

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **045543**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2023.12.01**

(21) Номер заявки  
**202190857**

(22) Дата подачи заявки  
**2019.09.27**

(51) Int. Cl. *A61P 25/00* (2006.01)  
*C07D 471/04* (2006.01)  
*A61K 31/4353* (2006.01)  
*A61K 31/4192* (2006.01)  
*A61K 31/422* (2006.01)

**(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ КАК МОДУЛЯТОРЫ  $\alpha 5$  РЕЦЕПТОРОВ GABA<sub>A</sub>**(31) **P1800333**(32) **2018.09.28**(33) **HU**(43) **2021.06.23**(86) **PCT/IB2019/058208**(87) **WO 2020/065597 2020.04.02**

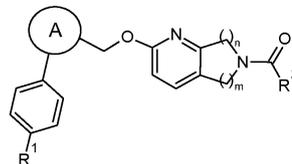
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**РИХТЕР ГЕДЕОН НИРТ. (HU)**

(72) Изобретатель:  
**Сабо Дьёрдь, Турош Дьёрдь Иштван,  
Элиаш Оливер, Каройи Бенедек  
Имре, Эрдейи Петер, Капуш Габор  
Ласло (HU)**

(74) Представитель:  
**Хмара М.В. (RU)**

(56) WO-A1-2009071464  
WO-A1-2010097368  
WO-A1-2014001278  
WO-A1-2012062687

(57) Изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), и/или к их фармацевтически приемлемым солям, и/или их стереоизомерам, и/или их рацематам, которые имеют средство и селективность к субъединице  $\alpha 5$  рецептора A гамма-аминомасляной кислоты и действуют как отрицательные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> и, таким образом, подходят для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора; изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим указанные соединения, к их применению в качестве медикаментов.

**B1****045543****045543****B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), которые обладают родством и селективностью к субъединицам альфа 5 рецептора А гамма-аминомасляной кислоты (англ. gamma-aminobutyric acid A receptor subunit alpha 5, сокращенно  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>) и действуют как отрицательные аллостерические модуляторы  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> ( $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> NAM (сокр. от англ. "negative allosteric modulator")) и, таким образом, подходят для лечения или профилактики заболеваний, связанных с  $\alpha 5$  рецептора GABA<sub>A</sub>; изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим такие соединения, к их применению в качестве медикаментов.

### Предшествующий уровень техники

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

Управляемый лигандами GABA<sub>A</sub>-рецептор опосредует большую часть тормозящих нейротрансмиттерных передач в мозгу млекопитающих. Этот рецептор образован пентамером, состоящим из совокупности субъединиц ( $\alpha 1$ -6,  $\beta 1$ -3,  $\gamma 1$ -3,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\pi$ ,  $\theta$ ,  $\rho 1$ -3) (Olsen, Sieghart, Pharmacol. Rev. 2008, 60:243-260), образующих управляемый лигандами Cl<sup>-</sup>-канал. Распределение субъединиц варьируется в зависимости от участка мозга и стадии развития мозга. Такое серьезное разнообразие приводит к значительным вариациям тормозящих нейронных механизмов и создает возможности для определенных терапевтических вмешательств (Fritschy, Möhler, J. Comp. Neurol. 1995, 359:154-194). Физиологическая роль и фармакологические профили GABA<sub>A</sub>-рецепторов сильно зависят от строения субъединиц. Эксперименты с генетически модифицированными мышами показали, что состав субъединиц рецептора, в частности, относящихся к субтипам  $\alpha$ , в значительной степени определяет фармакологию соединений, воздействующих на чувствительный к бензодиазепину аллостерический модуляторный сайт (англ. benzodiazepine-sensitive allosteric modulatory site, сокращенно BDZ-сайт) (Rudolph, Knoflach, Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10:685-697). Широко распространенные  $\alpha 1$ -содержащие рецепторы опосредуют седативное и амнезирующее действие, в то время как  $\alpha 2$ - и  $\alpha 3$ -содержащие рецепторы отвечают за анксиолитическое, противосудорожное и миорелаксирующее действие (Sieghart, Sperk, Curr. Top Med. Chem. 2002, 2:795-816; Whiting с соавт., Drug Discov. Today 2003, 8:445-450). Как у грызунов, так и у приматов рецепторы, содержащие  $\alpha 5$ -субъединицы ( $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>Rs), преимущественно экспрессируются в гиппокампе, и полагают, что они задействованы в когнитивных функциях (Wisden с соавт., J. Neurosci. 1992, 12:1040-1062; Quirck с соавт., Neuropharmacol. 1996, 35:1331-1335; Sur с соавт., Brain Res. 1999, 822:265-270).

Такие  $\alpha 5$ -содержащие рецепторы в основном являются внесинаптическими и опосредуют тоническое торможение (Caraiscos с соавт., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101:3662-3667). Их тормозящее воздействие на возбуждение главных нейронов гиппокампа и коры головного мозга может объяснять значительную роль  $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>R в когнитивной деятельности, способности к обучению и памяти и их потенциальную терапевтическую полезность при различных нарушениях, примеры которых включают инсульт, когнитивные нарушения, шизофрению, состояния, связанные с деменцией, или заболевания, связанные с нарушением социальных когнитивных функций (Soh, Lynch, Curr. Drug Targets 2015, 16:735-746).

Ранними модуляторами, воздействующими на BDZ-сайт, являются неселективные соединения, либо энхансеры ГАБА, обладающие анксиолитической, седативной, анестезирующей или противосудорожной активностью, либо частичные блокаторы, иначе называемые обратными агонистами или отрицательными аллостерическими модуляторами (англ. negative allosteric modulator, сокращенно NAM), способные усиливать когнитивные возможности. В клинической практике агонисты и потенцирующие факторы GABA<sub>A</sub>-рецепторов характеризуются как эффективные лекарственные средства (Foster, Kemp, Curr. Opin. Pharmacol. 2006, 6:7-17), в то время как NAM до настоящего времени исследовали только в поведенческих экспериментах с животными, хотя также известны очень немногие исследования с участием человека (Soh, Lynch, Curr. Drug Targets 2015; 16:735-746). Результаты указывают на полезное действие, однако неселективное действие лекарственных средств на многие субтипы GABA<sub>A</sub>-рецепторов приводит к нежелательным побочным явлениям в ЦНС (центральной нервной системе), таким как седативный эффект, амнезия, лекарственная зависимость, тревожность, возбуждение или судороги. Таким образом, исследования ГАБА нацелены на создание новых лекарственных средств, которые селективно нацелены на специфические субтипы GABA<sub>A</sub>-рецепторов, которые включают  $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>Rs (Möhler, Adv. Pharmacol. 2015, 72:1-36).

Истощение популяции  $\alpha 5$ -субъединиц позволило раскрыть роль  $\alpha 5$ -содержащих рецепторов в нейрональной пластичности (Martin с соавт., J. Neurosci. 2010, 30:5269-5282) и высокочастотных осцилляциях нейронной сети (Glykis с соавт., J. Neurosci. 2008 28:1421-1426), т.е. в процессах, фундаментально определяющих внимание, обработку информации и память. Генетическое или фармакологическое снижение функции  $\alpha 5$ -субъединиц приводит к значительному улучшению когнитивных функций в экспериментах с грызунами (Möhler, Rudolph, F1000Research, 2017 6[F1000 Faculty Rev]:101). Эксперименты как *in vitro*, так и *in vivo* показали, что отрицательная аллостерическая модуляция  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> - это перспективный путь для лечения или профилактики различных патологических состояний или их симптомов.

Как и ожидалось, селективные обратные агонисты  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$ , а именно NGD 97-1 (Bednar с соавт., *Clin. Pharmacol. Ther.* 75, 2004 75:P30),  $\alpha 5\text{IA}$  (WO 02/06285 A1; Dawson с соавт., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006, 316:1335-1345; Braudeau с соавт., *J. Psychopharmacol.* 2011, 25:1030-1042), L-655,708 (Quirck с соавт., *Neuropharmacol.* 1996, 35:1331-1335; Atack с соавт., *Neuropharmacology* 2006, 51:1023-102),  $\alpha 5\text{IA-II}$  (WO 98/50385 A1; Collinson с соавт., *Psychopharmacology* 2006; 188:619-628), MRK-016 (WO 99/67245 A1; Atack с соавт., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009, 331:470-484), HT-2678 (Gupta с соавт., 241<sup>st</sup> ACS National Meeting, Anaheim, CA, 27-31 марта 2011 г., MEDI 17), PWZ-029 (WO 2007/018660 A2; Savic с соавт., *Brain Res.* 2008; 1208:150-159; Biawat, диссертация в University of Wisconsin-Milwaukee, август 2014 г.), TB-21007 (Chambers с соавт., *J. Med. Chem.* 2003, 46:2227-2240), ONO-8590580 (Higashino с соавт., XXIV International Symposium on Medicinal Chemistry, Manchester, UK - 29 августа 2016 г., Abstract P280; Kawaharada с соавт., *J. Pharm. Exp. Ther.* 2018, 366:58-65), RO4938581 (Ballard с соавт., *Psychopharmacology* 2009, 202(1-3):207-223), RO4882224 (Knust с соавт., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19:5940-5944), басмисанил (англ. *basmisaniol*) (WO 2009/071476 A1; WO 2012/059482 A1; Hipp с соавт., *Neuropsychiatric Electrophysiology* 2016, 2(Suppl 1):A20) и селективный  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$  конкурентный блокатор S44819 (Gacsályi с соавт., *Neuropharmacology* 2017, 125:30-38) оказались эффективными средствами для снижения когнитивных нарушений в доклинических исследованиях и не имели анксиогенных побочных явлений, а также способствующих развитию судорог или двигательных побочных явлений. Влияние  $\alpha 5\text{IA}$ , улучшающее когнитивные функции, было показано на здоровых добровольцах в предварительном пилотном исследовании (Nutt с соавт., *Neuropharmacology* 2007, 53:810-820). Кроме того, введение басмисанила (код RG1662 или RO5186582), который представляет собой  $\alpha 5$ -селективное соединение, находящееся в стадии клинических испытаний для лечения связанных с шизофренией когнитивных нарушений (NCT02953639), привело к значительному повышению высокочастотных гамма-осцилляций на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у пациентов с синдромом Дауна, что указывает на потенциальное облегчающее воздействие на когнитивные функции (Bolognani с соавт., 67th Annu. Meet. Am. Acad. Neurol. Washington, DC, 23 апреля 2015 г., Abst. P6.273). До настоящего времени не было опубликовано данных о наличии у клинически испытанных  $\alpha 5$ -блокаторов  $\alpha 5\text{IA}$ , S44819 или басмисанила вредных побочных воздействий на ЦНС (Atack с соавт., *Pharmacol. Therap.* 2010, 125:11-26; Darmani с соавт., *J. Neurosci.* 2016, 36:12312-12320; Wandel с соавт., *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2015 25(Suppl2):S259). На основании данных доклинических и клинических исследований можно прогнозировать благоприятный клинический профиль селективных отрицательных модуляторов  $\alpha 5$ -субъединиц.

Таким образом, благодаря специфичной функции и структурированному профилю экспрессии  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$  в ЦНС, селективное и осторожное вмешательство, отрицательно модулирующее их функцию, может оказывать полезное терапевтическое воздействие в отличие от неселективных агентов.

Таким образом, соединения, обладающие высоким сродством и селективностью к  $\alpha 5\text{GABA}_A\text{R}$ , т.е.  $\text{GABA}_A \alpha 5 \text{NAM}$ , соответственно, могут быть применены как таковые или в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, для лечения или профилактики нарушений (расстройств) центральной нервной системы, в которых один из симптомов и/или синдромов заболевания может быть связан с  $\alpha 5$  рецептора  $\text{GABA}_A$ . Нарушения (расстройства) включают, без ограничений, нейрокогнитивные нарушения (Collinson с соавт., *J. Neurosci.* 2002, 22:5572-5580), такие как болезнь Альцгеймера (англ. *Alzheimer's disease*, сокращенно AD) (Kwakowsky с соавт., *J. Neurochem.* 2018, 145:374-392; Solas с соавт., *Curr. Pharm. Des.* 2015; 21:4960-4971; Wu с соавт., *Nat. Commun.* 2014, 4159), продромальную AD и легкие когнитивные расстройства (Maubach, *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 2003, 2:233-239), сосудистые когнитивные нарушения и сосудистую деменцию (Gacsályi с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2018, 834:118-125), лобно-височную лобарную дегенерацию, включающую лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич и кортикобазальный синдром (Murley, Rowe, *Brain* 2018, 5:1263-1285), болезнь диффузных телец Леви (Khundakar с соавт., *Acta Neuropathol. Commun.* 2016, 4:66), возрастное нарушение памяти и снижение когнитивных способностей (Koh с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 64:142-152), когнитивные нарушения, связанные с раком мозга, который включает, без ограничений, медуллобластомы (Sengupta с соавт., *CNS Oncol.* 2014, 3:245-247), послеоперационную деменцию (Cheng с соавт., *J. Neurosci.* 2006, 26:3713-3720), вызванную воспалением деменцию (Wang с соавт., *Cell Rep.* 2012, 2: 488-496), когнитивные нарушения, связанные с заболеваниями, включающими, без ограничений, мигрень и тензионную головную боль (Russo с соавт., *Am. J. Hum. Genet.* 2005, 76:327-333), рассеянный склероз (Stefano, Giorgio, *Brain* 2015, 138:2467-2468), болезнь Паркинсона (Błaszczuk, *Front Neurosci* 2016, 10:269-277), эпилепсию (Schipper с соавт., *Mol. Neurobiol.* 2016, 53:5252-5265), синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых (Bollmann с соавт., *Transl. Psychiatry* 2015, 8:e589; Edden с соавт., *Arch. Gen. Psychiatry* 2014, 69:750-753) или другие заболевания ЦНС, включающие, без ограничений, посттравматическое стрессовое расстройство (Lu с соавт., *Neuronal Plast.* 2017, 2017:5715816), шизофрению (Guidotti с соавт., *Psychopharmacology* 2005, 180:191-205), положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией (Asai с соавт., *Schizophrenia Res.* 2008, 99:333-340; Gill с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:1903-1911; Hauser с соавт., *Mol. Psychiatry* 2005, 10:201-207; Redrobe с соавт., *Psychopharmacology* 2012, 221: 451-468), бипо-

