

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490087 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.25

(22) Дата подачи заявки
2022.08.10

(51) Int. Cl. C07D 213/74 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

(31) 21190704.3

(32) 2021.08.10

(33) EP

(86) PCT/GB2022/052083

(87) WO 2023/017263 2023.02.16

(71) Заявитель:
ОТИФОНИ ТЕРАПЕУТИКС
ЛИМИТЕД (GB)

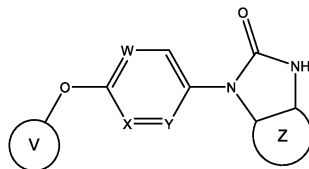
(72) Изобретатель:

Альваро Джузеппе, Мараско
Агостино, Риверс Дин (GB)

(74) Представитель:

Билык А.В., Поликарпов А.В.,
Соколова М.В., Путинцев А.И.,
Черкас Д.А., Игнатъев А.В., Дмитриев
А.В., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Соединения модуляторов ионных каналов формулы



и связанные с ними аспекты.

A1

202490087

202490087

A1

PCT/GB2022/052083

C07D 213/74 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)

МОДУЛЯТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим их, и их применению в качестве лекарственных средств, в частности в профилактике или лечении прогрессирующей миоклонической эпилепсии, включая ПМЭ, связанную с мутациями гена *KCNC1*, нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, а также синдрома ломкой X-хромосомы, шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами и боли.

Предшествующий уровень техники

Семейство потенциалзависимых калиевых каналов Kv3 включает четыре представителя семейства: Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и Kv3.4. Каналы Kv3 активируются путем деполяризации плазматической мембраны до напряжений более положительных чем -20 мВ; кроме того, эти каналы быстро деактивируются при реполяризации мембраны. Эти биофизические свойства обеспечивают открытие каналов в направлении пика деполяризующей фазы потенциала действия нейронов для инициирования реполяризации. Быстрое прекращение потенциала действия, опосредованного каналами Kv3, позволяет нейрону быстрее восстанавливаться, чтобы достичь подпороговых значений мембранных потенциалов, от которых могут быть вызваны дальнейшие потенциалы действия. В результате присутствие каналов Kv3 в определенных нейронах вносит вклад в их способность возбуждаться при высоких частотах (Rudy *et al.*, 2001). Подтипы каналов Kv3 преобладают в ЦНС, хотя каналы Kv3.1, Kv3.3 и Kv3.4 также обнаруживаются в спинном мозге (Brooke *et al.*, 2002; 2004; 2006). Подтипы каналов Kv3 дифференцированно экспрессируются подклассами интернейронов в кортикальных областях мозга и гиппокампе (например, Chow *et al.*, 1999; Martina *et al.*, 1998; McDonald *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2007), в таламусе (например, Kasten *et al.*, 2007), мозжечке (например, Sacco *et al.*, 2006; Puente *et al.*, 2010) и ядрах слухового ствола мозга (Li *et al.*, 2001).

Характеризация мышей, у которых был удален один или более чем один подтип Kv3, показывает, что отсутствие Kv3.1 приводит к повышенной двигательной активности,

измененной электроэнцефалографической активности и фрагментированному паттерну сна (Joho *et al.*, 1999). Делеция Kv3.2 приводит к снижению порога судорожной готовности и изменению кортикальной электроэнцефалографической активности (Lau *et al.*, 2000). Делеция Kv3.3 ассоциирована с легкой атаксией и двигательным дефицитом (McMahon *et al.*, 2004). Двойная делеция Kv3.1 и Kv3.3 приводит к тяжелому фенотипу, характеризующемуся спонтанными припадками, атаксией и повышенной чувствительностью к воздействию этанола (Espinosa *et al.*, 2001; Espinosa *et al.*, 2008). Спонтанная мутация в гене Kv3.1 (KCNC1) у людей вызывает прогрессирующую миоклоническую эпилепсию (Muona *et al.*, 2014). Мутации гена Kv3.3 (KCNC3) у людей ассоциированы со спиноцеребеллярной атаксией (SCA13) (Figueroa *et al.*, 2010).

Биполярное расстройство, шизофрения являются тяжелыми расстройствами центральной нервной системы, которые ассоциированы со снижением функции парвальбумин-позитивных тормозных интернейронов в кортиколимбических цепях головного мозга (Reynolds *et al.*, 2004; Benes *et al.*, 2008; Brambilla *et al.*, 2003; Aroniadou-Anderjaska *et al.*, 2007; Ben-Ari, 2006). Парвальбумин-позитивные корзинчатые клетки экспрессируют каналы Kv3, что делает возможным возбуждение этих нейронов с высокой частотой, обеспечивая быстрое ингибирование по типу обратной связи в локальных цепях (Markram *et al.*, 2004). Точный расчет времени этой ингибиторной обратной связи необходим для поддержания сетевой синхронизации, например, при генерации колебаний потенциала поля с частотой гамма, которые ассоциированы с когнитивной функцией (Fisahn *et al.*, 2005; Engel *et al.*, 2001). Снижение гамма-колебаний наблюдалось у пациентов с шизофренией (Spencer *et al.*, 2004), и данные свидетельствуют о снижении экспрессии Kv3.1, но не Kv3.2, в дорсолатеральной префронтальной коре пациентов с шизофренией (Yanagi *et al.*, 2014). Положительные модуляторы каналов Kv3 усиливают возбуждение парвальбумин-позитивных интернейронов (Rosato-Siri *et al.*, 2015; Boddum *et al.*, 2017), что приводит к увеличению гамма-колебаний (Andrade-Talavera *et al.*, 2020) и устранению дефицита когнитивного и социального поведения в животных моделях (Leger *et al.*, 2015). Кроме того, положительные модуляторы каналов Kv3 снижали аномальное поведение в мышинной модели биполярного расстройства (Parekh *et al.*, 2017).

Синдром ломкой X-хромосомы является нарушением развития в детском возрасте с аутистическими чертами, которое также связано с дисфункцией парвальбумин-позитивных интернейронов (например, Pirbhoy *et al.*, 2020) и изменением экспрессии каналов Kv3.1 (Darnell *et al.*, 2001; Strumbos *et al.*, 2010). Было показано, что модуляторы каналов Kv3

устраняют дефицит слуховой функции ствола мозга *in vitro* и *in vivo* в мышинной модели синдрома ломкой X-хромосомы (El-Hassar et al., 2019).

