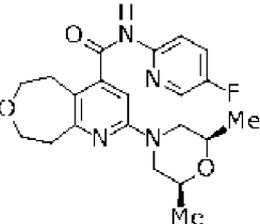
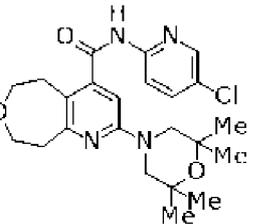
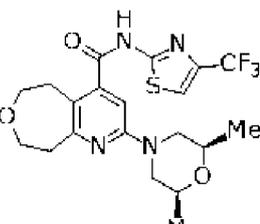
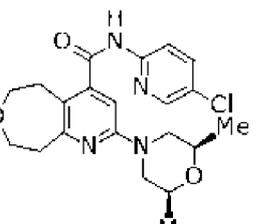
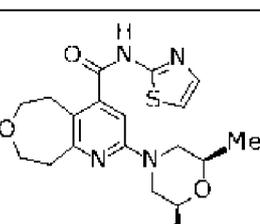
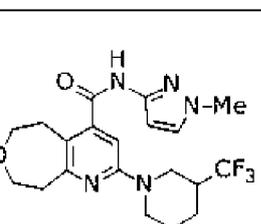
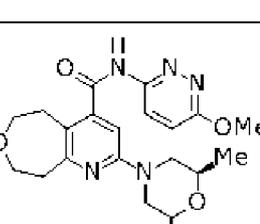
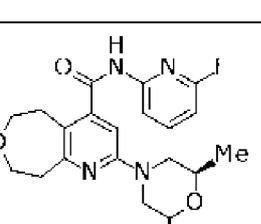
[0147]

[Таблица 11]

Но./Инф	Стр	Но./Инф	Стр
Прим1 /FM CHR		Прим6	
Прим2 /HCl		Прим7 /FM CHR	
Прим3 /HCl		Прим8 /FM	
Прим4		Прим9 /HCl	
Прим5		Прим10	

[0148]

[Таблица 12]

Но. /Инф	Стр	Но. /Инф	Стр
Прим 11		Прим 16	
Прим 12		Прим 17 /HCl	
Прим 13		Прим 18 /HCl	
Прим 14		Прим 19 /FM	
Прим 15		Прим 20	

[0149]

[Таблица 13]

Но. /Инф	Стр	Но. /Инф	Стр
----------	-----	----------	-----

Прим21		Прим26	
Прим22		Прим27	
Прим23		Прим28	
Прим24		Прим29	
Прим25		Прим30	

[0150]

[Таблица 14]

Но. /Инф	Стр	Но. /Инф	Стр
Прим 31 /НС1		Прим36 /CHR	

Прим 32 /TS		Прим37 /PA CHR	
Прим 33 /BS		Прим38 /CHR	
Прим 34		Прим39 /HCl CHR	
Прим 35		Прим40 /HCl CHR	

[0151]

[Таблица 15]

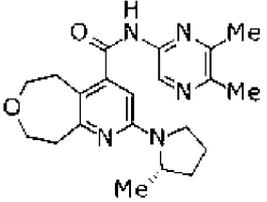
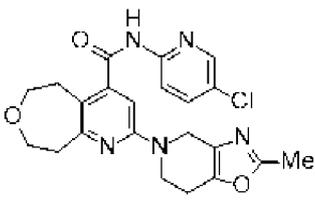
Но. /Инф	Стр	Но. /Инф	Стр
Прим4 1 /CHR		Прим4 6 /HCl CHR	
Прим4 2 /CHR		Прим4 7 /HCl CHR	

Прим4 3 /HCl CHR		Прим4 8 /HCl CHR	
Прим4 4 /HCl CHR		Прим4 9 /CHR	
Прим4 5 /CHR		Прим5 0	

[0152]