лярные расстройства (Отани с соавт., *Neurosci. Lett.* 2005, 381:108-113), расстройства аутистического спектра (англ. autism spectrum disorder, сокр. ASD) (Mendez с соавт., *Neuropharmacology* 2013, 68:195-201), синдром ломкой X-хромосомы (Curia с соавт., *Cereb. Cortex* 2009, 19:1515-1520), синдром Прадера-Вилли (Bittel с соавт., *J. Med. Genet.* 2003, 40:568-574), синдром Дауна (Braudeau с соавт., *J. Psychopharmacol.* 2011, 25:1030-1042; Martinez-Cue с соавт., *J. Neurosci.* 2013, 33: 953-966), болезнь Хантингтона (Du с соавт., *Front Mol. Neurosci.* 2017, 10:198), нейрофиброматоз типа I (Ribeiro с соавт., *Cortex* 2015, 64:194-208), нарушения сна (Mesbah-Oskui с соавт., *Neurotoxicol. Teratol.* 2017, 61:115-122), алкоголизм (Stephens с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2005, 526:240-250), алкогольный синдром плода (Toso с соавт., *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006, 195:522-527), аффективные расстройства (Carreno с соавт., *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2017, 20:504-509; Choudary с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102:15653-15658; Fischell с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2015; 40:2499-2509), психотические расстройства (Wearne с соавт., *Neuropharmacology* 2016, 111:107-118), психотические расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ (Neugebauer с соавт., *Behav. Brain Res.* 2018, 342:11-18), тревожные расстройства (Behlke с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2016, 41:2492-2501; Botta с соавт., *Nat. Neuroscience* 2015, 18:1493-1500), нарушения, связанные со страхами (Botta с соавт., *Nat. Neuroscience* 2015, 18:1493-1500; Crestani с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99:8980-8985), нарушения, связанные со стрессом (Fischell с соавт., *Neuropsychopharmacology* 2015; 40:2499-2509), поведенческие зависимости или наркотические зависимости (Mick с соавт., *Addict. Biol.* 2017, 22:1601-1609), инсульт (Clarkson с соавт., *Nature* 2010, 468:305-309; Lake с соавт., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2015, 35:1601-1609), невропатические боли (Xiao с соавт., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99:8360-8365) и воспалительные боли (Bravo-Hernández с соавт., *Eur. J. Pharmacol.* 2014, 734:91-97; Munro с соавт., *Neuropharmacology* 2011, 61:121-132). Модулирование  $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>R также может быть полезным при лечении заболеваний и состояний, примеры которых включают, без ограничений, бронхосуживающие заболевания, такие как, например, астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопультмональная дисплазия (Gallos с соавт., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2015, 308:L931-942; Mizuta с соавт., *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2008, 294:L1206-1216). В частности, ожидается, что соединения, способные модулировать  $\alpha 5$ GABA<sub>A</sub>R, будут перспективными кандидатами для лечения нейрокогнитивных нарушений, болезни Альцгеймера и шизофрении.

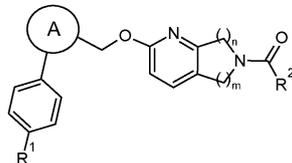
В данной области техники известно множество структурно различающихся соединений, воздействующих на  $\alpha 5$  субъединицу рецептора GABA<sub>A</sub> (Guerrini с соавт., *Expert Opin. Ther. Patents* 2013, 23(7):843-866), которые включают производные изоксазола (например, WO 2009/071464 A1, WO 2009/071477 A1, WO 2010/097368 A1, WO 2010/112475 A1, WO 2010/127978 A1) и триазола (например, WO 2012/062687 A1, WO 2014/001281 A1).

Некоторые производные изоксазола и триазола, рассматриваемые в качестве агонистов рецептора NR1 H4 (фарнезоидного X- или FXR-рецептора), рассмотрены, например, в патентных документах WO 2017/133521 A1, WO 2013/007387 A1, WO 2008/157270 A1 или WO 2007/140174 A2. Кроме того, производные тетрагидроизохинолина, рассматриваемые в качестве модуляторов LXR (X-рецептора печени), рассмотрены, например, в патентном документе WO 2007/047991 A1.

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

#### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I)



где

A представляет собой



группу,



группу или



группу,

R<sup>1</sup> представляет собой галоген,

каждый из n и m независимо составляет 1 или 2,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или более атомами галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилом; NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup>,

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или R<sup>7</sup> и

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой циклоалкил, имеющий от 3 до 6 членов в цикле; гетероцикл, имеющий от 4 до 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранных из N, O и S; гетероарил, содержащий 5 или 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо

выбранных из N и O; циклоалкил, имеющий от 3 до 6 членов в цикле, замещенный C<sub>1-4</sub>алкокси группой; арил, содержащий от 6 до 10 членов в цикле, замещенный галогеном; гетероцикл, имеющий от 4 до 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранных из N, O и S, замещенный одной или более групп, выбранных из C<sub>1-4</sub>алкила и оксогруппы; или гетероарил, содержащий от 5 до 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O, замещенный одной или более групп, выбранных из C<sub>1-4</sub>алкила и галоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

и/или к их фармацевтически приемлемым солям, и/или их стереоизомерам, таким как геометрические изомеры, энантиомеры, и/или диастереомеры, и/или их рацематам.

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

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

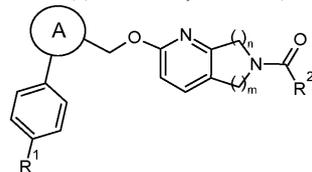
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, в качестве активного ингредиента.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим в качестве активного ингредиента соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, где композиции применяют для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептору.

#### Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

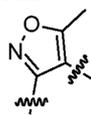
Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I), имеющим сродство и селективность по отношению к содержащему субъединицы альфа 5 рецептору A гамма-аминомасляной кислоты (рецептору  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>) и действующим как отрицательные аллостерические модуляторы рецептора  $\alpha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

Настоящее изобретение относится к соединениям, имеющим формулу (I)

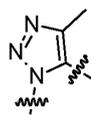


где

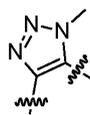
A представляет собой



группу,



группу или



группу,

R<sup>1</sup> представляет собой галоген,

каждый из n и m независимо составляет 1 или 2,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или более атомами галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилом; NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup>,

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или R<sup>7</sup>; и

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил,

и/или к их солям, и/или их стереоизомерам, таким как геометрические изомеры, энантиомеры, и/или диастереомеры, и/или их рацематам.

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

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

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

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

"Необязательный" или "необязательно" означает, что рассматриваемое далее событие или обстоятельство могут не происходить, и что описание включает примеры, в которых событие или обстоятельство

ство происходит, и примеры, в которых событие или обстоятельство не происходит.

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

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

При указании количества заместителей термин "один или более" относится к диапазону, составляющему от одного заместителя до максимально возможного количества замещений, т.е. от замены одного атома водорода до замены всех атомов водорода заместителями. Предпочтительными являются один, два или три заместителя у данного атома, в частности, у атома углерода.

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

Термин "незамещенный" означает, что определяемая группа не имеет заместителей.

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

Термин " $C_{1-4}$ алкил" как таковой или в комбинации с другими группами означает неразветвленный или разветвленный, имеющий одно или множество разветвлений углеводородный радикал, который содержит от 1 до 4 атомов углерода. Примеры таких групп включают, без ограничений, метильную, этильную, пропильную, изо-пропильную (изопропильную), н-бутильную, 2-бутильную (втор-бутильную) или т-бутильную (трет-бутильную) группу. Предпочтительной алкильной группой является  $C_{1-3}$ алкил.

Термин " $C_{1-4}$ алкокси", как таковой или в комбинации с другими группами, означает -O- $C_{1-4}$ алкильную группу, в которой  $C_{1-4}$ алкил имеет значение, указанное выше. Примеры таких групп включают, без ограничений, метокси, этокси, изопропокси, н-пропокси или трет-бутокси. Предпочтительной алкоксигруппой является  $C_{1-3}$ алкокси.

Термин "-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ алкил", как таковой или в комбинации с другими группами, означает  $C_{1-4}$ алкильную группу, замещенную -S(O)<sub>2</sub>-, где  $C_{1-4}$ алкил имеет значение, указанное выше. Примеры таких групп включают, без ограничений, метилсульфонил, этилсульфонил, изопропилсульфонил, н-пропилсульфонил, втор-бутилсульфонил или трет-бутилсульфонил. Предпочтительной сульфонильной группой является -S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-3}$ алкил.

Термин "галоген", "галогено" или "галогенид", как таковой или в комбинации с другими группами, означает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор или бром. Предпочтительный галоген представляет собой фтор и хлор.

Термин "галоген- $C_{1-4}$ алкил", как таковой или в комбинации с другими группами, означает  $C_{1-4}$ алкил, определение которого приведено выше, замещенный одним или более одинаковыми или различными галогенами у любого из атомов углерода указанного  $C_{1-4}$ алкила, также включая вицинальные и геминальные замещения галогеном. Термин "пергалогеналкил" означает  $C_{1-4}$ алкил, в котором все атомы водорода замещены одинаковыми или различными атомами галогена. Примеры таких групп включают, без ограничений, моногалоген-, дигалоген- или тригалоген-метил, -этил или -пропил, например 3,3,3-трифторпропил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, фторметил или трифторметил. Предпочтительной галогеналкильной группой является галоген- $C_{1-3}$ алкил.

Термин "углеродный цикл", как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную моноциклическую или бициклическую, конденсированную или соединенную мостиками, насыщенную, моно-, или диненасыщенную или ароматическую циклическую систему, включающую от 3 до 14 атомов углерода в цикле. Термин "циклоалкил" означает одновалентные моноциклические или бициклические, конденсированные или соединенные мостиками насыщенные карбоциклические группы, включающие от 3 до 10 атомов углерода в цикле. Примеры таких групп включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, бицикло[2,2,1]гептан, бицикло[2,2,2]октан или адамантан и подобные группы. Предпочтительно циклоалкил представляет собой моноциклическую группу. Предпочтительный моноциклический циклоалкил содержит от 3 до 6 членов в цикле. Термин "циклоалкенил" означает одновалентные моноциклические или бициклические, конденсированные или соединенные мостиками моно- или диненасыщенные карбоциклические группы, включающие от 3 до 10 атомов углерода в цикле. Их примеры включают циклобутен, циклопентен, циклопентадиен, циклогексен, циклогексадиен, циклогептен, декалин и подобные группы. Предпочтительно циклоалкенил представляет собой моноциклическую группу. Предпочтительный моноциклический циклоалкенил содержит от 4 до 6 членов в цикле. Термин "арил" означает одновалентные, моно- или бициклические ароматические карбоциклические группы, включающие от 6 до 14 атомов углерода в цикле. Бициклические арильные группы включают по меньшей мере одну ароматическую карбоциклическую группу. Их примеры включают фенил, дигидроинден, инден, нафтил, диалин, тетралин, антрил, азуленил, инданил и подоб-

ные группы. Предпочтительно арил содержит от 6 до 10 членов в цикле. Предпочтительно арил представляет собой моноциклическую группу. Предпочтительным моноциклическим арилом является фенил.

Термин "гетероцикл", как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моноциклическую, бициклическую, конденсированную, соединенную мостиками или спироциклическую систему, имеющую от 3 до 10 атомов в цикле, включающую 1, 2, 3 или 4 гетероатома в цикле, независимо выбранных из N, O и S, и оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Предпочтительно гетероцикл представляет собой моноциклическую группу. Примерами моноциклических гетероциклов являются азиридин, 2Н-азиридин, оксирин, тиридин, азетидин, оксетан, тиетан, азетидин-2-он, пирролидин, пирролидинон, пирролин, пиразолидин, имидазолин, пиразолин, тетрагидрофуран, дигидрофуран, диоксолан, тетрагидротиофен, оксазолидин, дигидрооксазол, изоксазолидин, оксатиолан, сульфолан, тиазолидин, тиазолидиндион, сукцинимид, оксазолидон, гидантоин, пиперидин, пиперидинон, пиперазин, тетрагидропирин, тетрагидротиопирин, дигидропирин, тетрагидропиридин, диоксан, тиан, дитиан, 1,1-диоксотиан, морфолин, тиоморфолин, 1,1-диоксотиморфолин, азепан, диазепан, гомопиперазин, оксазепанил и подобные группы. Предпочтительно моноциклический гетероцикл содержит от 4 до 6 членов в цикле. Предпочтительно моноциклический гетероцикл представляет собой насыщенную группу. Примерами бициклических, конденсированных, соединенных мостиками или спирогетероциклов являются: пирролизидин, дигидропирролопиррол, тетрагидропирролопиррол, фуоропиррол, тиопиррол, индолин, индол, изоиндол, бензоизотиазолон, декагидроизохинолин, декагидрохинолин, тетрагидрохинолин, дигидрохинолин, дигидроизохинолин, хромен, изохромен, бензоксазин, хинуклидин, азаадамантан, спиро[циклобутан-1,3'-индол], 1-оксаспиро[4,5]декан, 1,6-оксаспиро[3,4]октан, 8-азабицикло[3,2,1]октан, 8-окса-3-азабицикло[3,2,1]октан, тетрагидро-спиро[изобензофуран-1,2'-пиран], 1-оксаспиро[4,4]нонан-2-он, 2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан, 1,4-диокса-7-азаспиро[4,4]нонан, 1,3-диазаспиро[4,4]нон-2-ен-4-он, 9-азабицикло[3,3,1]нонан, 3-окса-9-азабицикло[3,3,1]нонан, 3-тиа-9-азабицикло[3,3,1]нонан, 1,4-дитиа-7-азаспиро[4,4]нонан, 8-азаспиро[4,5]декан-7,9-дион, 1,3,8-триазаспиро[4,5]декан-4-он и подобные группы.