Потенциалзависимые ионные каналы семейства Kv3 экспрессируются в высоких уровнях в слуховых ядрах ствола головного мозга (Li et al., 2001), где они обеспечивают быстрое возбуждение нейронов, передающих слуховую информацию из улитки уха в высшие области мозга. Предполагается, что фосфорилирование каналов Kv3.1 и Kv3.3 в слуховых нейронах ствола мозга способствует быстрой физиологической адаптации к уровню звука, что может играть защитную роль при воздействии шума (Desai et al., 2008; Song et al., 2005). Потеря способности к экспрессии канала Kv3.1 в центральных слуховых нейронах наблюдается у мышей с нарушением слуха (von Hehn et al., 2004); кроме того, снижение экспрессии канала Kv3.1 может быть ассоциировано с потерей слуха у возрастных мышей (Jung et al., 2005), а потеря функции канала Kv3 может также сопровождаться потерей слуха, вызванной шумовой травмой (Pilati et al., 2012). Кроме того, патологическая пластичность слуховых сетей ствола мозга, вероятно, вносит свой вклад в симптомы, которые испытывают многие люди, страдающие потерей слуха различных типов. Недавние исследования показали, что регуляция функции и экспрессии канала Kv3.1 играет важную роль в контроле возбудимости слуховых нейронов (Kaczmarek et al., 2005; Anderson et al., 2018; Glait et al., 2018; Olsen et al., 2018; Chambers et al., 2017), подтверждая что этот механизм может объяснить некоторые пластические изменения, которые приводят к появлению расстройств слуха, таких как шум в ушах.

В последнее время каналы Kv3.4 стали мишенью, представляющей интерес для лечения хронической боли. Каналы Kv3.4 экспрессируются на нейронах ганглиев задних корешков (Ritter et al., 2012; Chien et al., 2007), где они преимущественно экспрессируются на сенсорных C-волокнах (Chien et al., 2007). Каналы Kv3 также экспрессируются определенными подмножествами нейронов спинного мозга. В частности, субъединицы Kv3.1b (Deuchars et al., 2001; Brooke et al., 2002), Kv3.3 (Brooke et al., 2006) и Kv3.4 (Brooke et al., 2004) были идентифицированы в спинном мозге грызунов, хотя и не всегда связаны с цепями, участвующими в обработке сенсорной информации. Вполне вероятно, что каналы Kv3 формируют возбуждающие свойства нейронов спинного мозга, включая двигательные нейроны.

Кроме того, недавние исследования показали, что каналы Kv3.4, экспрессирующиеся в ноцицепторах ганглиев дорсальных корешков (DRG), оказывают значительное влияние на глутаматергическую синаптическую передачу (Muqem et al.,

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

В публикациях международных заявок WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/175215, WO2013/083994, WO2013/182850, WO2017/103604, WO2018/020263, WO2018/109484 и WO2020/079422 раскрыты соединения, которые являются модуляторами Kv3.1 и Kv3.2. Кроме того, полезность таких соединений продемонстрирована на животных моделях судорог, гиперактивности, расстройств сна, психоза, нарушений слуха и биполярных расстройств.

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

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

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

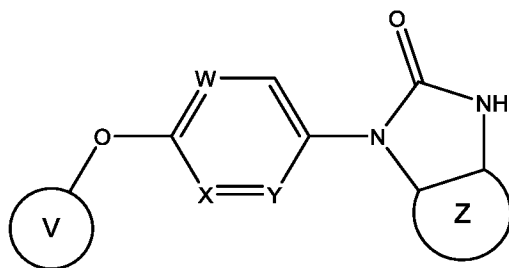
В публикациях международных заявок WO2019/222816, WO2020/000065, WO2020/089262, WO2020/216919 и WO2020/216920 описаны соединения, которые активируют калиевые каналы Kv3.

В патентных заявках EP3901152 и WO2021214090, опубликованных после даты приоритета настоящей заявки, описаны энхансеры каналов Kv3 для лечения когнитивных расстройств.

Остается необходимость в идентификации альтернативных модуляторов каналов Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4, в частности модуляторов каналов Kv3.1 и/или Kv3.2. Такие модуляторы могут демонстрировать высокую эффективность *in vivo*, избирательность в отношении каналов, улучшенный профиль безопасности или желаемые фармакокинетические параметры, например высокую доступность для мозга и/или низкую скорость выведения, что снижает дозу, необходимую для терапевтического эффекта *in vivo*. Альтернативные модуляторы могут обеспечить преимущество благодаря наличию метаболитов, отличных от известных модуляторов. Соединения, которые имеют сбалансированные модулирующие свойства в отношении каналов Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4, могут быть желательными, например, соединения, которые модулируют каналы Kv3.1 и Kv3.2 в той же или подобной степени. Для определенных терапевтических показаний также необходимо идентифицировать соединения с отличающимся модулирующим действием в отношении каналов Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4, например соединения, которые изменяют кинетику открытия каналов или инактивации каналов и которые могут вести себя *in vivo* как отрицательные модуляторы каналов.

Краткое изложение сущности изобретения

Согласно настоящему изобретению предложено соединение формулы (I):

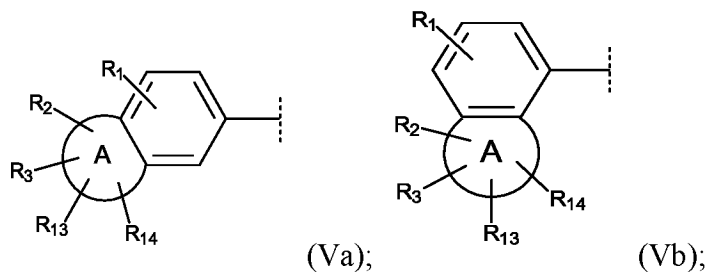


(I),

где:

V представляет собой группу (Va), группу (Vb) или группу (Vc);

где группа (Va) и группа (Vb) представляют собой:



где:

R₁ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галоген, галогенC₁₋₄алкил, CN, C₁₋₄алкокси или галогенC₁₋₄алкокси;

R₂ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₃₋₅спирокарбоцикл, галогенC₁₋₄алкил или галоген;

R₃ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкил, галоген; или R₃ отсутствует;

R₁₃ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкил, галоген; или R₁₃ отсутствует;

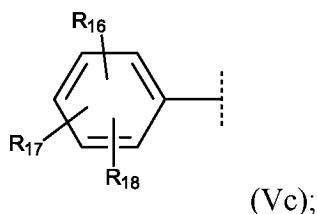
R₁₄ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкил, галоген; или R₁₄ отсутствует;

A представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O; где указанный гетероцикл возможно конденсирован с циклопропильной группой, или циклобутильной группой, или циклопентильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

где R₂ и R₃ могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

R₂ может быть присоединен к атому конденсированного кольца; и где R₁₃ и R₁₄ могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

где группа (Vc) представляет собой:



где:

R₁₆ представляет собой галоген, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогенC₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкокси или CN;

R₁₇ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или галогенC₁₋₄алкокси;

R₁₈ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси;

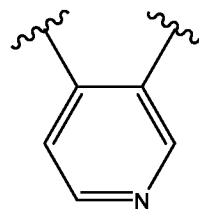
W представляет собой N или CH;

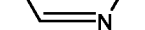
X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

где по меньшей мере один из W, X и Y представляет собой CH, и когда один из X и Y представляет собой N, другой представляет собой CH;

Z представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, и где один из атомов азота и один из атомов углерода могут быть независимо возможно замещены метилом; или Z представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, где один из атомов углерода может быть возможно замещен метилом; и



при условии, что Z не представляет собой , когда один из атомов углерода может быть возможно замещен метилом;

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

Соединение формулы (I) может быть предложено в виде их фармацевтически приемлемых соли, и/или сольвата, и/или производного, например в виде его соли и/или сольвата, в частности его соли. Соединение формулы (I) может быть предложено в виде его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата. В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) предложено в виде фармацевтически приемлемой соли.