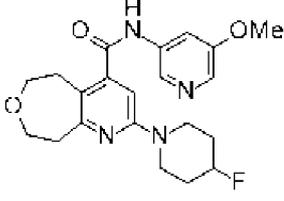
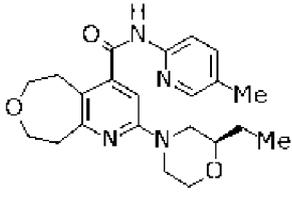
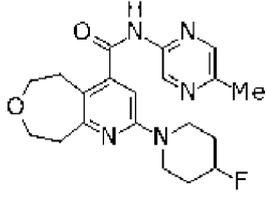
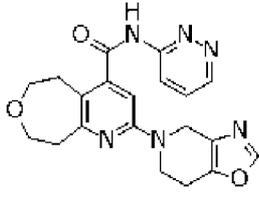
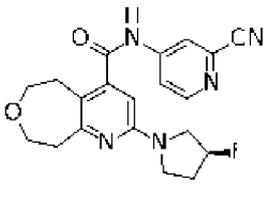
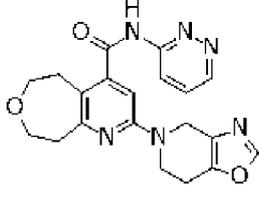
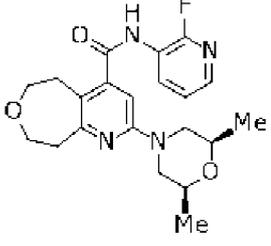
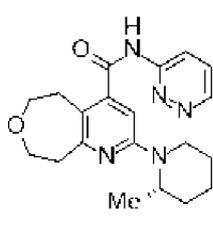
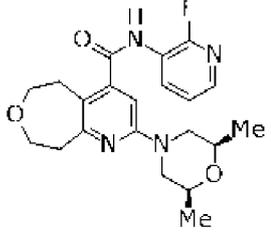
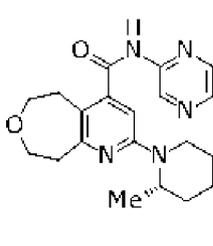
[Таблица 16]

Но. /Инф	Стр	Но. /Инф	Стр
Прим 51		Прим 56 /HCl	
Прим 52 /CHR		Прим 57	
Прим 53		Прим 58	
Прим 54 /HCl CHR		Прим 59	

Прим 55 /HCl CHR		Прим 60	
---------------------------	---	------------	--

[0153]

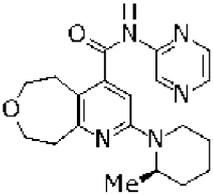
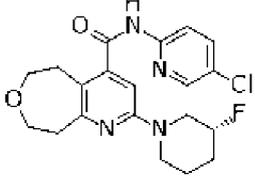
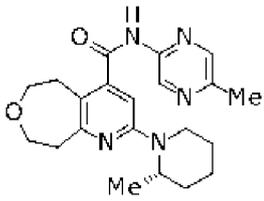
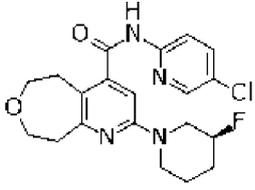
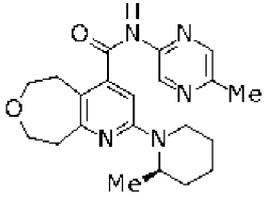
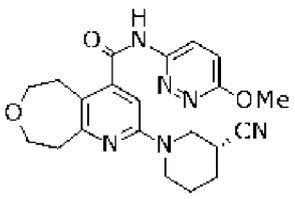
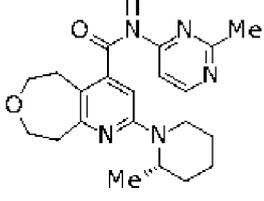
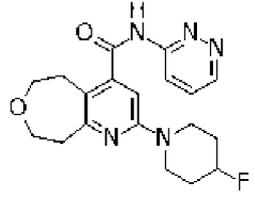
[Таблица 17]

No. /Инф	Стр	No. /Инф	Стр
Примб 1 /HCl		Прим 66 /HCl CHR	
Примб 2 /HCl		Прим 67	
Примб 3 /CHR		Прим 68 /HCl	
Примб 4		Прим 69 /HCl CHR	
Примб 5 /HCl		Прим 70 /HCl CHR	

[0154]

[Таблица 18]