Термин "гетероарил", как таковой или в комбинации с другими группами, означает одновалентную, гетероциклическую ароматическую, моно- или бициклическую систему циклов, содержащую от 5 до 12 атомов в цикле, включающую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, а оставшиеся атомы цикла представляют собой атомы углерода. Бициклическая гетероарильная группа включает по меньшей мере один ароматический цикл. Примерами гетероариллов являются: пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, триазол, тетразол, оксадиазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиразин, пиразол, пиридазин, пиримидин, триазин, азепин, диазепин, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, изобензофуран, бензимидазол, бензоксазол, бензоизоксазол, бензотиазол, бензоизотиазол, бензооксадиазол, бензотиадиазол, бензотриазол, пурин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, карбазол или акридин. Предпочтительно гетероарил содержит от 5 до 10 членов в цикле. Предпочтительный гетероарил представляет собой моноциклическую группу. Предпочтительный моноциклический гетероарил содержит 5 или 6 членов в цикле.

Термины "соединение (соединения) согласно настоящему изобретению" или "соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше" относятся к соединениям, имеющим формулу (I), и/или к их солям и/или их геометрическим изомерам и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их рацематам и/или их диастереомерам. Кроме того, любая комбинация примеров осуществления групп A, R<sup>1</sup>-R<sup>7</sup>, n и m, определения которых приведены ниже, включает предпочтительные группы соединений, имеющих формулу (I).

Термин "соль" относится к фармацевтически приемлемым и/или фармацевтически неприемлемым солям.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" означает традиционную соль присоединения кислоты или основания, которая сохраняет биологическую эффективность и свойства соединений, имеющих формулу (I), и которая может быть образована подходящими нетоксичными органическими или неорганическими кислотами или органическими или неорганическими основаниями. Примеры солей присоединения кислот включают соли, образованные неорганическими кислотами, примеры которых включают, без ограничений, соляную кислоту, бромоводородную кислоту, йодоводородную кислоту, серную кислоту, сульфаминовую кислоту, фосфорную кислоту, азотную кислоту и перхлорную кислоту, и образованные различными органическими кислотами, примеры которых включают, без ограничений, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бензойную кислоту, гликолевую кислоту, фенилуксусную кислоту, салициловую кислоту, малоновую кислоту, малеиновую кислоту, олеиновую кислоту, палмовую кислоту, пальмитиновую кислоту, бензолсульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту, щавелевую кислоту, винную кислоту, янтарную кислоту, лимонную кислоту, яблочную кислоту, молочную кислоту, глутаминовую кислоту, фумаровую кислоту, и подобными кислотами. Примерами солей присоединения оснований являются соли, образованные гидроксидами аммония, калия, натрия и четвертичным аммониевым основанием, таким как гидроксид тетраметиламмония. Эти соли часто имеют более подходящую растворимость, чем соединения, из которых они получены, и, таким образом, лучше подходят для получения различных фармацевтических композиций.

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

Термин "пролекарство" относится к производным соединений согласно изобретению, имеющих формулу (I), которые сами не оказывают терапевтического действия, но содержат такие группы, которые после химического или метаболического разложения *in vivo* (биопревращения) становятся "биологически активным метаболитом", который оказывает терапевтическое действие. Такие отщепляемые группы, присоединяемые к соединениям согласно изобретению, имеющим формулу (I), в частности, группы, подходящие для получения пролекарств, известны в данной области техники и также могут быть введены в соединения согласно изобретению (Rautio с соавт., *Nature Reviews - Drug Discovery* 2008, 7:255-270).

Соединения, имеющие формулу (I), могут существовать в различных геометрических изомерных формах. Кроме того, некоторые соединения, имеющие формулу (I), могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, иметь стереоизомерные и диастереомерные формы. Термин "стереоизомер" означает соединение, имеющее идентичную молекулярную способность к связыванию и кратность связей, но отличающееся пространственным расположением атомов. Все такие соединения, например, *cis*-изомеры, *trans*-изомеры, диастереомерные смеси, рацематы, нерацемические смеси энантиомеров, по существу чистые и чистые энантиомеры включены в объем изобретения. По существу чистые энантиомеры содержат до 5 мас.% предпочтительно 2 мас.%, наиболее предпочтительно 1 мас.% соответствующего противоположного энантиомера.

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

Соединения, имеющие формулу (I), могут существовать в различных полиморфных формах. Как известно в данной области техники, полиморфизм - это способность соединения кристаллизоваться в более чем одной кристаллической форме, т.е. в полиморфной форме. Полиморфным формам конкретного соединения может быть приписана одинаковая химическая формула или состав, но они отличаются по химической структуре как кристаллические структуры двух разных химических соединений.

Соединения, имеющие формулу (I), и их соли также могут присутствовать в виде сольватов или гидратов, которые также включены в объем изобретения. Термин "сольват" означает связанную нековалентной связью стехиометрическую или нестехиометрическую комбинацию растворителя и растворенного вещества. Термин "гидрат" означает связанную нековалентной связью стехиометрическую или нестехиометрическую комбинацию воды и растворенного вещества.

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

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

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

Настоящее изобретение также относится к химическим и фармацевтическим способам получения фармацевтических композиций.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде различных фармацевтических составов, примеры которых включают, без ограничений, твердые лекарственные формы для перорального введения, такие как таблетки (например, буккальные, сублингвальные, шипучие, жевательные, диспергируемые в полости рта), капсулы, пилюли, диспергируемые в поло-

сти рта пленки, гранулы, порошки; жидкие композиции, такие как растворы, эмульсии, суспензии, сиропы, эликсиры, капли; парентеральные лекарственные формы, такие как внутривенные инъекции, внутримышечные инъекции, подкожные инъекции; другие формы медикаментов, такие как глазные капли, полутвердые офтальмологические препараты, полутвердые кожные препараты (такие как мази, кремы, пасты), трансдермальные терапевтические системы, суппозитории, ректальные капсулы, ректальные растворы, эмульсии, суспензии и т.д.

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

В альтернативном варианте соединения могут быть введены локально, а не систематически, например, непосредственной инъекцией соединения в почку или сердце, часто в виде композиции с модифицированным высвобождением. Кроме того, лекарственное средство может быть введено в виде системы с адресуемым носителем, например, в липосоме, в которой заключено ткань-специфичное антитело. Липосомы селективно переносят активный агент в целевой орган, где они абсорбируются.

Фармацевтическая композиция может быть введена различными способами и в различных фармацевтических формах. Соединение согласно изобретению может быть введено как таковое или в комбинации с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, в виде одной или множества доз. Доза, требуемая для достижения подходящего терапевтического эффекта, может быть различной и всегда должна быть адаптирована для конкретного случая с учетом тяжести заболевания, состояния и массы пациента, получающего терапию, чувствительности к активному ингредиенту, режима дозирования и количества лечебных процедур в сутки.

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

Фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент (ингредиенты) согласно изобретению, обычно содержат от 0,01 до 500 мг активного ингредиента (ингредиентов) в стандартной лекарственной форме. Разумеется, количество активного ингредиента (ингредиентов) в каждой композиции также может превышать указанные выше пределы или быть меньше указанных выше пределов.

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

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

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

Вспомогательные вещества, которые могут быть включены в препарат, могут быть выбраны из следующих категорий, примеры которых включают, без ограничений: наполнители таблеток и капсул, связующие вещества таблеток и капсул, агенты, модифицирующие высвобождение лекарственного средства, дезинтегрирующие агенты, скользящие средства, смазывающие средства, подсластители, агенты, маскирующие вкус, вкусовые добавки, материалы покрытия, поверхностно-активные вещества, стабилизаторы, консерванты или антиоксиданты, буферные агенты, комплексообразующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, вспомогательные вещества для лиофилизации, агенты для микрокапсуляции, материалы для мазей, усилители проникновения, солилизирующие вещества, растворители, материалы для суппозиториев, суспендирующие агенты. Подходящими фармацевтическими вспомогательными веществами могут быть, например: крахмал, мик-

рокристаллическая целлюлоза, тальк, глюкоза, лактоза, желатин, оксид кремния, тальк, стеарат магния, стеарат натрия, глицерин моностеарат, производные целлюлозы, хлорид натрия, глицерин, пропиленгликоль, вода, этанол и подобные вещества.

Другой пример осуществления настоящего изобретения относится к применению специальных связующих веществ, которые могут повышать растворимость, растворение, проникновение, абсорбцию или биодоступность активного ингредиента (ингредиентов), и примеры таких веществ включают, без ограничений, гидрофильные полимеры, вспомогательные вещества для экструзии из горячего расплава, поверхностно-активные вещества, буферные агенты, комплексообразующие агенты, эмульгирующие агенты, вспомогательные вещества для лиофилизации, дезинтегрирующие агенты, агенты для микрокапсулирования, усилители проникновения, солибилизирующие вещества, соразработители, суспендирующие агенты.

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

Термин "другой активный ингредиент" относится к терапевтическим агентам, примеры которых включают, без ограничений, ингибиторы ацетилхолинэстеразы (такие как галантамин, ривастигмин, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и АВТ-089); агонисты или антагонисты рецептора NMDA (рецептора N-метил-D-аспартат) (такие как мемантин, нерамексан, EVT101 и AZD4282); анти-амилоидные антитела, включающие антиамилоидные гуманизированные моноклональные антитела (такие как бапинеузумаб, ACCOOI, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); ингибиторы или модуляторы бета- (такие как верубецестат и AZD3293) или гамма-секретазы (такие как LY450139 и TAK 070); ингибиторы гиперфосфорилирования тау-белка; модуляторы конформации ApoE4; ингибиторы p25/CDK5; антагонисты рецептора NK1/NK3; ингибиторы COX-2 (такие как целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, 406381 и 644784); ингибиторы LRRK2; ингибиторы редуктазы HMG-CoA; НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) (такие как ибупрофен); витамин E; ингибиторы транспорта глицина; антагонисты глицинового рецептора (такие как лакосамид); агонисты LXR  $\beta$ ; модуляторы андрогенового рецептора; блокаторы образования A $\beta$  олигомера; антагонисты NR2B, соединения с противовоспалительным действием (такие как (R)-флурбипрофен, нитрофлурбипрофен, ND-1251, VP-025, HT-0712 и EHT-202); агонисты PPAR гамма (гамма-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом) (такие как пиоглитазон и розиглитазон); антагонисты или обратные агонисты рецептора CB-1 (такие как AVE1625); агонисты CB-2 (такие как 842166 и SAB378); антагонисты VR-1 (такие как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, VI 14380 и A425619); антагонисты рецептора VI брадикинина (такие как SSR240612 и NVPSAA164); блокаторы и антагонисты натриевых каналов (такие как VX409 и SPI860); ингибиторы NOS (англ. nitric oxide synthase, т.е. синтазы оксида азота) (такие как SD6010 и 274150); антибиотики; средства, усиливающие секрецию соматотропного гормона (такие как ибутаморен, ибутаморен мезилат и капроморелин); вещества, открывающие калиевые каналы; агонисты AMPA (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты) или модуляторы AMPA (такие как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986); ингибиторы GSK3 (англ. glycogen synthase kinase 3, т.е. гликоген-синтазы-киназы-3) (такие как AZD1080, SAR502250 и CEP16805); нейрональные агонисты или PAM  $\alpha 7$  nAChR (англ. positive allosteric modulator, т.е. положительный аллостерический модулятор) (такие как АВТ-126, AZD0328, EVP-6124, AVL-3288 или PNU-120596); лиганды MARK; агонисты M1 или M4 mAChR или PAM; антагонисты mGluR2 (такие как NAM (отрицательные аллостерические модуляторы) или PAM; антагонисты mGluR5 (такие как AZD9272); альфа-агонисты; лиганды ADAM-10; седативные средства, снотворные средства, анксиолитические средства, антипсихотические средства, циклопирролоны, имидазопиридины, пиразолопиримидины, слабые транквилизаторы, агонисты и антагонисты мелатонина, мелатонергетические агенты; антагонисты и агонисты орексина; агонисты и антагонисты прокинетицина; антагонисты кальциевых каналов T-типа; триазолопиридины, бензодиазепины, барбитураты; антагонисты 5-HT1A (такие как лекозотан); антагонисты 5-HT2; агонисты 5-HT4 (такие как PRX-03140); антагонисты 5-HT6 (такие как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 и ксалипроден); антагонисты и обратные агонисты рецептора гистамина H3 (такие как S38093, АВТ-834, АВТ 829, GSK 189254 и CEP16795); ингибиторы PDE4 (ФДЭ4, фосфодиэстеразы 4) (такие как HT0712); ингибиторы PDE9 (такие как BI40936); ингибиторы PDE10; ингибиторы HDAC (гистондеацеталазы); антагонисты KCNQ; сигнальные энхансеры GABA<sub>A</sub> (такие как L-838,417, TPA-023, альфаксалон, ганаксолон, габоксадол, тиагабин, вигабатрин, буметадин) и блокаторы GABA<sub>A</sub> (такие как S44819), сигнальные энхансеры GABA<sub>B</sub> (такие как баклофен), антагонисты рецептора V1a (такие как баловаптан); ингибиторы MAO-B (моноаминоксидазы-B); ингибиторы транспорта дофамина; ингибиторы транспорта норадреналина; агонисты и частичные агонисты D2; антихолинергические средства (такие как бипериден); ингибиторы COMT (катехол-О-метилтрансферазы) (такие как энтакapon); антагонисты рецептора аденозина A2a; холинергические агонисты; классы нейролептических агентов, представляющих собой производные фенотиазина, тиоксантена (такие как хлорпроксен и тиотиксен), гетероциклического дибензазепина (такие как клозапин), бутирофенона (такие как галоперидол), дифенилбутилпиперидина (такие как пимозид) и индолона (такие как молиндолон); локса-

пин, сульпирид; атипичные антипсихотические средства (такие как арипипразол, азенапин, брекспипразол, карипразин, илоперидон, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон и ципразидон); леводопа; блокаторы кальциевых каналов (такие как циклотид и NMED160); ингибиторы MMP (матриксной металлопротеиназы); тромболитические агенты; опиоидные анальгезирующие средства (такие как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен); прамипексол; ропинирол; ингибитор миграции нейтрофилов; SSRI (англ. selective serotonin reuptake inhibitor, т.е. селективный ингибитор обратного захвата серотонина) или SSNRI (англ. selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor, т.е. селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина); трициклические антидепрессивные средства; модуляторы норадреналина (норэпинефрина); литий; валпроат; габапентин; прегабалин; ризатриптан; золмитриптан; наратриптан и суматриптан или другие лекарственные средства, которые воздействуют на рецепторы или ферменты, которые либо повышают эффективность, безопасность и удобство, либо снижают нежелательные побочные явления или токсичность соединений согласно настоящему изобретению.