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

Кроме того, предложен способ профилактики или лечения нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, а также шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, боли или синдрома ломкой X-хромосомы у субъекта, включающий введение соединения формулы (I).

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

Соединения формулы (I) могут быть использованы в качестве лекарственных средств в профилактике или лечении эпилепсии, в частности прогрессирующей миоклонической эпилепсии, включая ПМЭ, связанную с мутациями гена KCNC1.

Кроме того, предложен способ профилактики или лечения эпилепсии, в частности прогрессирующей миоклонической эпилепсии, включая ПМЭ, связанную с мутациями гена KCNC1, у субъекта, включающий введение соединения формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть использованы в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения эпилепсии, в частности прогрессирующей миоклонической эпилепсии, включая ПМЭ, связанную с мутациями гена KCNC1.

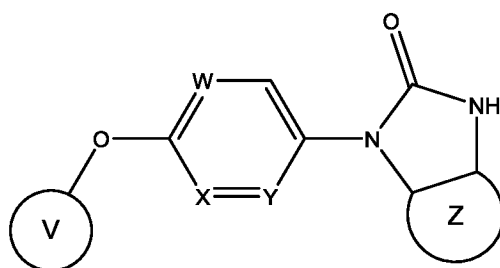
Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

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

Дополнительно предложены пролекарственные производные соединений формулы (I).

Подробное описание изобретения

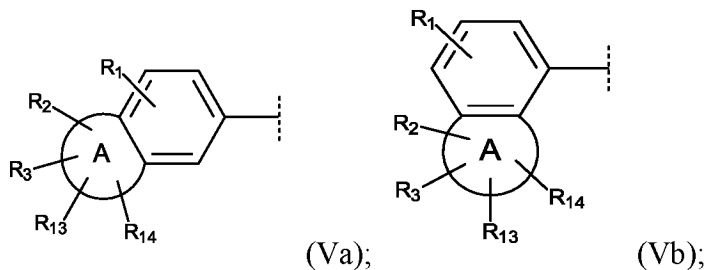
В одном воплощении согласно изобретению предложено соединение формулы (I):



где:

V представляет собой группу (Va), группу (Vb) или группу (Vc);

где группа (Va) и группа (Vb) представляют собой:



где:

R_1 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген, галоген C_{1-4} алкил, CN, C_{1-4} алкокси, или галоген C_{1-4} алкокси;

R_2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-5} спирокарбоцикл, галоген C_{1-4} алкил или галоген;

R_3 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_3 отсутствует;

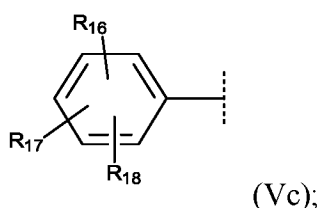
R_{13} представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_{13} отсутствует;

R_{14} представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_{14} отсутствует;

A представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O; где указанный гетероцикл возможно конденсирован с циклопропильной группой, или циклобутильной группой, или циклопентильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

где R_2 и R_3 могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца; R_2 может быть присоединен к атому конденсированного кольца; и где R_{13} и R_{14} могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

где группа (Vc) представляет собой:



где:

R_{16} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкокси или CN;

R_{17} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или галоген C_{1-4} алкокси;

R_{18} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси;

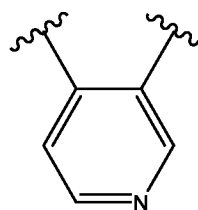
W представляет собой N или CH;

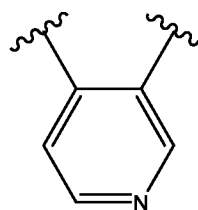
X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

где по меньшей мере один из W, X и Y представляет собой CH, и когда один из X и Y представляет собой N, другой представляет собой CH;

Z представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, и где один из атомов азота и один из атомов углерода могут быть независимо возможно замещены метилом; или Z представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, где один из атомов углерода может быть возможно замещен метилом;
и



при условии, что Z не представляет собой , когда один из атомов углерода может быть возможно замещен метилом.

Согласно изобретению также предложена соль соединения формулы (I). Согласно изобретению также предложена фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I). Согласно изобретению также предложен сольват соединения формулы (I). Согласно изобретению также предложен фармацевтически приемлемый сольват соединения формулы (I). Согласно изобретению также предложены фармацевтически приемлемые соль и/или сольват соединения формулы (I). Согласно изобретению также предложены фармацевтически приемлемые соль и сольват соединения формулы (I) (то есть фармацевтически приемлемый сольват фармацевтически приемлемой соли).

Изложенные ниже воплощения, касающиеся относительной стереохимии и природы групп, включая V, W, X, Y, Z, A, R₁, R₂, R₃, R₁₃, R₁₄, R₁₆, R₁₇, R₁₈ и Z, рассматриваются как независимые, полностью комбинируемые друг с другом, где это уместно для данных обстоятельств (т.е. где химически целесообразно), с получением дополнительных воплощений изобретения. Такие воплощения в равной степени применимы к промежуточным соединениям, которые могут быть использованы в синтезе соединения формулы (I), например соединений формул (II) и (III), (IV), (VI), (IX) и (X), например соединений формул (II) и (III).