No.	Стр	No.	Стр
-----	-----	-----	-----

/Инф		/Инф	
Прим7 1 /HCl CHR		Прим7 5 /BS CHR	
Прим7 2 /HCl CHR		Прим7 6 /BS CHR	
Прим7 3 /HCl CHR		Прим7 7 /CHR	
Прим7 4 /HCl CHR		Прим7 8 /HCl	

[0155]

[Таблица 19]

No.	Ref	Dat		No.	Ref	Dat	
Pr1	Pr1	ESI+	263	Pr9	Pr9	ESI+	277
Pr2	Pr2	APCI/ESI+	210	Pr10	Pr10	ESI+	279
Pr3	Pr3	ESI+	238	Pr11	Pr11	ESI+	281
Pr4	Pr4	APCI/ESI+	370	Pr12	Pr12	ESI+	361
Pr5	Pr5	ESI+	373	Pr13	Pr13	ESI+	307
Pr5-1	Pr5	ESI+	307	Pr14	Pr14	ESI+	333
Pr5-2	Pr5	ESI+	321	Pr15	Pr15	ESI+	307
Pr5-3	Pr5	ESI+	321	Pr16	Pr16	ESI+	285, 287
Pr5-4	Pr5	ESI+	333	Pr17	Pr17	ESI+	341
Pr5-5	Pr5	APCI/ESI+	330	Pr18	Pr18	ESI+	305
Pr5-6	Pr5	ESI+	295	Pr19	Pr19	APCI/ESI+	307
Pr5-7	Pr5	ESI+	291	Pr20	Pr20	ESI+	306
Pr5-8	Pr5	ESI+	291	Pr21	Pr21	ESI+	348

Pr5-9	Pr5	APCI/ESI+	309	Pr22	Pr22	APCI/ESI+	302
Pr5-10	Pr5	ESI+	344	Pr23	Pr23	ESI+	238 [M+Na]+
Pr6	Pr6	ESI+	335	Pr23-1	Pr23	ESI+	238 [M+Na]+
Pr6-1	Pr6	ESI+	373	Pr24	Pr24	APCI/ESI+	434
Pr6-2	Pr6	ESI+	373	Pr25	Pr25	ESI+	311
Pr6-3	Pr6	ESI+	331	Pr26	Pr26	ESI+	330
Pr7	Pr7	APCI/ESI+	363	Pr27	Pr27	ESI+	344
Pr7-1	Pr7	APCI/ESI+	379	Pr28	Pr28	ESI+	356
Pr8	Pr8	ESI+	307	Pr29	Pr29	ESI+	321
Pr8-1	Pr8	ESI+	345	Pr30	Pr30	ESI+	307
Pr8-2	Pr8	ESI+	345	Pr31	Pr31	ESI+	440, 442
Pr8-3	Pr8	ESI+	351	Pr31-1	Pr31	ESI+	421
Pr8-4	Pr8	ESI+	335	Pr32	Pr32	ESI+	407
Pr8-5	Pr8	ESI+	303	Pr32-1	Pr32	ESI+	437
Pr8-6	Pr8	ESI+	345	Pr32-2	Pr32	ESI+	421
Pr8-7	Pr8	ESI+	319	Pr33	Pr33	ESI+	407
Pr8-8	Pr8	ESI+	281	Pr34	Pr34	ESI+	419
Pr8-9	Pr8	ESI+	277	Pr34-1	Pr34	ESI+	452, 454
Pr8-10	Pr8	ESI+	316	Pr34-2	Pr34	ESI+	449
Pr8-11	Pr8	ESI+	277	Pr34-3	Pr34	ESI+	419
Pr8-12	Pr8	ESI+	295	Pr34-4	Pr34	ESI+	433
Pr8-13	Pr8	ESI+	307	Pr34-5	Pr34	ESI+	433
Pr8-14	Pr8	ESI+	307	Pr35	Pr35	ESI+	116
Pr8-15	Pr8	ESI+	330	Pr35-1	Pr35	ESI+	116
Pr8-16	Pr8	ESI+	293				

[0156]

[Таблица 20]

Но.	Реф	Дан		Но.	Реф	Дан	
Прим1	Прим1	ESI+	422	Прим4 0	Прим9	ESI+	368
Прим2	Прим1	ESI+	383	Прим4 1	Прим9	ESI+	372
Прим3	Прим1	ESI+	386	Прим4 2	Прим9	ESI+	372
Прим4	Прим1	ESI+	403	Прим4 3	Прим9	APCI/ESI +	368
Прим5	Прим1	ESI+	384	Прим4	Прим1	ESI+	397