В одном из примеров осуществления другим активным ингредиентом является ингибитор ацетилхолинэстеразы (такой как галантамин, ривастигмин, донепезил, такрин, фенсерин, ладостигил и АВТ-089); агонист или антагонист рецептора NMDA (такой как мемантин, нерамексан, EVT101 и AZD4282); антиамилоидное антитело, включающее анти-амилоидное гуманизованное моноклональное антитело (такое как бапинеузумаб, ACCOOI, CAD 106, AZD3102, H12A11V1); ингибитор или модулятор бета-секретазы (такой как верубецестат и AZD3293) или гамма-секретазы (такой как LY450139 и TAK 070); ингибитор гиперфосфорилирования тау-белка; модулятор конформации A $\alpha$ E4; ингибитор транспорта глицина; агонист AMPA или модулятор AMPA (такой как CX-717, LY 451395, LY404187 и S-18986); нейрональный агонист или PAM а7 nAChR (такой как АВТ-126, AZD0328, EVP-6124, AVL-3288 или PNU-120596); антагонист 5-HT $_6$  (такой как GSK 742467, SGS-518, FK-962, SL-65.0155, SRA-333 и ксалипроден); антагонист и обратный агонист рецептора гистамина H $_3$  (такой как S38093, АВТ-834, АВТ 829, GSK 189254 и CEP16795); сигнальный энхансер GABA $_A$  (такой как L-838,417, TPA-023, альфаксалон, ганаксолон, габоксадол, тиагабин, вигабатрин, буметадин) и блокатор GABA $_A$  (такой как S44819), сигнальный энхансер GABA $_B$  (такой как баклофен), антагонист рецептора V1a (такой как баловаптан); частичный агонист D $_2$ ; холинергический агонист; классы нейролептических агентов, представляющих собой производные фенотиазина, тиоксанта (такие как хлорпротиксен и тиотиксен), гетероциклического дибензазепина (такие как клозапин), бутирофенона (такие как галоперидол), дифенилбутилпиперидина (такие как пимозид) и индолона (такие как молиндолон); локсапин, сульпирид; или атипичное антипсихотическое средство (такое как арипипразол, азенапин, брекспипразол, карипразин, илоперидон, луразидон, оланзапин, палиперидон, кветиапин, рисперидон и ципразидон).

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

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

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

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

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

Термин "аллостерические модуляторы" относится к соединениям, связывающимся с рецептором на сайте, отличном от сайта связывания агониста, т.е. с аллостерическим сайтом, что приводит к конформационному изменению рецептора и изменению средства и/или активности рецептора в отношении эндогенного лиганда или агониста. "Положительные аллостерические модуляторы" или "PAM (от англ. positive allosteric modulator)" усиливают средство, в то время как "отрицательные аллостерические модуляторы" или "NAM (от англ. negative allosteric modulator)" ослабляют средство, понижая, непрямым образом, активность рецептора. Соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше, представляют собой отрицательные аллостерические модуляторы, связывающиеся с сайтом связывания бензодиазепина как обратные агонисты, селективно в отношении  $\alpha 5$  GABA $_A$ -рецептора.

Термин "константа ингибирования" ( $K_i$ ) означает абсолютное сродство к связыванию определенного ингибитора с рецептором. Ее определяют с помощью конкурентных анализов связывания, и она равна концентрации, при которой определенный ингибитор будет занимать половину рецепторов в отсутствие конкурирующего лиганда. Логарифмированием величины  $K_i$  могут быть превращены в значения  $pK_i$  ( $-\log K_i$ ), в которых более высокие величины указывают на экспоненциально большую эффективность.

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

Термин "функциональная селективность" означает различные степени модуляции, оказываемой определенным соединением на различные субтипы рецептора. Согласно настоящему изобретению, соединение особенно функционально селективно, если оно действует как обратный агонист на  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептор, снижая эффект GABA более чем на 20%, но при этом воздействует на другие субтипы рецептора GABA<sub>A</sub> менее чем на 10%.

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

Термин "заболевания, имеющие отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора" означает заболевания, состояния или нарушения центральной нервной системы, в которых один из симптомов и/или синдромов заболевания может иметь отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора. Такие заболевания включают, без ограничений, нейродегенеративные нарушения, нейрокогнитивные нарушения, шизофрению, аффективные расстройства, болевые расстройства, нарушения, связанные с употреблением и привыканием к лекарственным веществам, или другие заболевания.

Термин "когнитивная деятельность" относится к способам, которые субъект, предпочтительно млекопитающее, более предпочтительно человек, применяет для организации информации, где способы включают сбор информации (восприятие), отбор (внимание), представление (понимание) и удержание (память) информации, и для применения информации для определения поведения (рассуждений и координации двигательной деятельности). Вмешательства с целью улучшения когнитивных функций могут быть направлены на любую из указанных основных способностей.

В одном из примеров осуществления соединения, имеющие формулу (I), приведенную выше, применяют в качестве усилителей когнитивной деятельности. Термин "усиление когнитивной деятельности" означает улучшение когнитивных функций, в частности, социальной когнитивной деятельности, комплекса внимания, исполнительных функций, перцептивно-моторной функции, языковой функции или обучения и памяти. Усиление когнитивной деятельности представляет собой вмешательство, которое некоторым образом улучшает подсистему, но не устраняет поломку или не вылечивает конкретную дисфункцию.

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

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

Термин "нейрокогнитивное нарушение" включает, без ограничений, недостаток когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию (или ее различные формы, такие как деменция при болезни Альцгеймера, болезни Ниманна-Пика, болезни Паркинсона или болезни Хантингтона, деменция с тельцами Леви (англ. dementia with Lewy bodies, сокращенно DLB), лобно-височная деменция, васкулярная деменция (англ. vascular dementia, сокращенно VaD), субкортикальная деменция, смешанная васкулярная и субкортикальная деменция, мультиинфарктная деменция, послеоперационная деменция или вызываемая воспалением деменция), легкое когнитивное расстройство (англ. mild cognitive impairment, сокращенно MCI), васкулярное когнитивное нарушение (англ. vascular cognitive impairment, сокращенно VCI), состояния ЦНС, возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга (включающие, без ограничений, медуллобластомы), снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (англ. Down Syndrome, сокращенно DS) или когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (англ. major depressive disorder, сокращенно MDD).

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

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

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

Термин "другие заболевания" включает, без ограничений, синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых, другие связанные со стрессом состояния, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, алкоголизм, алкогольный синдром плода или бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия).

В одном из примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Хантингтона (HD), болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз (ALS), дефициты когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию или ее различные формы, такие как деменция при болезни Альцгеймера, болезни Ниманна-Пика, болезни Паркинсона или болезни Хантингтона, деменцию с тельцами Леви (DLB), лобно-височную деменцию, васкулярную деменцию (VaD), субкортикальную деменцию, смешанную васкулярную и субкортикальную деменцию, мультиинфарктную деменцию, послеоперационную деменцию или вызываемую воспалением деменцию, легкое когнитивное расстройство (MCI), васкулярное когнитивное нарушение (VCI), состояния ЦНС, возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга (включающие, без ограничений, медуллобластомы), снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (MDD); различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения; ноцицептивные, нейропатические или воспалительные боли; связанные с депрессией нарушения (такие как большое депрессивное расстройство (MDD), дистимию, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонную депрессию, депрессию после травматического повреждения мозга (TBI), послеродовую депрессию, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные симптомы, связанные с менопаузой, депрессию после злоупотребления психоактивными веществами/синдром отмены психоактивного вещества, биполярные расстройства, биполярное расстройство в стадии ремиссии или депрессивные эпизоды биполярного расстройства), биполярные расстройства, вызванные веществом, вызывающим привыкание (алкоголем или наркотиком), неуточненные аффективные расстройства (MD-NOS); синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых, другие состояния, связанные со стрессом, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, алкоголизм, алкогольный синдром плода или бронхосуживающие заболевания (такие как астма, хроническое обструктивное заболевание легких и бронхопульмональная дисплазия).

В одном из примеров осуществления заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, означает болезнь Альцгеймера (AD), дефициты когнитивной деятельности, дефициты памяти, возрастные нарушения памяти или снижение когнитивных способностей, деменцию, легкое когнитивное расстройство (MCI), васкулярное когнитивное нарушение (VCI), состояния ЦНС возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга, снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивную дисфункцию при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрению.

Настоящее изобретение относится к лечению или профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или к способу улучшения когнитивных функций, включающему введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, профилактике или улучшении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, как такового или с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом в виде фармацевтической композиции.

Настоящее изобретение относится к лечению или профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или к способу улучшения когнитивных функций, включающему введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, профилактике или улучшении, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами.

Настоящее изобретение относится к лечению или профилактике нейродегенеративных нарушений,

нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений или других заболеваний, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, или по меньшей мере одного из их симптомов и/или синдромов, где один из симптомов и/или синдромов заболевания может иметь отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептору, у субъекта, предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего от указанного заболевания или состояния, или для улучшения когнитивных функций. Способ лечения включает введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении или профилактике, терапевтически эффективного количества соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше. Способ лечения может включать введение субъекту, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше.

Настоящее изобретение относится к лечению или профилактике болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрении или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний, у субъекта, предпочтительно млекопитающего, более предпочтительно человека, страдающего от указанного заболевания или состояния, или для улучшения когнитивных функций.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, предназначенному для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептору, или для применения в качестве усилителя когнитивной деятельности.

Соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, может применяться в комбинации с одним или более другими активными ингредиентами, предназначенному для применения в лечении или профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептору, или для применения в качестве усилителя когнитивной деятельности.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, предназначенному для применения в лечении или профилактике нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений или других заболеваний, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний, или в качестве усилителя когнитивной деятельности.

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (I), приведенную выше, предназначенному для применения в лечении или профилактике болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрении, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний или в качестве усилителя когнитивной деятельности.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептору, или для улучшения когнитивных функций.

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

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента для лечения или профилактики нейродегенеративных нарушений, нейрокогнитивных нарушений, шизофрении, аффективных расстройств, болевых расстройств, нарушений или других заболеваний, связанных с употреблением и злоупотреблением веществом, вызывающим привыкание, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний или для улучшения когнитивных функций.

Настоящее изобретение относится к применению соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, для получения (изготовления) медикамента для лечения или профилактики болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастных нарушений памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений,

связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) или шизофрении, или по меньшей мере одного из симптомов и/или синдромов перечисленных заболеваний и состояний или для улучшения когнитивных функций.

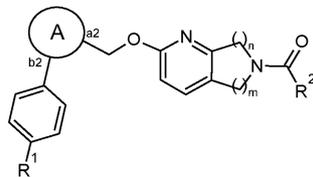
Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, для применения в лечении или профилактике заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, или для улучшения когнитивных функций.

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

Термин "терапевтически эффективное количество" означает количество активного ингредиента - по сравнению с соответствующим субъектом, не получавшим этого количества - которое приводит к лечению, излечению, предотвращению или изменению в лучшую сторону заболевания или болезненного состояния или побочного явления и замедляет прогрессирование заболевания или патологического состояния. Этот термин также включает эффективные количества, подходящие для улучшения нормальной физиологической функции. Для применения в терапии соединение, имеющее формулу (I), приведенную выше, а также любая его фармацевтически приемлемая соль может быть введена в терапевтически эффективном количестве в виде "сырого" (необработанного) химического вещества. Кроме того, активный ингредиент доступен в виде фармацевтической композиции. Точное терапевтически эффективное количество соединения, имеющего формулу (I), приведенную выше, зависит от ряда факторов, примеры которых включают, без ограничений, возраст и массу тела субъекта (пациента), точный вид заболевания, требующего лечения, и его тяжесть, природу медицинского продукта и путь введения.

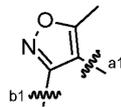
Термин "субъект" означает позвоночное. В некоторых примерах осуществления позвоночное представляет собой млекопитающее. Млекопитающие включают человека, приматов, не относящихся к человеку, таких как шимпанзе и другие человекообразные и нечеловекообразные обезьяны, сельскохозяйственных животных, таких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

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I<sup>1</sup>):

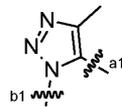


где

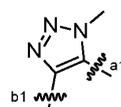
определения  $R^1$ - $R^7$ , n и m приведены выше при раскрытии соединений, имеющих формулу (I), A представляет собой



группу,



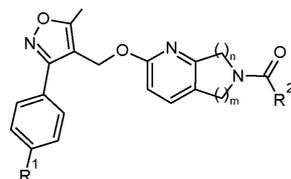
группу или



группу,

где точка "a1" любого цикла A присоединена к точке "a2" и где точка "b1" любого цикла A присоединена к точке "b2".