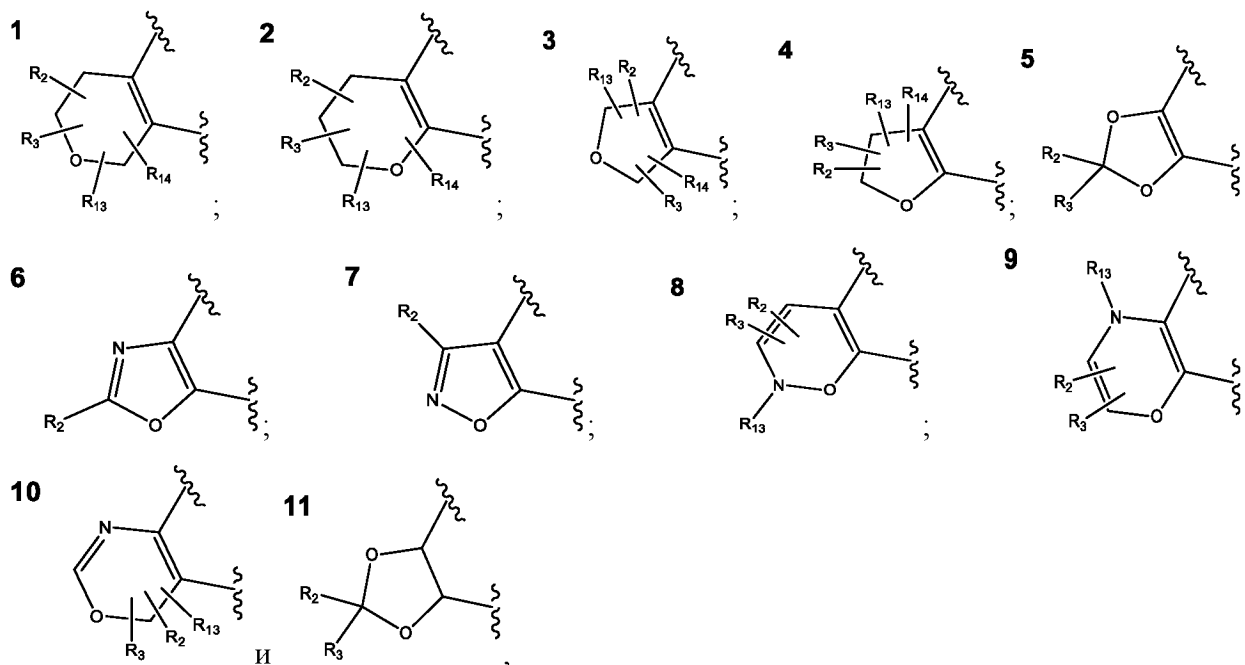
В одном воплощении V представляет собой группу (Va). Во втором воплощении V представляет собой группу (Vb). Обе группы (Va) и (Vb) содержат кольцо A и несут заместители R₁, R₂, R₁₃ и R₁₄.

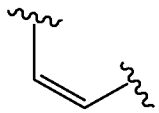
В одном воплощении кольцо A представляет собой 5-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O; где указанный гетероцикл возможно конденсирован с циклопропильной группой, или циклобутильной группой, или циклопентильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом.

Кольцо A может представлять собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O, где предпочтительно кольцо A может представлять собой 5-членный насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O.

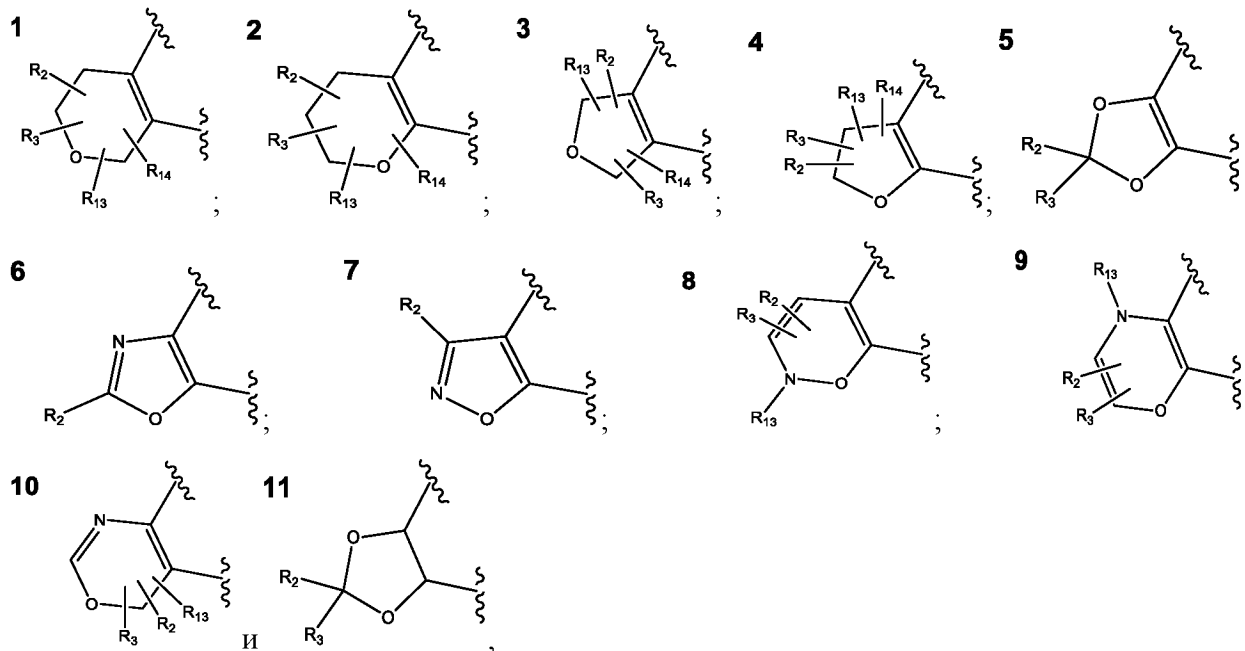
В одном воплощении кольцо A содержит один гетероатом, который представляет собой кислород. В одном воплощении кольцо A содержит два гетероатома, например два атома кислорода или один атом кислорода и один атом азота. В одном воплощении кольцо A представляет собой дигидрофуран, изоксазол, дигидропиран, 1,3-диоксолан, 1,3-оксазин или дигидропиран. Предпочтительно кольцо A представляет собой дигидрофуран или дигидропиран, в частности дигидрофуран.

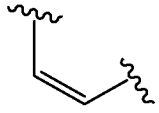
В одном воплощении кольцо A выбрано из группы, состоящей из:



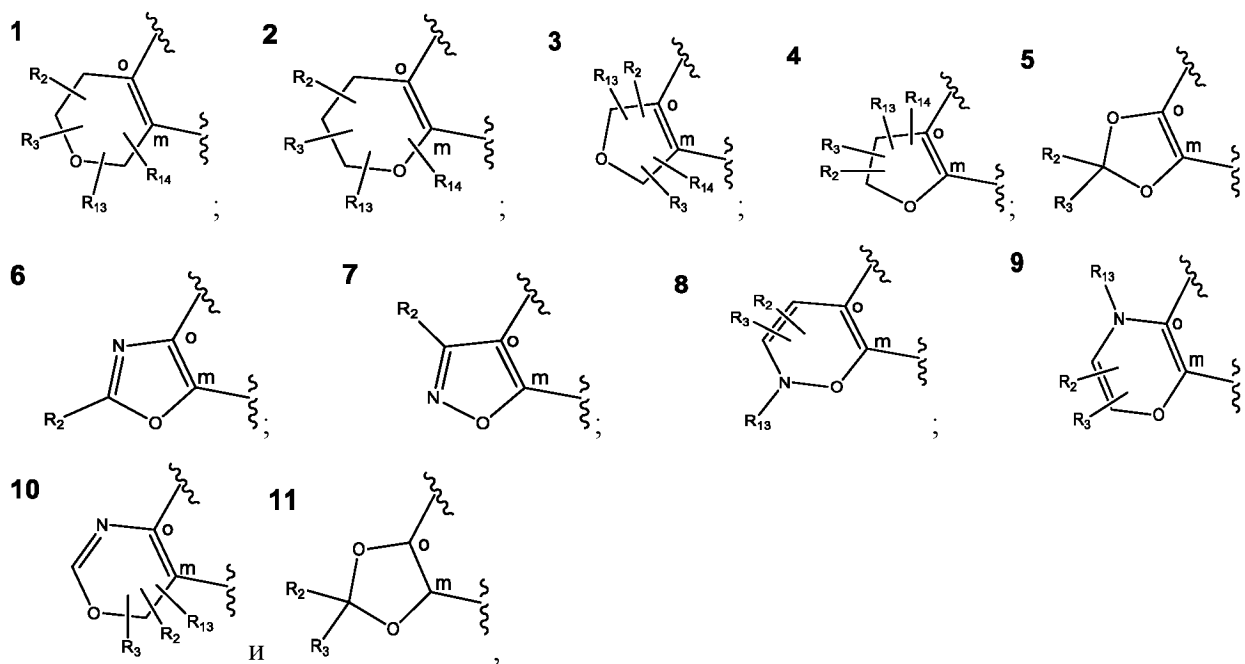
где  обозначает точку, в которой кольцо А конденсировано с фенильным кольцом.