				4	8		
Прим6	Прим1	ESI+	417	Прим4 5	Прим1 8	ESI+	354
Прим7	Прим1	ESI+	422	Прим4 6	Прим1 8	ESI+	382
Прим8	Прим1	ESI+	380	Прим4 7	Прим9	ESI+	397
Прим9	Прим9	ESI+	412	Прим4 8	Прим1 8	ESI+	393
Прим1 0	Прим9	ESI+	383	Прим4 9	Прим1 8	ESI+	382
Прим1 1	Прим9	ESI+	384	Прим5 0	Прим1 8	ESI+	372
Прим1 2	Прим9	ESI+	401	Прим5 1	Прим1 8	ESI+	405,40 7
Прим1 3	Прим9	ESI+	457	Прим5 2	Прим1 8	ESI+	381
Прим1 4	Прим9	ESI+	389	Прим5 3	Прим1 8	ESI+	463
Прим1 5	Прим9	ESI+	414	Прим5 4	Прим1 8	ESI+	371
Прим1 6	Прим9	ESI+	428	Прим5 5	Прим1 8	ESI+	382
Прим1 7	Прим9	ESI+	445,44 7	Прим5 6	Прим1 8	ESI+	401
Прим1 8	Прим1 8	ESI+	417,41 9	Прим5 7	Прим1 8	ESI+	389
Прим1 9	Прим1 8	ESI+	424	Прим5 8	Прим1 8	ESI+	375
Прим2 0	Прим1 8	ESI+	401	Прим5 9	Прим1 8	ESI+	385
Прим2 1	Прим1 8	ESI+	408	Прим6 0	Прим1 8	ESI+	440
Прим2 2	Прим1 8	ESI+	423	Прим6 1	Прим1 8	ESI+	401
Прим2 3	Прим1 8	ESI+	401	Прим6 2	Прим1 8	ESI+	386
Прим2 4	Прим1 8	ESI+	401	Прим6 3	Прим1 8	ESI+	382
Прим2 5	Прим1 8	ESI+	422	Прим6 4	Прим1 8	APCI/ESI +	401
Прим2 6	Прим1 8	ESI+	387	Прим6 5	Прим1 8	ESI+	401
Прим2 7	Прим1 8	ESI+	403	Прим6 6	Прим1 8	ESI+	397
Прим2 8	Прим1 8	ESI+	439	Прим6 7	Прим1 8	ESI+	393

Прим2 9	Прим1 8	ESI+	407	Прим6 8	Прим1 8	ESI+	393
Прим3 0	Прим1 8	ESI+	442	Прим6 9	Прим6 9	ESI+	368
Прим3 1	Прим1 8	ESI+	451	Прим7 0	Прим6 9	ESI+	368
Прим3 2	Прим3 2	ESI+	417,41 9	Прим7 1	Прим6 9	ESI+	368
Прим3 3	Прим3 3	APCI/ESI +	417	Прим7 2	Прим6 9	ESI+	382
Прим3 4	Прим1	ESI+	417,41 9	Прим7 3	Прим6 9	ESI+	382
Прим3 5	Прим1	ESI+	383	Прим7 4	Прим6 9	ESI+	382
Прим3 6	Прим1	ESI+	384	Прим7 5	Прим6 9	ESI+	405,40 7
Прим3 7	Прим1	ESI+	384	Прим7 6	Прим6 9	ESI+	405,40 7
Прим3 8	Прим1	ESI+	398	Прим7 7	Прим6 9	ESI+	409
Прим3 9	Прим1	ESI+	397	Прим7 8	Прим1 8	APCI/ESI +	372

[0157]

[Таблица 21]