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



где

$R^1$  представляет собой галоген,

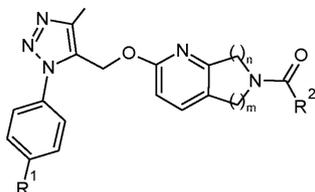
каждый из n и m независимо составляет 1 или 2,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или более атомами галогена,

$C_{1-4}$ алкокси,  $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкилом;  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,  
каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$  и  
 $R^6$  и  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил,

и/или к их солям и/или их геометрическим изомерам и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их рацематам и/или их диастереомерам.

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



где

$R^1$  представляет собой галоген,

каждый из  $n$  и  $m$  независимо составляет 1 или 2,

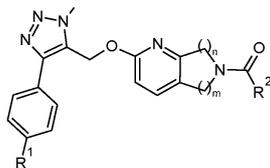
$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или более атомами галогена,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкилом;  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$ ; или  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил,

и/или к их солям и/или их геометрическим изомерам и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их рацематам и/или их диастереомерам.

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



где

$R^1$  представляет собой галоген,

каждый из  $n$  и  $m$  независимо составляет 1 или 2,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно и независимо замещенный одним или более атомами галогена,  $C_{1-4}$ алкокси,  $-S(O)_2-C_{1-4}$ алкилом;  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$ ; или  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил,

и/или к их солям и/или их геометрическим изомерам и/или их стереоизомерам и/или их энантиомерам и/или их рацематам и/или их диастереомерам.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^1$  представляет собой фтор, хлор или бром.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой галоген- $C_{1-4}$ алкил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкил.

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

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил- $S(O)_2-C_{1-4}$ алкил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой метилсульфонилметан или этилсульфонилметан.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, замещенный необязательно замещенным углеродным

циклом, гетероциклом или гетероарилом.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ .

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ , и  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой атомы водорода.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ , и  $R^4$  и  $R^5$  представляют собой  $C_{1-4}$ алкилы.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ ,  $R^4$  представляет собой водород, а  $R^5$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ ,  $R^4$  представляет собой водород, а  $R^5$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ ,  $R^4$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил или необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ , а  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ ,  $R^4$  представляет собой водород, а  $R^5$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, или  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный моноциклический гетероцикл.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N, O и S, или  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N и O.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где  $R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N, O и S, или  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N и O, замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил выбран из группы, включающей циклопропил, циклобутан, циклогексан, фенил, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, тиан, пирролидин, пиперидин, пиридин, изоксазол, пиррол и морфолин.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где n составляет 1 и m составляет 2.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где n составляет 2, и m составляет 1.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где как n, так и m составляет 1.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим формулу (I), где n составляет 2, и m составляет 2.

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

$R^1$  представляет собой галоген, каждый из n и m независимо составляет 1 или 2, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси- $C_{1-4}$ алкил.

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

$R^1$  представляет собой галоген, каждый из n и m независимо составляет 1 или 2, и  $R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ алкил.

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

$R^1$  представляет собой галоген, каждый из n и m независимо составляет 1 или 2 и  $R^2$  представляет собой  $NR^4R^5$ .

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

$R^1$  представляет собой галоген, каждый из n и m независимо составляет 1 или 2 и  $R^2$  представляет

собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

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

$R^1$  представляет собой фтор, бром или хлор,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-3}$ алкил,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$ , и

$R^6$  и  $R^7$  представляют собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N, O и S, или  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N и O, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой фтор или хлор,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил, метилсульфонилметан, этилсульфонилметан,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил или  $R^7$ , и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил, выбранный из группы, включающей циклопропил, циклобутан, циклогексан, фенил, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропирин, тиан, пирролидин, пиперидин, пиридин, изоксазол, пиррол и морфолин, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой галоген, n равен 1 и m равен 2,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно и независимо замещенный  $C_{1-4}$ алкокси,  $-S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкилом;  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$ ; или  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

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

$R^1$  представляет собой фтор, хлор или бром, n равен 1 и m равен 2,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил- $S(O)_2$ - $C_{1-3}$ алкил,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$  и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N, O и S, или  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N и O, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой фтор или хлор, n равен 1 и m равен 2,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил, метилсульфонилметан, этилсульфонилметан,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил или  $R^7$ , и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил, выбранный из группы, включающей циклопропил, циклобутан, циклогексан, фенил, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропирин, тиан, пирролидин, пиперидин, пиридин, изоксазол, пиррол и морфолин, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой галоген, n равен 2 и m равен 1,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно и независимо замещенный  $C_{1-4}$ алкокси,  $-S(O)_2$ - $C_{1-4}$ алкилом;  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$ ; или  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим

формулу (I), где

$R^1$  представляет собой фтор, бром или хлор,  $n$  равен 2 и  $m$  равен 1,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-3}$ алкил,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ , каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$  и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N, O и S, или  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N и O, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой фтор или хлор,  $n$  равен 2 и  $m$  равен 1,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил, метилсульфонилметан, этилсульфонилметан,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил или  $R^7$  и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил, выбранный из группы, включающей циклопропил, циклобутан, циклогексан, фенил, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропирин, тиан, пирролидин, пиперидин, пиридин, изоксазол, пиррол и морфолин, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой галоген, как  $n$ , так и  $m$  составляет 1,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно и независимо замещенный  $C_{1-4}$ алкокси, -S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ алкилом;  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$  или  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

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

$R^1$  представляет собой фтор, хлор или бром, как  $n$ , так и  $m$  составляет 1,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил-S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-3}$ алкил,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ , каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$  и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{4-6}$ гетероцикл, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N, O и S, или  $C_{5-6}$ гетероарил, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранные из N и O, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой фтор или хлор, как  $n$ , так и  $m$  составляет 1,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкокси $C_{1-3}$ алкил, метилсульфонилметан, этилсульфонилметан,  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-3}$ алкил или  $R^7$  и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил, выбранный из группы, включающей циклопропил, циклобутан, циклогексан, фенил, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропирин, тиан, пирролидин, пиперидин, пиридин, изоксазол, пиррол и морфолин, необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкокси, галогеном, галоген- $C_{1-4}$ алкилом, галоген- $C_{1-4}$ алкокси, гидроксилом или оксогруппой.

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

$R^1$  представляет собой галоген, как  $n$ , так и  $m$  составляет 2,

$R^2$  представляет собой  $C_{1-4}$ алкил, необязательно и независимо замещенный  $C_{1-4}$ алкокси, -S(O)<sub>2</sub>- $C_{1-4}$ алкилом;  $NR^4R^5$  или  $R^6$ ,

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-4}$ алкил или  $R^7$  или  $R^4$  и  $R^5$  совместно друг с другом и с атомом N, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл, и

$R^6$  и  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный углеродный цикл, гетероцикл или гетероарил.

Любая комбинация примеров осуществления A,  $R^1$ - $R^7$ ,  $n$  и  $m$ , определение которых приведено выше, образует предпочтительные группы соединений, имеющих формулу (I).

Один из примеров осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, имеющим

формулу (I), приведенную выше, выбранным из группы, состоящей из

- 1-[2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил]этанона,
- 2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-6-(оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-6-(1,2-оксазол-5-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 6-циклобутанкарбонил-2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 6-циклопропанкарбонил-2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 4-(2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1λб-тиан-1,1-диона,
- 2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-6-(оксолан-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 1-(2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-метансульфонилэтан-1-она,
- 2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-6-(оксан-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-6-(5-метил-1,2-оксазол-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-6-(1-метил-1H-пиррол-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 2,2,2-трифтор-1-(2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)этан-1-она,
- 4-(2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-она,
- 1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)этан-1-она,
- 2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(оксолан-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,
- 2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-[(3R)-оксолан-3-карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-[(3S)-оксолан-3-карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

6-циклопропанкарбонил-2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(1,2-оксазол-5-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

4-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-она,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-она,

4-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1λ6-тиан-1,1-диона,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)пропан-1-она,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(пиридин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(пиридин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

6-(3-хлорбензоил)-2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(оксан-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(оксан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(3-метилоксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(оксан-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(пиридин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ил)этан-1-она,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(4-метоксициклогексанкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

1-(2-[[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)этан-1-она,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-[(3S)-оксолан-3-карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-6-(пиридин-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

(5S)-5-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-она,

(5R)-5-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-она,

1-(2-[[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-метоксиэтан-1-она,

1-этил-4-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)пирролидин-2-она,

4-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-она,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)этан-1-она,

5-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпиперидин-2-она,

циклопропил(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-6-ил)метанона,

1-(2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-3-метансульфонилпропан-1-она,

1-(2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-2-метансульфонилэтан-1-она,

1-(2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанона,

2,2,2-трифтор-1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанона,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)пропан-1-она,

2,2-дифтор-1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанона,

2-фтор-1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанона,

1-(4-фторфенил)-4-метил-5-([[6-(оксан-4-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил]окси]метил)-1Н-1,2,3-триазола,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-3-метилбутан-1-она,

5-([[6-циклобутанкарбонил-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил]окси]метил)-1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазола,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-она,

1-(2-[[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-2,2-диметилпропан-1-она,

1-(2-[[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанона,

1-(4-фторфенил)-4-метил-5-([[6-(оксолан-2-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил]окси]метил)-1Н-1,2,3-триазола,

1-(4-фторфенил)-4-метил-5-([[6-(оксолан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил]окси]метил)-1Н-1,2,3-триазола,

1-(4-фторфенил)-4-метил-5-({6-(оксан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-  
b]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,

4-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н-  
пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонил)пиридина,

3-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н-  
пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонил)пиридина,

2-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н-  
пирроло[3,4-b]пиридин-6-карбонил)пиридина,

1-(2-{{4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,7-дигидро-  
6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона,

1-(2-{{4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,7-дигидро-  
6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона,

1-(2-{{4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,7-дигидро-  
6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пропан-1-она,

2-фтор-1-(2-{{4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,7-  
дигидро-6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона,

4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({6-(оксолан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-  
b]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,

1-(2-{{4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н-  
пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-она,

4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({6-(оксолан-2-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-  
b]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,

4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({6-(оксан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-  
b]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,

2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-N-(1-метил-5-  
оксопирролидин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,

2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-N,N-диметил-  
5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,

2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-6-(пирролидин-  
1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-N-(оксолан-3-  
ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,

N-(2-хлорфенил)-2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-  
ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,

2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-6-(морфолин-4-  
карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

N-(4-хлорфенил)-2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-  
ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,

2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(морфолин-4-  
карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-N,N-диметил-5,6,7,8-  
тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,

2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(пирролидин-1-  
карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(пиперидин-1-  
карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина и

2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-N-(оксолан-3-ил)-  
5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид.

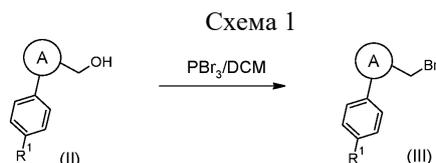
При описании общего синтеза соединений, имеющих формулу (I), биологических анализов, промежуточных соединений и примеров употребляются следующие обозначения:

- BOC - трет-бутоксикарбонил;  
 Boc<sub>2</sub>O - ди-трет-бутилдикарбонат;  
 DCM - дихлорметан;  
 PBr<sub>3</sub> - трибромид фосфора;  
 TFA - трифторуксусная кислота;  
 DIPEA - N-этил-N-(пропан-2-ил)пропан-2-амин;  
 VzOH - бензиловый спирт;  
 18-краун-6 - 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан;  
 Pd/C - палладий на угле;  
 AcCN - ацетонитрил;  
 трифосген - бис(трихлорметил)карбонат;  
 Tris - 2-амино-2-(гидроксиметил)пропан-1,3-диол;  
 ТСХ - тонкослойная хроматография;  
 рассол - высококонцентрированный раствор соли (обычно хлорида натрия).

Настоящее изобретение также относится к синтезу соединений, имеющих формулу (I). На приведенных ниже схемах и в примерах представлены некоторые способы получения соединений согласно изобретению. Исходные материалы коммерчески доступны или получены в соответствии с процедурами, известными в данной области техники или раскрытыми в настоящей работе.

Синтез промежуточных соединений, имеющих формулу (III), представлен на схеме 1, где А и R<sup>1</sup> имеют значения, раскрытые при описании любого из примеров осуществления, рассмотренных выше для формулы (I).

Согласно схеме 1, реакция соединения, имеющего формулу (II), в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, с бромлирующим агентом, таким как PBr<sub>3</sub>, приводит к образованию промежуточных соединений, имеющих формулу (III). Гидроксипроизводные, имеющие формулу (II), известны в данной области техники (например, из WO 2013/057123 A1, WO 2012/062623 A1) или могут быть синтезированы традиционными способами.

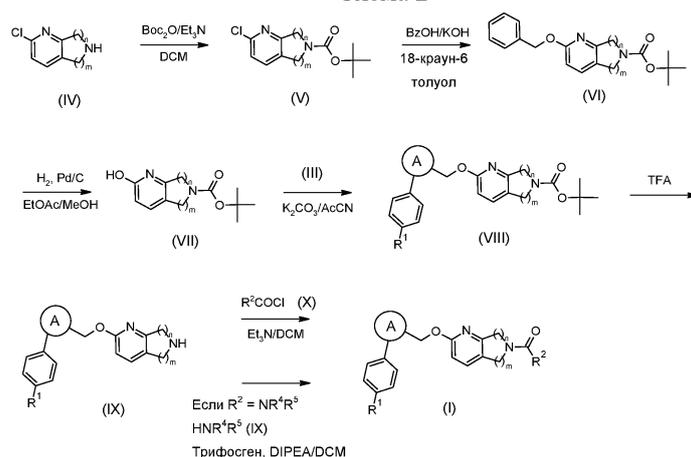


Реагенты и более подробно рассмотренные этапы способа, требуемые для протекания приведенных выше реакций, описаны в разделе Промежуточные соединения.

Соединения, имеющие формулу (I), могут быть синтезированы согласно схеме 2, где значения А, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, n и m определены в любом из примеров осуществления, рассмотренных выше для формулы (I).