В одном воплощении кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



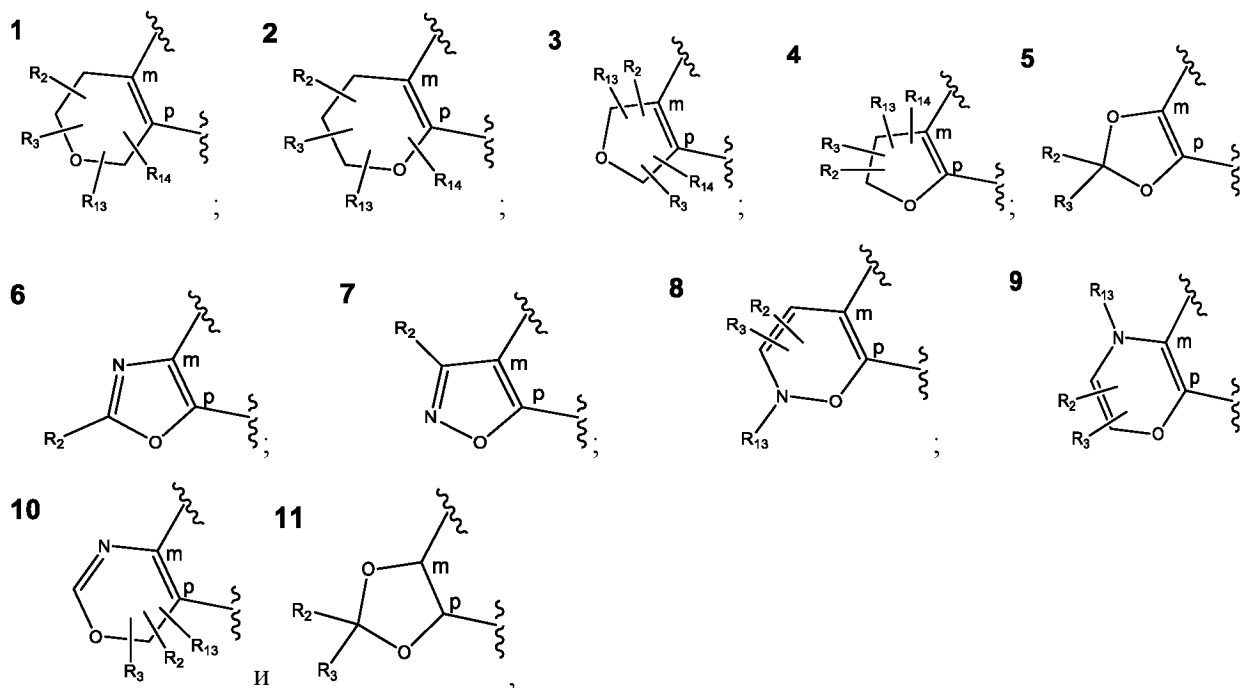
где  обозначает точку, в которой кольцо А конденсировано с фенильным кольцом.

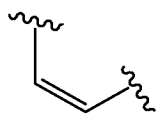
В одном воплощении кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



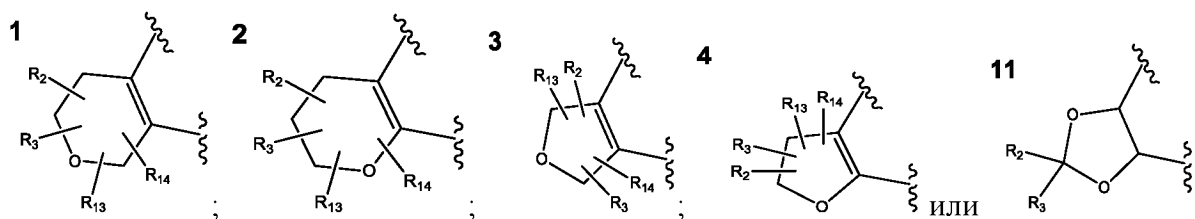
где обозначает точку, в которой кольцо А конденсировано с фенильным кольцом, и «o» и «m» обозначают *орто*- и *мета*-положения фенильного кольца, с которыми конденсирована группа А.

В одном воплощении кольцо А выбрано из группы, состоящей из:

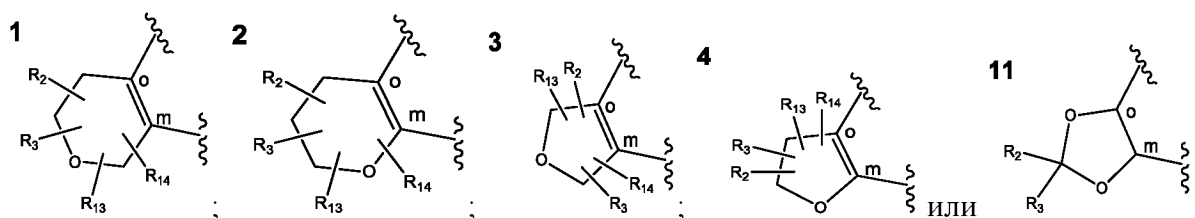


где  обозначает точку, в которой кольцо А конденсировано с фенильным кольцом, где «m» и «p» обозначают *мета*- и *пара*-положения фенильного кольца, с которыми конденсирована группа А.