Но.	Дан
Прим1	ЯМР1:1,44-1,61(2H, м),1,72-1,83(1H, м),1,92-2,05(1H, м),2,75-2,91(4H, м),3,00-3,10(2H, м),3,60-3,76(4H, м),4,17-4,24(1H, м),4,57-4,65(1H, м),6,63(1H, с),6,82(1H, с),7,74(1H, дд, J=9,0,4,8Гц),8,39(1H, d, J=8,7Гц),9,02(1H, дд, J=4,7,1,4Гц),11,5(1H, с),13,1(1H, с ушир.)
Прим7	ЯМР1:1,46-1,59(2H, м),1,72-1,81(1H, м),1,95-2,04(1H, м),2,78-2,90(4H, м),3,03-3,10(2H, м),3,61-3,75(4H, м),4,17-4,24(1H, м),4,58-4,64(1H, м),6,63(1,6H, с),6,82(1H, с),7,74(1H, дд, J=9,0,4,8Гц),8,39(1H, d, J=9,0Гц),9,02(1H, дд, J=4,7,1,5Гц),11,5(1H, с),13,1(1,6H, с ушир.)
Прим9	ЯМР1:1,19(12H, с),2,78-2,86(2H, м),3,11(2H, с ушир.),3,44(4H, с),3,63-3,68(2H, м),3,68-3,74(2H, м),6,83(1H, с ушир.),8,41-8,47(2H, м),9,41(1H, с),11,29(1H, с)

Прим12	ЯМР1:1,15(6Н, д, J=6,2Гц),2,35(2Н, дд, J=12,6,10,7Гц),2,76-2,86(2Н, м),3,00-3,09(2Н, м),3,54-3,73(6Н, м),4,11-4,20(2Н, м),6,69(1Н, с ушир.),7,74-7,83(1Н, м),8,15-8,24(1Н, м),8,33-8,38(1Н, м),11,01(1Н, с ушир.)
Прим18	ЯМР1:1,15(6Н, д, J=6,4Гц),2,39-2,54(2Н, м),2,78-2,85(2Н, м),3,08-3,19(2Н, м),3,55-3,68(4Н, м),3,68-3,74(2Н, м),4,19(2Н, д, J=11,9Гц),6,87(1Н, с ушир.),7,97(1Н, дд, J=8,9,2,7Гц),8,20(1Н, д, J=8,9Гц),8,41(1Н, д, J=2,5Гц),11,17(1Н, с ушир.)
Прим37	ЯМР1:1,17(3Н, д, J=6,2Гц),1,61-1,72(1Н, м),1,85-2,08(3Н, м),2,75-2,86(2Н, м),2,96-3,08(2Н, м),3,22-3,34(1Н, м),3,42-3,53(1Н, м),3,56-3,76(4Н, м),4,00(3Н, с),4,06-4,18(1Н, м),6,30(1Н, с),7,29(1Н, д, J=9,6Гц),8,28(1Н, д, J=9,4Гц),11,3(1Н, с)
Прим40	ЯМР1:1,19(3Н, д, J=6,2Гц),1,71-1,82(1Н, м),1,96-2,21(3Н, м),2,46(3Н, с),2,79-2,89(2Н, м),3,16-3,96(8Н, м),4,40(1Н, с ушир.),7,06(1Н, с ушир.),8,37(1Н, с),9,24(1Н, с),11,51(1Н, с ушир.)
Прим55	ЯМР1:1,19(3Н, д, J=6,2Гц),1,70-1,82(1Н, м),1,95-2,20(3Н, м),2,45(3Н, с),2,48(3Н, с),2,79-2,88(2Н, м),3,60-3,69(2Н, м),3,69-3,80(2Н, м),3,81-4,14(4Н, м),4,39(1Н, с ушир.),7,01(1Н, с ушир.),9,10(1Н, с),11,35(1Н, с ушир.)
Прим70	ЯМР1:1,13-1,21(3Н, м),1,40-1,54(1Н, м),1,54-1,82(5Н, м),2,86(2Н, с ушир.),3,28(2Н, с ушир.),3,60-3,70(2Н, м),3,70-3,78(2Н, м),4,12(1Н, с ушир.),7,13(1Н, с ушир.),8,41-8,51(2Н, м),9,41(1Н, с ушир.),11,45(1Н, с ушир.)