Согласно схеме 2 защита коммерчески доступных бициклических аминопроизводных, имеющих формулу (IV), приводит к получению N-BOC-аминов, имеющих формулу (V). Реакция может быть проведена в присутствии BOC-ангидрида в дихлорметане с применением основания, такого как триэтиламин. Обработка хлорпроизводного, имеющего формулу (V), бензиловым спиртом приводит к образованию промежуточного простого бензинового эфира, имеющего формулу (VI), после чего простой бензиловый эфир, имеющий формулу (VI), расщепляют на палладиевом катализаторе, получая целевые гидроксипроизводные, имеющие формулу (VII). Этерификация промежуточных соединений, имеющих формулу (III), спиртами, имеющими формулу (VII), может быть проведена в присутствии K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ацетонитриле, в результате чего образуется простой эфир, имеющий формулу (VIII). Снятие защиты с простого эфира, имеющего формулу (VIII), под действием кислоты, такой как насыщенный раствор хлороводорода в этилацетате или трифторуксусной кислоты в дихлорметане, приводит к образованию конечного промежуточного продукта, имеющего формулу (IX). Наконец, аминопроизводные, имеющие формулу (IX), могут быть подвергнуты ацилированию реагентом R<sup>2</sup>COCl, имеющим формулу (X), в присутствии основания (Et<sub>3</sub>N); или, если R<sup>2</sup> = NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, то аминопроизводные, имеющие формулу (IX), могут быть введены в реакцию с HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, имеющим формулу (XI), с использованием трифосгена в присутствии основания (DIPEA), что приводит к получению соединения, имеющего формулу (I). Ацилхлориды, имеющие формулу (X), и амины, имеющие формулу (XI), могут быть приобретены коммерческим образом или могут быть синтезированы традиционными способами; R<sup>2</sup> имеет значение, приведенное выше при рассмотрении формулы (I).

Схема 2



Реагенты и более подробно рассмотренные этапы способа, требуемые для протекания приведенных выше реакций, описаны в разделе примеры.

Данные по активности каждого из соединений согласно изобретению, имеющих формулу (I), определяли *in vitro* способами, рассмотренными ниже.

Биологический пример 1.

#### Анализ связывания

Белок  $\text{GABA}_A \alpha 5\beta 3\gamma 2$ , используемый для анализа связывания с рецептором, был получен из мембран клеток НЕК (англ. human embryonic kidney, т.е. почка эмбриона человека) (Millipore CYL3073), экспрессирующих человеческий рекомбинантный рецептор  $\text{GABA}_A \alpha 5\beta 3\gamma 2$ . Клетки хранили и культивировали в той же организации, где их исследовали, в соответствии с инструкциями поставщика (Millipore). Клеточные гранулы гомогенизировали в 10-кратном количестве модифицированного буфера Кребса-Хенселейта (буфер для получения мембран): 20 мМ Tris, 120 мМ NaCl, 100 мМ KCl, 25 мМ  $\text{CaCl}_2$  и 25 мМ  $\text{MgCl}_2$ , pH=7,4 при 4°C с помощью устройства Ultra Turrax (Janke&Kunkel) на максимальной скорости в течение 15 с. Гомогенат центрифугировали при 40000 g в течение 30 мин при 4°C. Жидкость над осадком отбрасывали, и полученные гранулы промывали в буфере для получения мембран. Гранулы повторно суспендировали в буфере для получения мембран, и до использования хранили в ампулах аликвотами по 1,4 мл при -70°C.

Анализ связывания с рецептором проводили в 96-луночных планшетах с глубокими лунками. Для заполнения каждого из 96-луночных планшетов размораживали одну ампулу мембранного гомогената, который разбавляли в буфере связывания (50 мМ Tris pH=7,4, 100 мМ KCl), и в каждую лунку помещали 200 мкл. В буфере связывания готовили радиолиганд  $[^3\text{H}]\text{Ro151788}$  (Perkin Elmer: NET757250UC), который добавляли в каждую лунку в объеме 50 мкл, получая конечную концентрацию 0,5 нМ. Испытуемые соединения в подходящей концентрации (концентрациях) добавляли в дополнительном объеме, равном 50 мкл. Конечный анализируемый объем составил 300 мкл. Инкубацию проводили в течение 60 мин при 4°C. Для неспецифического связывания использовали 10 мкМ немеченого диазепама. После инкубации образцы фильтровали через UniFilter® GF/B™, используя Filtermate Harvester (Perkin Elmer), и промывали 5×1 мл буфера связывания. Планшет сушили при 40°C в течение часа, и в каждую лунку добавляли 40 мкл сцинтилляционного коктейля Microscint (Perkin Elmer). Планшет считывали в устройстве Microbeta (Perkin Elmer).

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

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

Соединения согласно изобретению исследовали в рассмотренном выше анализе, и было обнаружено, что все они имеют высокое сродство к  $\alpha 5 \text{GABA}_A$ -рецептору ( $\text{K}_i < 200$  нМ). Предпочтительными являются соединения с  $\text{K}_i < 50$  нМ.

В табл. 1 представлены репрезентативные величины  $\text{K}_i$  для  $\text{hGABA}_A \alpha 5$ , полученные в рассмотренном выше анализе связывания.

Таблица 1

Пример	K <sub>i</sub> для hGABA <sub>A</sub> α5 (нМ)	Пример	K <sub>i</sub> для hGABA <sub>A</sub> α5 (нМ)	Пример	K <sub>i</sub> для hGABA <sub>A</sub> α5 (нМ)
1	2,8	31	44	61	4,8
2	7,0	32	22	62	5,7
3	5,0	33	14	63	9,5
4	16	34	112	64	25
5	7,8	35	71	65	28
6	2,7	36	9,8	66	59
7	6,8	37	69	67	20
8	3,7	38	18	68	7,5
9	6,2	39	24	69	25
10	21	40	56	70	9,2
11	11	41	67	71	56
12	14	42	13	72	29
13	4,3	43	30	73	18
14	28	44	54	74	46
15	42	45	3,2	75	38
16	42	46	84	76	30
17	69	47	7,2	77	66
18	50	48	33	78	28
19	49	49	1,2	79	108
20	24	50	0,8	80	38
21	35	51	31	81	37
22	57	52	37	82	5,2
23	45	53	11	83	3,8
24	46	54	5,3	84	8,9
25	29	55	13	85	36
26	80	56	17	86	6,5
27	137	57	14		
28	43	58	13		
29	18	59	31		
30	82	60	1,2		

Биологический пример 2.

#### Функциональный анализ

В функциональных анализах, проводимых с помощью автоматизированной пэтч-клемп системы QPatch, применяли клеточные линии НЕК293 человека, экспрессирующие рецепторы  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub> и  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  GABA<sub>A</sub>.

Клеточные линии НЕК293, стабильно экспрессирующие рекомбинантные субъединицы  $\alpha 1\beta 3\gamma 2$  рецептора GABA<sub>A</sub> человека (Millipore, CYL3073) или рекомбинантные субъединицы  $\alpha 5\beta 3\gamma 2$  рецептора GABA<sub>A</sub> человека (Millipore, CYL3053), культивировали в DMEM (Dulbecco modified Eagle's medium, т.е. в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла), дополненной 10% ФБС (фетальной бычьей сывороткой) (Gibco), пассивировали два раза в неделю и помещали на чашки Петри, на которые предварительно наносили покрытие из поли-d-лизина.

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

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

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

В рассмотренном выше анализе концентрации соединений согласно изобретению составляли 10 мкМ, и было обнаружено, что все испытуемые соединения обладают отрицательной аллостерической модуляторной активностью по отношению к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub> и селективностью к  $\alpha 5$  субтипу по сравнению с субтипом  $\alpha 1$ . Предпочтительные соединения имели функциональную эффективность по отношению к  $\alpha 5$  субтипу, составляющую менее -20%.

В табл. 2 показаны результаты исследований репрезентативной функциональной эффективности к hGABA<sub>A</sub>  $\alpha 5$  и hGABA<sub>A</sub>  $\alpha 1$ , полученные в рассмотренном выше анализе.

Таблица 2

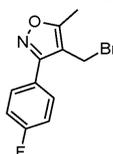
Пример	Эффективность для hGABA <sub>A</sub> $\alpha 5$ (%)	Эффективность для hGABA <sub>A</sub> $\alpha 1$ (%)
2	-40	-14
6	-38	-10
8	-39	-2
9	-37	-9
13	-34	-3
14	-36	0
15	-43	-8
16	-39	-7
17	-37	-6
18	-45	-5
23	-47	-4
25	-40	-9
28	-40	-6
29	-25	-2
32	-32	-7
40	-42	-12
41	-40	-7
43	-37	-9
44	-44	-5
45	-30	-7
47	-34	-10
49	-26	-4
53	-39	-1
54	-37	-5

55	-45	-15
56	-40	-14
58	-40	-21
60	-27	-8
61	-41	-20
62	-34	-23
63	-34	-16
64	-39	-12
65	-41	-22
75	-35	-3
78	-34	-3

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

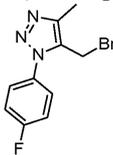
В общем, соединения, имеющие формулу (I), могут быть синтезированы в соответствии с общими методиками, известными специалистам в данной области техники, и/или способам, рассмотренными в рабочих примерах и/или синтезах промежуточных соединений. Растворители, температуры, давление и другие условия реакции могут быть легко подобраны специалистом в данной области техники. Исходные материалы коммерчески доступны и/или могут быть легко синтезированы специалистом в данной области техники в соответствии с процедурами, описанными в литературе. При получении соединений могут быть применены комбинированные методики, например, если промежуточные соединения подходят для применения в соответствующих способах.

Промежуточное соединение 1: 4-(бромметил)-3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол



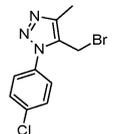
4,98 г (24,0 ммоль) [3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метанола (WO 2013/057123 A1, Hoffmann-La Roche) растворяли в 80 мл безводного дихлорметана, и к перемешиваемому раствору по каплям добавляли 9,76 г (3,39 ммоль) трибромидфосфора. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и выливали в 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия. Смесь перемешивали в течение еще 10 мин и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли, получая 5,89 г (97%) целевого соединения в виде желто-коричневатого твердого вещества. МС (ИЭР) (Масс-спектрометрия (ионизация электроспреем)) m/z: 269,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 2: 5-(бромметил)-1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол



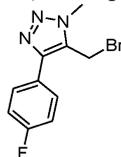
Согласно процедуре синтеза промежуточного соединения 1, [1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метанол (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) был превращен в целевое соединение (114 мг, 87%), которое было получено в виде прозрачного масла. Это соединение нестабильно и медленно разлагается при хранении, поэтому его получали *in situ* в этапе образования простого эфира.

Промежуточное соединение 3: 5-(бромметил)-1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол



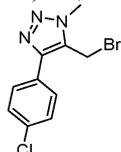
Согласно процедуре синтеза промежуточного соединения 1, [1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метанол (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) был превращен в целевое соединение (210 мг, 81,7%), которое было получено в виде прозрачного масла. Это соединение нестабильно и медленно разлагается при хранении, поэтому его получали *in situ* в этапе образования простого эфира.

Промежуточное соединение 4: 5-(бромметил)-4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол



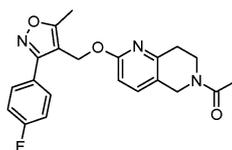
Согласно процедуре синтеза промежуточного соединения 1, [4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метанол (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) был превращен в целевое соединение (55 мг, 73%), которое было получено в виде прозрачного масла. Это соединение нестабильно и медленно разлагается при хранении, поэтому его получали *in situ* в этапе образования простого эфира.

Промежуточное соединение 5: 5-(бромметил)-4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол



Согласно процедуре синтеза промежуточного соединения 1, [4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метанол (WO 2012/062623 A1, Hoffmann-La Roche) был превращен в целевое соединение (120 мг, 85%), которое было получено в виде прозрачного масла. Это соединение нестабильно и медленно разлагается при хранении, поэтому его получали *in situ* в этапе образования простого эфира.

Пример 1. 1-[2-{[3-(4-Фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-ил]этанол



а) трет-бутил 2-хлор-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-крабоксилат (WO 2013/079452 A1, Hoffmann-La Roche)

К суспензии 10,0 г (59,3 ммоль) коммерчески доступного гидрохлорида 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина и 6,6 г (9,0 мл, 65,0 ммоль) триэтиламина в 150 мл DCM в течение 15 мин добавляли по каплям через капельную воронку раствор 14,2 г (65,0 ммоль) ди-трет-бутилдикарбоната в 10 мл DCM. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, отслеживая течение реакции с помощью ТСХ (элюент: циклогексан-этилацетат 1:1). По завершении реакции, реакционную смесь концентрировали. Остаток растворяли в 50 мл этилацетата и трижды промывали 30 мл воды, 30 мл раствора, и сушили над  $MgSO_4$ . Растворитель испаряли под уменьшенным давлением, получая целевое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 15,4 г (97%). МС (ИЭР)  $m/z$ : 269,1  $[M+H]^+$ .

б) трет-бутил 2-(бензилокси)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-крабоксилат (WO 2016/107832 A1, Hoffmann-La Roche)

К охлажденному льдом раствору 15,0 г (55,8 ммоль) трет-бутил-2-хлор-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-крабоксилата в 150 мл толуола добавляли 9,4 г (167,4 ммоль) твердого гидроксида калия, после чего перемешивали 30 мин и затем по каплям добавляли раствор 8,7 мл (83,7 ммоль) бензилового спирта в 150 мл толуола. Затем добавляли 1,5 г (5,58 ммоль) твердого 18-краун-6 и реакционную смесь перемешивали при 130°C в течение ночи. После охлаждения отфильтровывали неорганические соединения, и фильтрат концентрировали под уменьшенным давлением, получая остаток, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (элюент: циклогексан-этилацетат, 10:1). Целевое соединение получали в виде белого твердого вещества. Выход: 10,5 г (55,4%). МС (ИЭР)  $m/z$ : 341,1  $[M+H]^+$ .