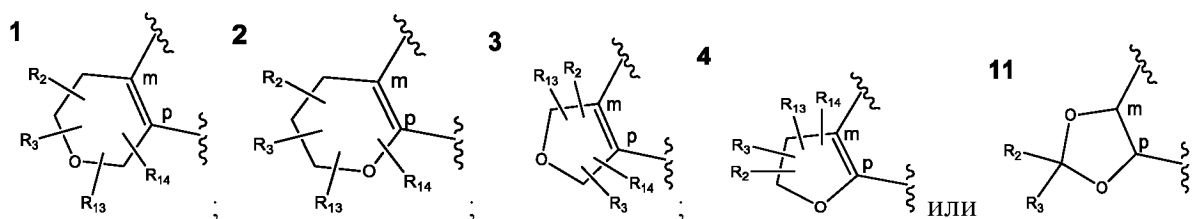
Предпочтительно кольцо А представляет собой:



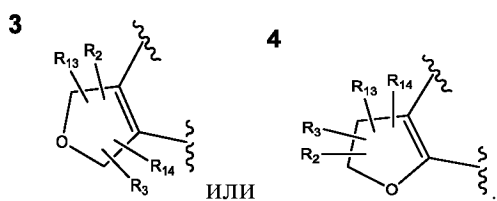
Предпочтительно кольцо А представляет собой:



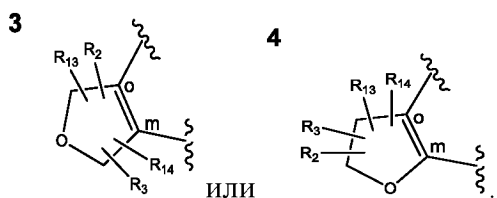
Предпочтительно кольцо А представляет собой:



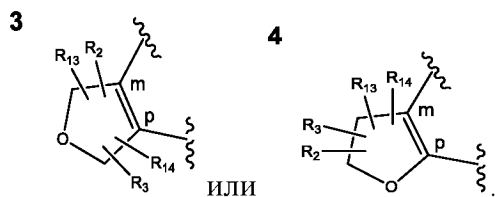
В частности, кольцо А представляет собой



В частности, кольцо А представляет собой



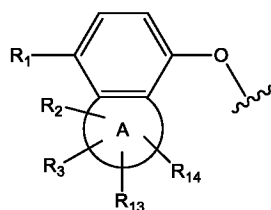
В частности, кольцо А представляет собой



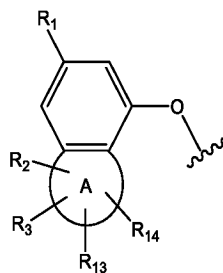
В одном воплощении, когда кольцо А представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, который представляет собой кислород, предпочтительно когда атом кислорода расположен в фенольном положении относительно фенильного кольца.

В одном воплощении R₁ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галоген, галогенC₁₋₄алкил или CN, в частности C₁₋₄алкил, такой как метил. В одном воплощении R₁ представляет собой H или метил. В одном воплощении R₁ представляет собой H. В одном воплощении R₁ представляет собой метил.

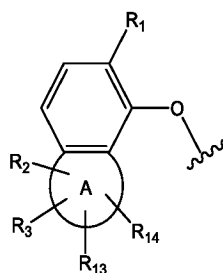
В одном воплощении, когда V представляет собой группу (Vb), R₁ находится в *para*-положении и представляет собой H или метил:



В одном воплощении, когда V представляет собой группу (Vb), R₁ находится в *meta*-положении и представляет собой H или метил:



В одном воплощении, когда V представляет собой группу (Vb), R₁ находится в *ortho*-положении и представляет собой H или метил:



В одном воплощении R_2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-5} спирокарбоцикллил или галоген. В одном воплощении R_2 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил или этил. В одном воплощении R_2 представляет собой C_{3-5} спирокарбоцикллил, такой как C_3 спирокарбоцикллил. В одном воплощении R_2 представляет собой метил. В одном воплощении R_2 представляет собой галоген, например фтор.

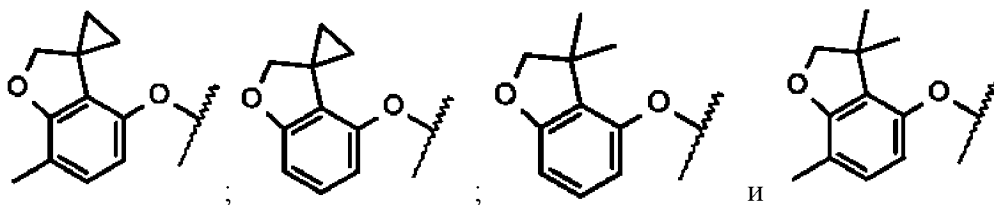
В одном воплощении R_3 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил или галоген. В одном воплощении R_3 представляет собой C_{1-4} алкил, такой как метил. В одном воплощении R_3 представляет собой метил. В другом воплощении R_3 представляет собой галоген, например фтор. В другом воплощении R_3 отсутствует.

В одном воплощении R_2 и R_3 расположены на одном и том же атоме кольца А.

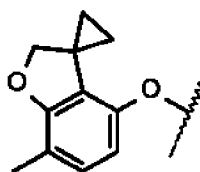
В одном воплощении R_{13} представляет собой H или отсутствует. Предпочтительно R_{13} отсутствует.

В одном воплощении R_{14} представляет собой H или отсутствует. Предпочтительно R_{14} отсутствует.

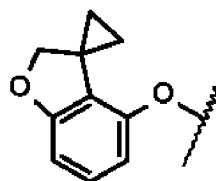
V может быть выбран из группы, состоящей из:



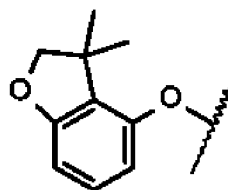
В одном воплощении V представляет собой

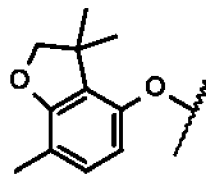


В одном воплощении V представляет собой



В одном воплощении V представляет собой





В одном воплощении V представляет собой

Группа (Vc) несет заместители R₁₆, R₁₇ и R₁₈.

В одном воплощении R₁₆ не находится в *para*-положении. В одном воплощении один из R₁₇ и R₁₈ не представляет собой H. В одном воплощении R₁₆ находится в *meta*-положении. В одном воплощении R₁₇ находится в *para*-положении.

В одном воплощении R₁₆ представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогенC₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкокси или CN. В одном воплощении R₁₆ представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогенC₁₋₄алкил или галогенC₁₋₄алкокси. В одном воплощении R₁₆ представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или галогенC₁₋₄алкокси. В одном воплощении R₁₆ представляет собой галоген, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси. В одном воплощении R₁₆ представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, хлор, фтор, метокси, этокси, пропокси, трифторметил, трифторметокси или CN. В одном воплощении R₁₆ представляет собой трифторметокси или метокси. В одном воплощении R₁₆ представляет собой трифторметокси. В одном воплощении R₁₆ представляет собой метокси.