[0158]

[Таблица 22]

Но.	Дан
-----	-----

Прим76	<p>ЯМР1:1,48-1,64 (1Н, м), 1,70-2,01 (3Н, м), 2,73-2,87 (2Н, м), 3,03-3,20 (2Н, м), 3,35-3,47 (1Н, м), 3,52-3,81 (6Н, м), 3,90 (1Н, с ушир.), 4,70-4,89 (1Н, м), 6,93 (1Н, с ушир.), 7,25-7,35 (3Н, м), 7,55-7,62 (2Н, м), 7,97 (1Н, дд, J=8,8,2,6Гц), 8,20 (1Н, д, J=8,7Гц), 8,42 (1Н, д, J=2,5Гц), 11,21 (1Н, с)</p>
Прим78	<p>ЯМР1:1,65-1,81 (2Н, м), 1,85-2,04 (2Н, м), 2,79-2,91 (2Н, м), 3,07-3,21 (2Н, м), 3,26-4,10 (8Н, м), 4,79-5,02 (1Н, м), 6,99 (1Н, с), 7,77 (1Н, дд, J=9,0,4,7Гц), 8,40 (1Н, д, J=9,1Гц), 9,04 (1Н, д, J=4,7Гц), 11,64 (1Н, с)</p>

Промышленная применимость

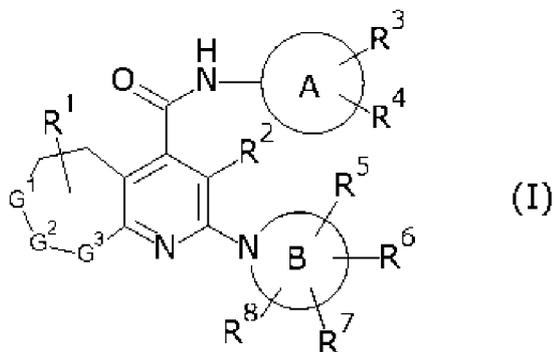
[0159]

Соединение формулы (I) или его соль имеет положительную аллостерическую модулирующую активность (активность РАМ) в отношении $\alpha 7$ никотинового холинорецептора (рецептор $\alpha 7$ nACh) и может потенциально использоваться как агент для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера,CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль:

[Хим. 26]



(в этой формуле,

R^1 обозначает H или низший алкил,

R^2 обозначает H или CN,

любой из G^1 , G^2 и G^3 обозначает O и другие два из G^1 , G^2 и G^3 обозначают CH_2 ,

кольцо A является арилом или азотсодержащим гетероарилом,

кольцо B является циклическим амином,

R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, -низший алкилен-OH, галоген-низший алкил, -O-низший алкил, -O-галоген-низший алкил, циклоалкил, CN, OH, -N(низший алкил)₂ или -C(=O)NH₂,

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают H, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -O-низший алкил или CN, или

в случае, когда R^5 и R^6 присоединены к одному и тому же атому углерода, R^5 и R^6 могут вместе с атомом углерода образовывать циклоалкан или циклический эфир, и могут вместе с Кольцом B образовывать спиро-кольцо, или

кольцо B может вместе с R^5 и R^6 образовывать 6,7-дигидро[1,3]оксазоло[4,5-с]пиридин-5(4H)-ил.

2. Соединение или его соль по п.1, в котором

R^1 обозначает H,

R^2 обозначает H,

G^1 обозначает O,

G^2 и G^3 обозначают CH_2 ,

кольцо А является фенилом или азотсодержащим гетероарилом, кольцо В обозначает 5-или 6-членный циклический амин, и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают Н, галоген, низший алкил, галоген-низший алкил, -О-низший алкил или CN.

3. Соединение или его соль по п.2, в котором кольцо А является азотсодержащим моноциклическим гетероарилом,

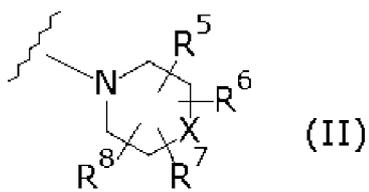
R^3 обозначает Н или низший алкил, и

R^4 обозначает Н, галоген, низший алкил, -низший алкилен-ОН, галоген-низший алкил, -О-низший алкил, -О-галоген-низший алкил, циклоалкил, CN, OH, -N(низший алкил)₂ или -C(=O)NH₂.