в) трет-бутил 2-оксо-1,5,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6(2Н)-крабоксилат (WO 2016/107832 A1, Hoffmann-La Roche)

Раствор 4,0 г (11,7 ммоль) трет-бутил-2-(бензилокси)-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5Н)-крабоксилата в 500 мл этилацетата и 150 мл метанола перемешивали в атмосфере азота до образования прозрачного раствора. Добавляли Pd/C катализатор (10 мас.%, 200 мг), и через реакционную смесь в течение 3,5 ч пропускали газообразный водород. По завершении реакции, которое отслеживали с помощью ТСХ (элюент: хлороформ-метанол 10:1), катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали под уменьшенным давлением, получая неочищенный продукт. После перекристаллизации из диэтилового эфира выделяли искомое соединение в виде белого твердого вещества. Выход: 2,6 г (89,0 %). МС (ИЭР)  $m/z$ : 251,1  $[M+H]^+$ .

d) трет-бутил-2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-крабоксилат

9,10 г (33,7 ммоль) 4-(бромметил)-3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазола и 8,43 г (33,7 ммоль) трет-бутил-2-оксо-1,5,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6(2H)-крабоксилата растворяли в 100 мл безводного ацетонитрила. Затем в раствор добавляли 9,31 г (67,4 ммоль) безводного карбоната калия и суспензию перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 5 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью ТСХ (элюент DCM:MeOH=20:1, на пластине из оксида кремния). По завершении реакции смесь отфильтровывали и испаряли, получая 15,6 г маслянистого неочищенного продукта, который затем очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюент: DCM:MeOH, градиент 0-5%). Выход: 11,6 г (77%) стекловидное твердое вещество. МС (ИЭР) m/z: 440,3 [M+H]<sup>+</sup>.

e) 2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин

11,5 г (26,2 ммоль) трет-бутил-2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-крабоксилата растворяли в 200 мл этилацетата. К раствору по каплям добавляли 180 мл этилацетата, насыщенного хлороводородом. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Образовавшийся белый осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством этилацетата и сушили в вакуумном эксикаторе, получая 10,2 г белого кристаллического твердого вещества. МС (ИЭР) m/z: 340,2 [M+H]<sup>+</sup>. Неочищенное соединение использовали далее без очистки.

f) 1-[2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил]этанон

7,63 г (22,5 ммоль) 2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина растворяли в 100 мл безводного дихлорметана. К раствору за один раз добавляли 6,83 г (9,4 мл, 67,4 ммоль) безводного триэтиламина, и реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и водой. К перемешиваемой реакционной смеси в течение 10 мин добавляли по каплям раствор 1,60 мл (1,76 г, 22,5 ммоль) ацетилхлорида в 20 мл безводного дихлорметана. Охлаждающую баню удаляли, и смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Протекание реакции отслеживали способом ТСХ (элюент: DCM:MeOH=10:1 или циклогексан:EtOAc=1:3, пластина с оксидом кремния). Реакционную смесь промывали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли. Получали остаток массой 10,4 г, который очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюент: циклогексан:EtOAc, градиент 40-80%). Выход: 6,28 г (64%), белое аморфное твердое вещество, идентичное целевому соединению. МС (ИЭР) m/z: 404,1 [M+Na]<sup>+</sup>.

В табл. 3 представлены соединения, синтезированные в соответствии со схемой 2.

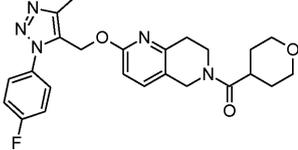
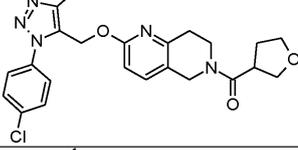
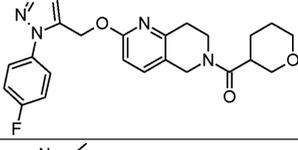
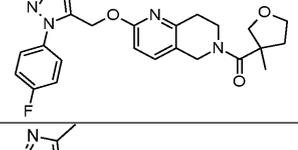
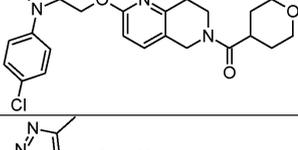
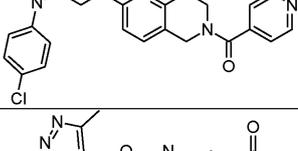
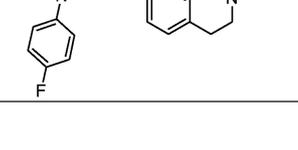
Таблица 3

Пр.	Структура	МС m/z	Наименование
2		438,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-6-(оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
3		435,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-6-(1,2-оксазол-5-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
4		422,1 [M+H] <sup>+</sup>	6-циклобутанкарбонил-2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
5		408,1 [M+H] <sup>+</sup>	6-циклопропанкарбонил-2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
6		522,1 [M+Na] <sup>+</sup>	4-(2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1,6-тиан-1,1-дион

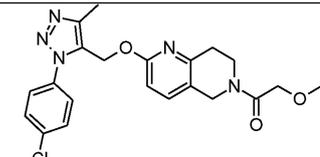
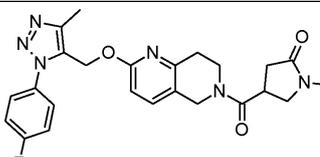
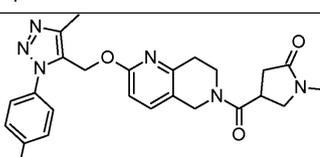
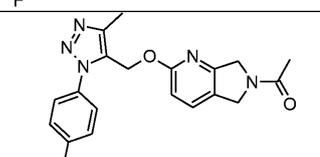
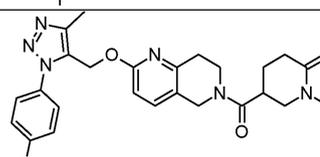
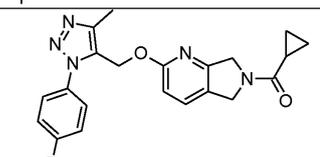
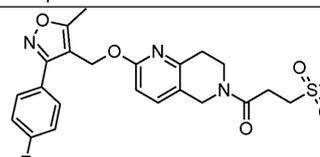
7		460,2 [M+Na] <sup>+</sup>	2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(оксолан-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
8		460,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-метансульфонилэтан-1-он
9		474,1 [M+Na] <sup>+</sup>	2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(оксан-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
10		471,1 [M+Na] <sup>+</sup>	2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(5-метил-1,2-оксазол-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
11		447,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(1-метил-1Н-пиррол-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
12		436,3 [M+H] <sup>+</sup>	2,2,2-трифтор-1-(2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)этан-1-он
13		465,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-(2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он

14		382,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)этан-1-он
15		438,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(оксолан-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
16		438,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
17		438,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-((3R)-оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
18		438,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-((3S)-оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
19		408,1 [M+H] <sup>+</sup>	6-циклопропанкарбонил-2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
20		435,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(1,2-оксазол-5-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин

21		465,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он
22		410,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-он
23		500,1 [M+H] <sup>+</sup>	4-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1,1-диоксопиперидин-2-он
24		396,3 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)пропан-1-он
25		445,4 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(пиридин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
26		445,3 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(пиридин-2-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
27		478,3 [M+H] <sup>+</sup>	6-(3-хлорбензоил)-2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин

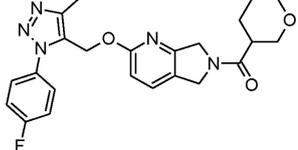
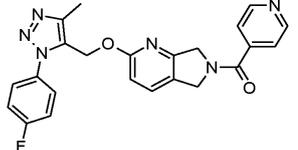
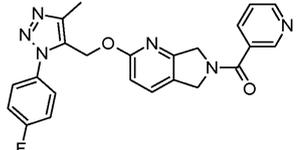
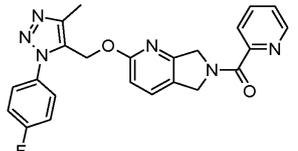
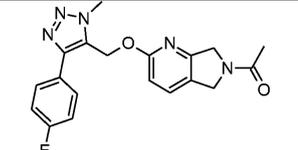
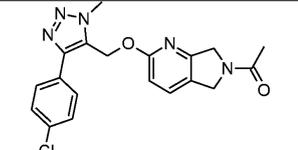
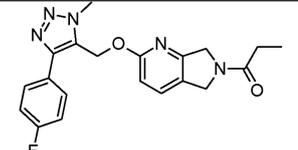
28		452,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(оксан-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
29		438,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
30		452,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(оксан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
31		452,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(3-метилоксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
32		468,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(оксан-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
33		461,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(пиридин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
34		382,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-7-ил)этан-1-он

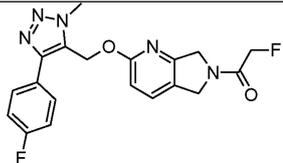
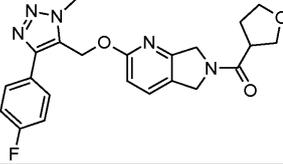
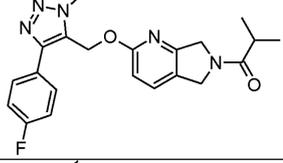
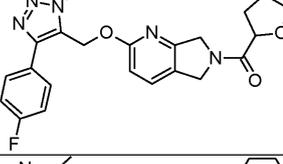
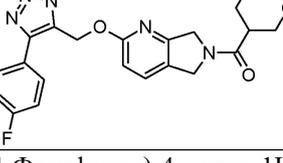
35		480,3 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(4-метоксициклогексанкарбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
36		398,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)этан-1-он
37		513,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-[6-(трифторметил)пиридин-3-карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
38		454,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-хлорфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-[(3S)-оксолан-3-карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
39		445,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-6-(пиридин-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
40		465,2 [M+H] <sup>+</sup>	(5S)-5-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он
41		465,2 [M+H] <sup>+</sup>	(5R)-5-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-он

42		428,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-{{[1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-метоксиэтан-1-он
43		479,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-этил-4-(2-{{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)пирролидин-2-он
44		493,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(2-{{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-он
45		368,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-{{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этан-1-он
46		479,1 [M+H] <sup>+</sup>	5-(2-{{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпиперидин-2-он
47		394,1 [M+H] <sup>+</sup>	циклопропил(2-{{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)метанон
48		474,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-{{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-3-метансульфонилпропан-1-он

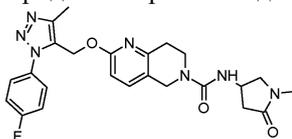
49		446,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)-2-метансульфонилэтан-1-он
50		390,1 [M+Na] <sup>+</sup>	1-(2-([3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанон
51		410,1 [M+H] <sup>+</sup>	2,2,2-трифтор-1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанон
52		382,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)пропан-1-он
53		404,1 [M+H] <sup>+</sup>	2,2-дифтор-1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанон
54		386,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-фтор-1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанон
55		438,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(4-фторфенил)-4-метил-5-([6-(оксан-4-карбонил)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-б]пиридин-2-ил]окси)метил-1H-1,2,3-триазол

56		410,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-3-метилбутан-1-он
57		408,1 [M+H] <sup>+</sup>	5-([6-циклобутанкарбонил-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил]окси)метил]-1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол
58		396,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-он
59		410,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)-2,2-диметилпропан-1-он
60		384,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанон
61		424,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(4-фторфенил)-4-метил-5-([6-(оксолан-2-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил]окси)метил]-1Н-1,2,3-триазол
62		424,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(4-фторфенил)-4-метил-5-([6-(оксолан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил]окси)метил]-1Н-1,2,3-триазол

63		438,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(4-фторфенил)-4-метил-5-((6-оксан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-2-ил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол
64		431,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-карбонил)пиридин
65		431,2 [M+H] <sup>+</sup>	3-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-карбонил)пиридин
66		431,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-(2-([1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-карбонил)пиридин
67		368,2 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанон
68		384,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)этанон
69		382,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-([4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил]метокси)-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-в]пиридин-6-ил)пропан-1-он

70		386,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-фтор-1-(2-[[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанон
71		424,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({[6-(оксолан-3-карбонил)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол
72		396,1 [M+H] <sup>+</sup>	1-(2-[[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-он
73		424,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({[6-(оксолан-2-карбонил)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол
74		438,2 [M+H] <sup>+</sup>	4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({[6-(оксан-3-карбонил)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазол

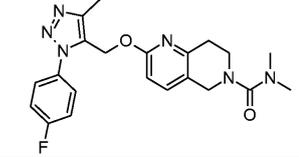
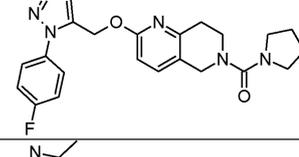
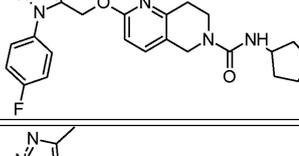
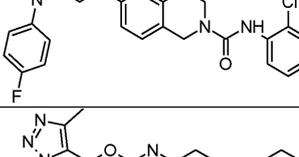
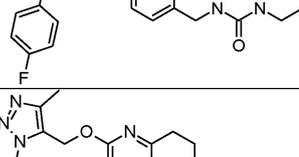
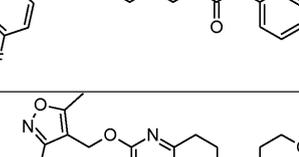
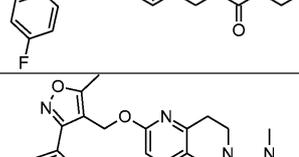
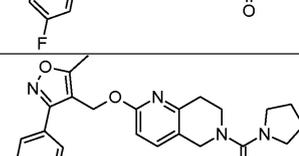
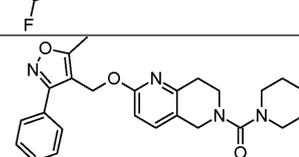
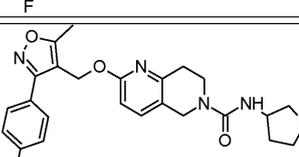
Пример 75. 2-[[1-(4-Фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси]-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид



К раствору 284 мг (2,49 ммоль) 4-амино-1-метилпирролидин-2-она в 30 мл безводного дихлорметана добавляли за один раз 704 мг (0,95 мл, 5,45 ммоль) N,N-диизопропилэтиламина, реакционную смесь охлаждали на бане со льдом и водой, и затем за один раз добавляли 296 мг (0,998 ммоль) бис(трихлорметил)карбоната. Полученный таким образом раствор перемешивали в течение 30 мин, затем к перемешиваемой реакционной смеси в течение 5 мин добавляли по каплям 757 мг (2,23 ммоль) 2-[[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина в 10 мл безводного дихлорметана. Охлаждающую баню удаляли, смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 8 ч. Реакционную смесь промывали с насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и водой, сушили над безводным сульфатом натрия и испаряли. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (силикагель, элюент: 100% DCM → 80% DCM: 20% MeOH (35 мин)). Выход: 338 мг (32%), белое аморфное твердое вещество, идентичное целевому соединению. МС (ИЭР) m/z: 480,2 [M+H]<sup>+</sup>.