В одном воплощении R₁₇ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси. В одном воплощении R₁₇ представляет собой H, CN, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси или галогенC₁₋₄алкокси. В одном воплощении R₁₇ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси. В одном воплощении R₁₇ представляет собой H, CN или C₁₋₄алкил. В одном воплощении R₁₇ представляет собой H, CN или метил. В одном воплощении R₁₇ представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, хлор, фтор, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси или CN. В одном воплощении R₁₇ представляет собой H. В одном воплощении R₁₇ представляет собой метил или CN. В одном воплощении R₁₇ представляет собой метил. В одном воплощении R₁₇ представляет собой CN.

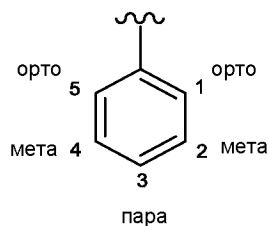
В одном воплощении R₁₈ представляет собой H.

В одном воплощении R₁₇ и R₁₈ представляют собой H. В одном воплощении R₁₆ находится предпочтительно в *ortho*- или *meta*-положении. В этом воплощении, когда R₁₆ находится в *ortho*-положении, он предпочтительно представляет собой C₁₋₄алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил или *трет*-бутил. В одном воплощении, когда R₁₆ находится в *meta*-положении, он предпочтительно представляет собой C₁₋₄алкил, например метил, этил, изопропил или циклопропил;

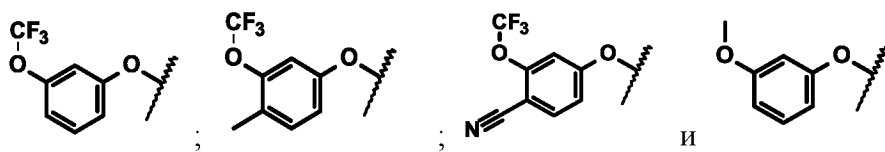
C₁₋₄алкокси, например метокси или этокси; или галогенC₁₋₄алкокси, например трифторметокси. В одном воплощении R₁₆ представляет собой трифторметокси в *мета*-положении, и R₁₇ и R₁₈ представляют собой H. В другом воплощении R₁₆ представляет собой метокси в *мета*-положении, и R₁₇ и R₁₈ представляют собой H.

В одном воплощении R₁₈ представляет собой H, а R₁₇ не представляет собой H. В одном воплощении один из R₁₆ или R₁₇ находится в *орто*-положении. В этом воплощении заместитель в *орто*-положении предпочтительно представляет собой C₁₋₄алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил или *трет*-бутил. В другом воплощении один из R₁₆ и R₁₇ находится в *орто*-положении, а другой находится в *мета*-положении. В этом воплощении заместитель в *орто*-положении предпочтительно представляет собой C₁₋₄алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил или *трет*-бутил, а заместитель в *мета*-положении предпочтительно представляет собой C₁₋₄алкил, например метил, этил, изопропил или циклопропил; C₁₋₄алкокси, например метокси или этокси; или галогенC₁₋₄алкокси, например трифторметокси. В одном воплощении один из R₁₆ и R₁₇ находится в *орто*-положении, а другой находится в *пара*-положении. В другом воплощении один из R₁₆ и R₁₇ находится в положении 1-, а другой находится в положении 4-. В этом воплощении заместитель в *пара*-положении предпочтительно представляет собой CN, фтор или метил. В другом воплощении оба из R₁₆ и R₁₇ находятся в *орто*-положениях. В этом воплощении заместители в *орто*-положении предпочтительно являются одинаковыми и предпочтительно представляют собой C₁₋₄алкил, например метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил или *трет*-бутил. В одном воплощении R₁₆ находится в *мета*-положении, а R₁₇ находится в *пара*-положении. В таком воплощении R₁₆ предпочтительно представляет собой галогенC₁₋₄алкил, например трифторметокси, а R₁₇ представляет собой CN или C₁₋₄алкил, например CN, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил или *трет*-бутил, и, в частности R₁₇ представляет собой CN или метил. В другом воплощении R₁₆ представляет собой трифторметокси в *мета*-положении, а R₁₇ представляет собой CN в *пара*-положении. В другом воплощении R₁₆ представляет собой трифторметокси в *мета*-положении, а R₁₇ представляет собой метил в *пара*-положении.

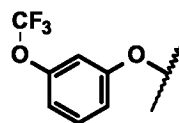
Ссылки на нумерацию положений заместителей и номенклатуру сделаны применительно к положению в фенильном кольце относительно кислородной группировки, например:



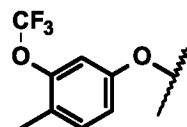
V может быть выбран из группы, состоящей из:



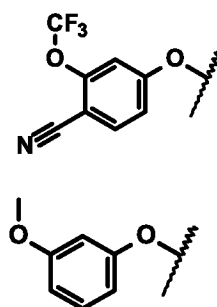
В одном воплощении V представляет собой:



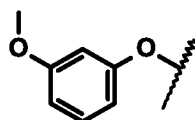
В одном воплощении V представляет собой:



В одном воплощении V представляет собой:



В одном воплощении V представляет собой



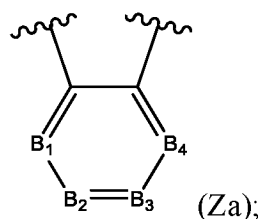
В одном воплощении W представляет собой N. В одном воплощении W представляет собой CH.

В одном воплощении X представляет собой N. В одном воплощении X представляет собой CH.

В одном воплощении Y представляет собой N. В одном воплощении Y представляет собой CH.

В одном воплощении W представляет собой N, а X и Y представляют собой CH. В одном воплощении W представляет собой N, X представляет собой N, а Y представляет собой CH. В одном воплощении W представляет собой N, X представляет собой CH, а Y представляет собой N. В одном воплощении W и X представляют собой CH, а Y представляет собой N.

В одном воплощении группа Z представляет собой (Za):



где:

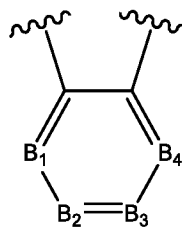
каждый B_1 , B_2 , B_3 и B_4 независимо выбран из N, CH и C(Me);

где один или два из B_1 , B_2 , B_3 и B_4 представляют собой N, и только один из B_1 , B_2 , B_3 и B_4 может представлять собой C(Me); и где в случае, когда B_1 , B_2 и B_4 представляют собой CH или C(Me), B_3 не является N.

В таких воплощениях

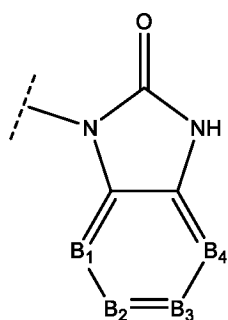


означает положения, по которым Z



конденсирован с цикломочевинной, поэтому

является эквивалентным



В одном воплощении B_1 представляет собой N. В одном воплощении B_1 представляет собой CH.