4. Соединение или его соль по п.2 или 3, в котором

кольцо В и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются формулой (II):

[Хим. 27]



X обозначает CH₂, O или связь,

в случае, когда X обозначает CH₂, R^5 и R^6 могут быть замещены X, и

R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и обозначают Н, галоген, низший алкил или галоген-низший алкил.

5. Соединение или его соль по п.4, в котором

X обозначает CH₂ или O.

6. Соединение или его соль по п.4, в котором

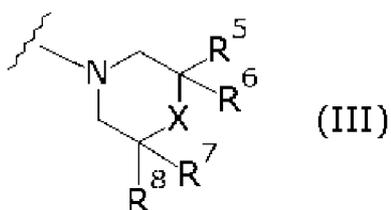
X обозначает связь.

7. Соединение или его соль по п.5, в котором

кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим один или два атома азота в качестве кольцевых атомов,

кольцо В и R^5 , R^6 , R^7 и R^8 являются формулой (III):

[Хим. 28]



R⁵ обозначает галоген или низший алкил,

R⁶ обозначает H,

R⁷ обозначает H, и

R⁸ обозначает H или низший алкил.

8. Соединение или его соль по п.7, в котором кольцо А обозначает пиридил,

X обозначает CH₂,

R⁵ обозначает галоген, и

R⁸ обозначает H.

9. Соединение или его соль по п.7, в котором кольцо А обозначает пиридил,

X обозначает O,

R⁵ обозначает низший алкил, и

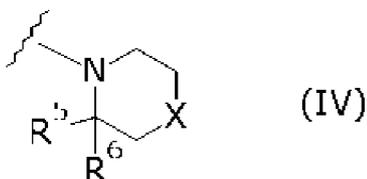
R⁸ обозначает низший алкил.

10. Соединение или его соль по п.6, в котором

кольцо А является азотсодержащим 6-членным гетероарилом, имеющим два атома азота в качестве кольцевых атомов,

кольцо В и R⁵, R⁶, R⁷ и R⁸ являются формулой (IV):

[Хим. 29]



R⁵ обозначает галоген или низший алкил,

R⁶ обозначает H,

R⁷ обозначает H, и

R⁸ обозначает H.

11. Соединение или его соль по п.1, выбранное из группы, состоящей из:

N-(5-хлорпиридин-2-ил)-2-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолин-4-ил]-5,6,8,9-тетрагидрооксепино[4,5-b]пиридин-4-карбоксамида,

N- (6-метоксипиридазин-3-ил) -2- [(2R) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (6-метилпиперазин-2-ил) -2- [(2S) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- [(2R) -2-этилморфолин-4-ил] -N- (6-метилпиридин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- (4-фторпиперидин-1-ил) -N- (пиридазин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

N- (5, 6-диметилпиперазин-2-ил) -2- [(2S) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- [(2S) -2-метилпиперидин-1-ил] -N- (пиридазин-3-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

2- [(2S) -2-метилпиперидин-1-ил] -N- (пиперазин-2-ил) -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид, и

N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- [(3S) -3-фторпиперидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид,

или его соль.

12. Соединение или его соль по п.11, которое представляет собой N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- [(2R, 6S) -2, 6-диметилморфолин-4-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид или его соль.

13. Соединение или его соль по п.11, которое представляет собой N- (6-метоксипиридазин-3-ил) -2- [(2R) -2-метилпирролидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид или его соль.

14. Соединение или его соль по п.11, которое представляет собой N- (5-хлорпиридин-2-ил) -2- [(3S) -3-фторпиперидин-1-ил] -5, 6, 8, 9-тетрагидрооксепино [4, 5-b] пиридин-4-карбоксамид или его соль.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его соль по п.1 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, которая является положительным аллостерическим модулятором на $\alpha 7$ никотиновом холинорецепторе.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, которая является

фармацевтической композицией для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

18. Применение соединения или его соли по п.1 для получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

19. Применение соединения или его соли по п.1 для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

20. Применение соединения или его соли по п.1 для профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли.

21. Способ профилактики или лечения деменции, когнитивного нарушения, шизофрении, болезни Альцгеймера, CIAS, негативных симптомов шизофрении, воспалительных заболеваний или боли, включающий введение пациенту эффективного количества соединения или его соли по п.1.

По доверенности