В табл. 4 представлены соединения, синтезированные в соответствии с примером 75.

Таблица 4

Пр.	Структура	МС m/z	Наименование
76		411,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-((1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид
77		437,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-((1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-6-(пирролидин-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
78		453,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-((1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-N-(оксолан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид
79		492,9 [M+H] <sup>+</sup>	N-(2-хлорфенил)-2-((1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид
80		453,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-((1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-6-(морфолин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
81		492,9 [M+H] <sup>+</sup>	N-(4-хлорфенил)-2-((1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил)метокси)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид
82		453,1	2-((3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил)метокси)-6-(морфолин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
83		433,2 [M+Na] <sup>+</sup>	2-((3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил)метокси)-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид
84		437,1 [M+H] <sup>+</sup>	2-((3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил)метокси)-6-(пирролидин-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
85		473,3 [M+H] <sup>+</sup>	2-((3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил)метокси)-6-(пиперидин-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин
86		453,2 [M+H] <sup>+</sup>	2-((3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил)метокси)-N-(оксолан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид

### Примеры фармацевтических препаратов

Следующие примеры составов представляют собой репрезентативные фармацевтические композиции согласно изобретению. Однако настоящее изобретение не ограничено приведенными фармацевтическими композициями.

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

##### I. Таблетки

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

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

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

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

##### Суспензии для перорального введения

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Жидкий носитель	10 – 99,9%
Смачивающий агент	0 – 50%
Загуститель	0 – 50%
Буферный агент	q.s.
Осмотический агент	0 – 50%
Консерванты	q.s.

##### IV. Сиропы

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

#### С) Лекарственные формы для парентерального введения V.

##### Внутривенные инъекции

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Растворитель	10 – 99,9%
Соразтворитель	0 – 99,9%
Осмотический агент	0 – 50%
Буферный агент	q.s.

#### D) Другие лекарственные формы VI.

##### Суппозитории

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

##### VII. Глазные капли

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

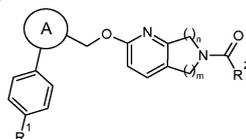
## VIII. Капли или спрей для введения в нос

Активный ингредиент (ингредиенты)	0,01 – 50%
Вода	0 – 99,9%
Растворитель	0 – 99,9%
Осмотический агент	0 – 20%
Усилитель вязкости	0 – 20%
Соразтворитель	q.s.
Буферный агент	q.s.
Консервант	q.s.

q.s. - в достаточном количестве, от лат. "quantum satis".

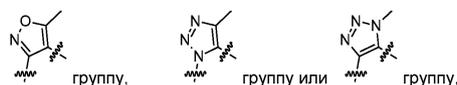
## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

## 1. Соединение, имеющее формулу (I)



где

A представляет собой



R<sup>1</sup> представляет собой галоген,

каждый из n и m независимо составляет 1 или 2,

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, замещенный одним или более атомами галогена, C<sub>1-4</sub>алкокси, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкилом; NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup>,

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил или R<sup>7</sup> и

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> представляют собой циклоалкил, имеющий от 3 до 6 членов в цикле; гетероцикл, имеющий от 4 до 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранных из N, O и S; гетероарил, содержащий 5 или 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O; циклоалкил, имеющий от 3 до 6 членов в цикле, замещенный C<sub>1-4</sub>алкоксигруппой; арил, содержащий от 6 до 10 членов в цикле, замещенный галогеном; гетероцикл, имеющий от 4 до 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в цикле, независимо выбранных из N, O и S, замещенный одной или более групп, выбранных из C<sub>1-4</sub>алкила и оксогруппы; или гетероарил, содержащий от 5 до 6 членов в цикле, включающий 1 или 2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N и O, замещенный одной или более групп, выбранных из C<sub>1-4</sub>алкила и галоген-C<sub>1-4</sub>алкила;

и/или фармацевтически приемлемые соли, и/или стереоизомеры, и/или рацематы указанного соединения.

2. Соединение по п.1, в котором стереоизомеры представляют собой геометрические изомеры, энантиомеры и/или диастереомеры.

3. Соединение по любому из пп.1 или 2, в котором n равен 1 и m равен 2.

4. Соединение по любому из пп.1 или 2, в котором n равен 2 и m равен 1.

5. Соединение по любому из пп.1 или 2, в котором как n, так и m составляет 1.

6. Соединение по любому из пп.3-5, в котором R<sup>1</sup> представляет собой фтор, бром или хлор, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкоксиC<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>алкил, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup>.

7. Соединение по п.6, в котором R<sup>1</sup> представляет собой фтор или хлор, R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-4</sub>алкоксиC<sub>1-3</sub>алкил, метилсульфонилметан, этилсульфонилметан, NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или R<sup>6</sup>.

8. Соединение по любому из пп.1-7, выбранное из группы, состоящей из

1-[2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-7,8-дигидро-1,6-нафтиридин-6(5H)-ил]этанола,

2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-6-(оксолан-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-6-(1,2-оксазол-5-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

6-циклобутанкарбонил-2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

6-циклопропанкарбонил-2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,

4-(2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1λб-тиан-1,1-диона,



2-{{1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-6-[(3S)-оксолан-3-карбонил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,  
 2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-6-(пиридин-3-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,  
 (5S)-5-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-она,  
 (5R)-5-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпирролидин-2-она,  
 1-(2-{{1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-2-метоксиэтан-1-она,  
 1-этил-4-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)пирролидин-2-она,  
 4-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-(пропан-2-ил)пирролидин-2-она,  
 1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этан-1-она,  
 5-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбонил)-1-метилпиперидин-2-она,  
 циклопропил(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)метанола,  
 1-(2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-ил)-3-метансульфонилпропан-1-она,  
 1-(2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)-2-метансульфонилэтан-1-она,  
 1-(2-{{3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанона,  
 2,2,2-трифтор-1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанона,  
 1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)пропан-1-она,  
 2,2-дифтор-1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанона,  
 2-фтор-1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанона,  
 1-(4-фторфенил)-4-метил-5-({6-(оксан-4-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,  
 1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)-3-метилбутан-1-она,  
 5-({6-циклобутанкарбонил-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-2-ил}окси)метил)-1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазола,  
 1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-она,  
 1-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)-2,2-диметилпропан-1-она,  
 1-(2-{{1-(4-хлорфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанона,  
 1-(4-фторфенил)-4-метил-5-({6-(оксолан-2-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,  
 1-(4-фторфенил)-4-метил-5-({6-(оксолан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,  
 1-(4-фторфенил)-4-метил-5-({6-(оксан-3-карбонил)-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-2-ил}окси)метил)-1Н-1,2,3-триазола,  
 4-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-карбонил)пиридина,  
 3-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-карбонил)пиридина,  
 2-(2-{{1-(4-фторфенил)-4-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5Н,6Н,7Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-карбонил)пиридина,  
 1-(2-{{4-(4-фторфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанона,  
 1-(2-{{4-(4-хлорфенил)-1-метил-1Н-1,2,3-триазол-5-ил}метокси}-5,7-дигидро-6Н-пирроло[3,4-б]пиридин-6-ил)этанона,

1-(2-{[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)пропан-1-она,  
 2-фтор-1-(2-{[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)этанона,  
 4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({[6-(оксолан-3-карбонил)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазола,  
 1-(2-{[4-(4-фторфенил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)-2-метилпропан-1-она,  
 4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({[6-(оксолан-2-карбонил)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазола,  
 4-(4-фторфенил)-1-метил-5-({[6-(оксан-3-карбонил)-5H,6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]окси}метил)-1H-1,2,3-триазола,  
 2-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-N-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,  
 2-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,  
 2-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-6-(пирролидин-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,  
 2-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-N-(оксолан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,  
 N-(2-хлорфенил)-2-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,  
 2-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-6-(морфолин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,  
 N-(4-хлорфенил)-2-{[1-(4-фторфенил)-4-метил-1H-1,2,3-триазол-5-ил]метокси}-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,  
 2-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(морфолин-4-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,  
 2-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,  
 2-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(пирролидин-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,  
 2-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-6-(пиперидин-1-карбонил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина,  
 2-{[3-(4-фторфенил)-5-метил-1,2-оксазол-4-ил]метокси}-N-(оксолан-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксамид,  
 и их фармацевтически приемлемых солей.

9. Применение соединения по любому из пп.1-8 для изготовления медикамента для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбранных из группы, включающей следующие заболевания: болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Хантингтона (HD), болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз (ALS), недостаток когнитивной деятельности, дефицит памяти, возрастное нарушение памяти или снижение когнитивных способностей, деменция или её различные формы, деменция с тельцами Леви (DLB), лобно-височная деменция, васкулярная деменция (VaD), субкортикальная деменция, смешанная васкулярная и субкортикальная деменция, мультиинфарктная деменция, послеоперационная деменция или вызываемая воспалением деменция; легкое когнитивное расстройство (MCI), васкулярное когнитивное нарушение (VCI), состояния центральной нервной системы (ЦНС), возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга, снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивная дисфункция при большом депрессивном расстройстве (MDD), различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения; ноцицептивная, невропатическая или воспалительная боль; расстройства, связанные с депрессией, дистимия, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонная депрессия, депрессия после травматического повреждения мозга (ТБИ), послеродовая депрессия, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные симптомы, связанные с менопаузой, депрессия после злоупотребления психоактивными веществами/синдром отмены психоактивного вещества, биполярные расстройства, биполярное расстройство в стадии ремиссии или депрессивные эпизоды биполярного расстройства, биполярные расстройства, вызванные веществами, вызывающими привыкание (алкоголем или наркотиками), неуточненные аффективные расстройства (MD-NOS); синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых, другие связанные со стрессом состояния, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, алкоголизм, алкогольный синдром плода или бронхосуживающие заболевания.

10. Применение по п.9, в котором заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) и шизофрении.

11. Применение соединения по любому из пп.1-8 для изготовления медикамента для улучшения когнитивных функций.

12. Фармацевтическая композиция, включающая в качестве активного ингредиента по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-8 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

13. Применение фармацевтической композиции по п.12 для изготовления медикамента для лечения или профилактики заболеваний, имеющих отношение к  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбранных из группы, включающей следующие заболевания: болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Хантингтона (HD), болезнь Паркинсона, амиотрофический латеральный склероз (ALS), недостаток когнитивной деятельности, дефицит памяти, возрастное нарушение памяти или снижение когнитивных способностей, деменция или её различные формы, деменция с тельцами Леви (DLB), лобно-височная деменция, васкулярная деменция (VaD), субкортикальная деменция, смешанная васкулярная и субкортикальная деменция, мультиинфарктная деменция, послеоперационная деменция или вызываемая воспалением деменция; легкое когнитивное расстройство (MCI), васкулярное когнитивное нарушение (VCI), состояния центральной нервной системы (ЦНС), возникающие после инсульта, когнитивные нарушения, связанные с раком мозга, снижение когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивная дисфункция при большом депрессивном расстройстве (MDD), различные формы шизофрении, положительные, отрицательные и/или когнитивные симптомы, связанные с шизофренией, шизотипические и галлюцинаторные нарушения; ноцицептивная, невропатическая или воспалительная боль; расстройства, связанные с депрессией, дистимия, циклотимическое расстройство, сезонное аффективное расстройство/сезонная депрессия, депрессия после травматического повреждения мозга (ТБИ), послеродовая депрессия, предменструальное дисфорическое расстройство, депрессивные симптомы, связанные с менопаузой, депрессия после злоупотребления психоактивными веществами/синдром отмены психоактивного вещества, биполярные расстройства, биполярное расстройство в стадии ремиссии или депрессивные эпизоды биполярного расстройства, биполярные расстройства, вызванные веществами, вызывающими привыкание (алкоголем или наркотиками), неуточненные аффективные расстройства (MD-NOS); синдром гиперактивности с дефицитом внимания и синдром дефицита внимания у взрослых, другие связанные со стрессом состояния, инсульт, нейрофиброматоз типа I, рассеянный склероз, острый менингит, алкоголизм, алкогольный синдром плода или бронхосуживающие заболевания.

14. Применение по п.13, где заболевание, связанное с  $\alpha 5$  GABA<sub>A</sub>-рецептора, выбрано из группы, состоящей из болезни Альцгеймера (AD), дефицитов когнитивной деятельности, дефицитов памяти, возрастного нарушения памяти или снижения когнитивных способностей, деменции, легкого когнитивного расстройства (MCI), васкулярного когнитивного нарушения (VCI), состояний ЦНС, возникающих после инсульта, когнитивных нарушений, связанных с раком мозга, снижения когнитивных способностей при синдроме Дауна (DS), когнитивной дисфункции при большом депрессивном расстройстве (MDD) и шизофрении.

15. Применение фармацевтической композиции по п.12 для изготовления медикамента для улучшения когнитивных функций.