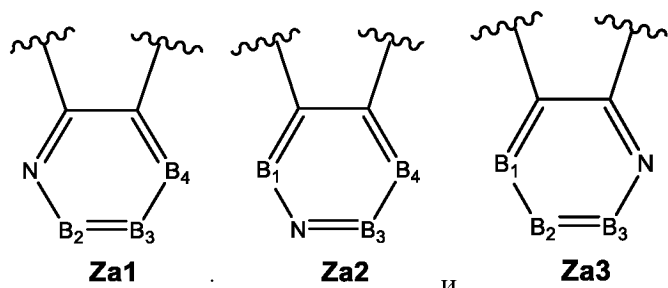
В одном воплощении B_2 представляет собой N. В одном воплощении B_2 представляет собой CH или C(Me). В одном воплощении B_2 представляет собой CH. В одном воплощении B_2 представляет собой C(Me).

В одном воплощении B_3 представляет собой CH или N. В одном воплощении B_3 представляет собой N. В одном воплощении B_3 представляет собой CH. В одном воплощении B_3 представляет собой C(Me).

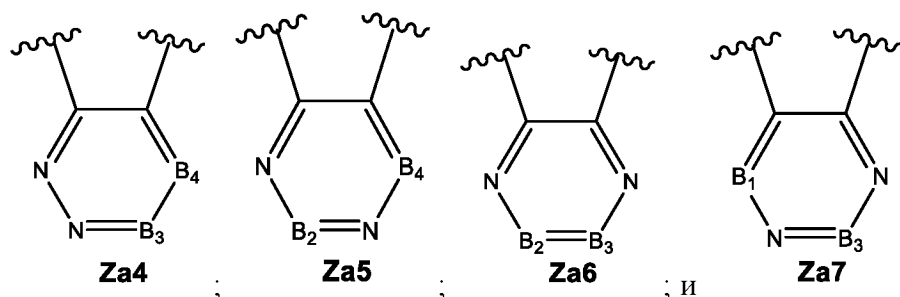
В одном воплощении B_4 представляет собой N. В одном воплощении B_4 представляет собой CH. В одном воплощении B_4 представляет собой C(Me).

В одном воплощении B_1 представляет собой N, а B_2 представляет собой C(Me). В одном воплощении B_1 представляет собой N, а B_3 представляет собой C(Me). В одном воплощении B_1 представляет собой N, а B_4 представляет собой C(Me). В одном воплощении B_1 представляет собой N, а B_2 представляет собой N. В одном воплощении B_1 представляет собой N, а B_3 представляет собой N. В одном воплощении B_1 представляет собой N, а B_4 представляет собой N. В одном воплощении B_1 и B_3 представляют собой N, а B_2 представляет собой CH. В одном воплощении B_1 и B_3 представляют собой N, а B_2 представляет собой C(Me). В одном воплощении B_1 представляет собой N, B_2 представляет собой C(Me), B_3 представляет собой N, а B_4 представляет собой CH. В одном воплощении B_1 представляет собой N, а каждый из B_2 , B_3 и B_4 независимо представляет собой CH.

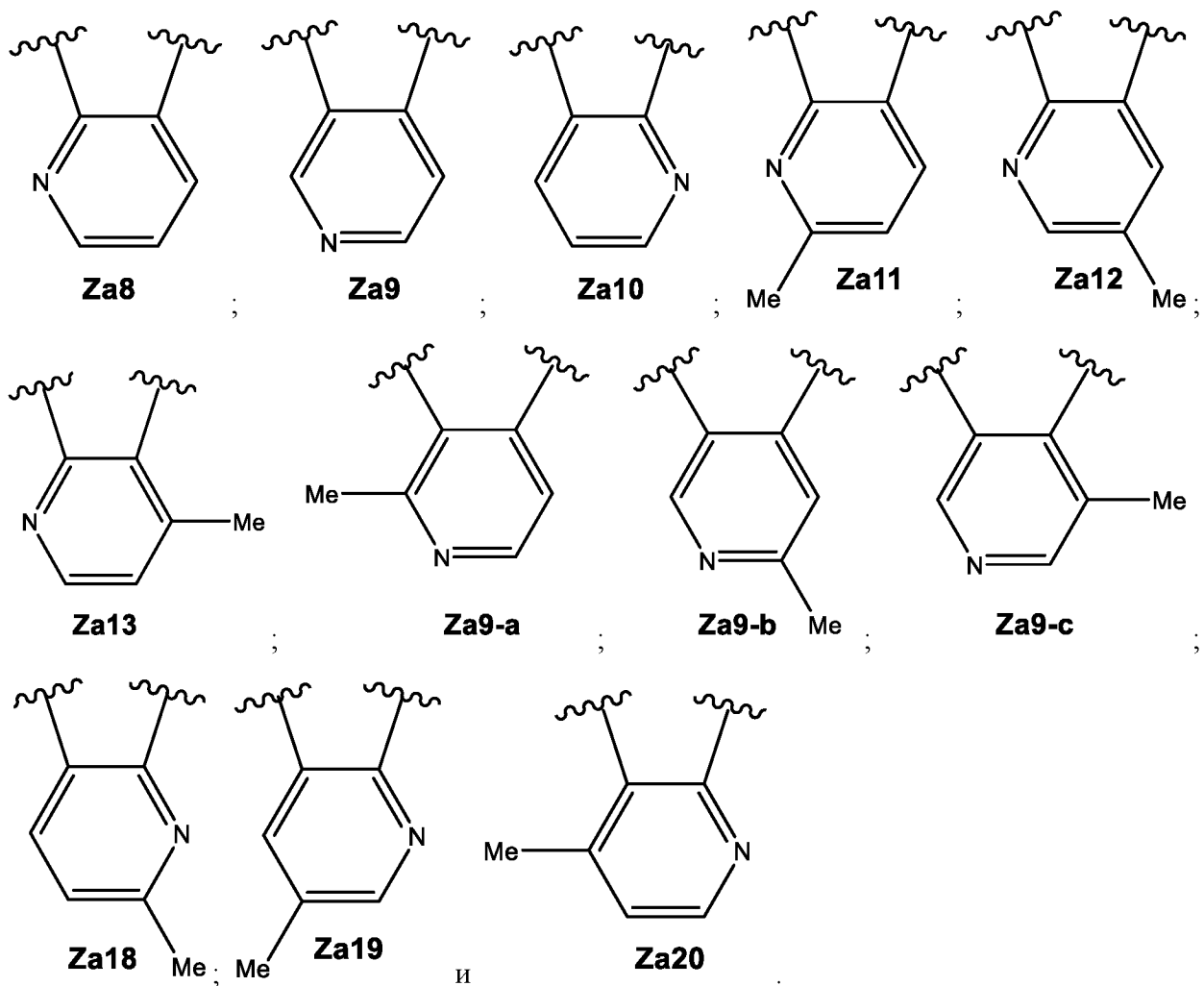
В одном воплощении (Za) выбран из группы, состоящей из:



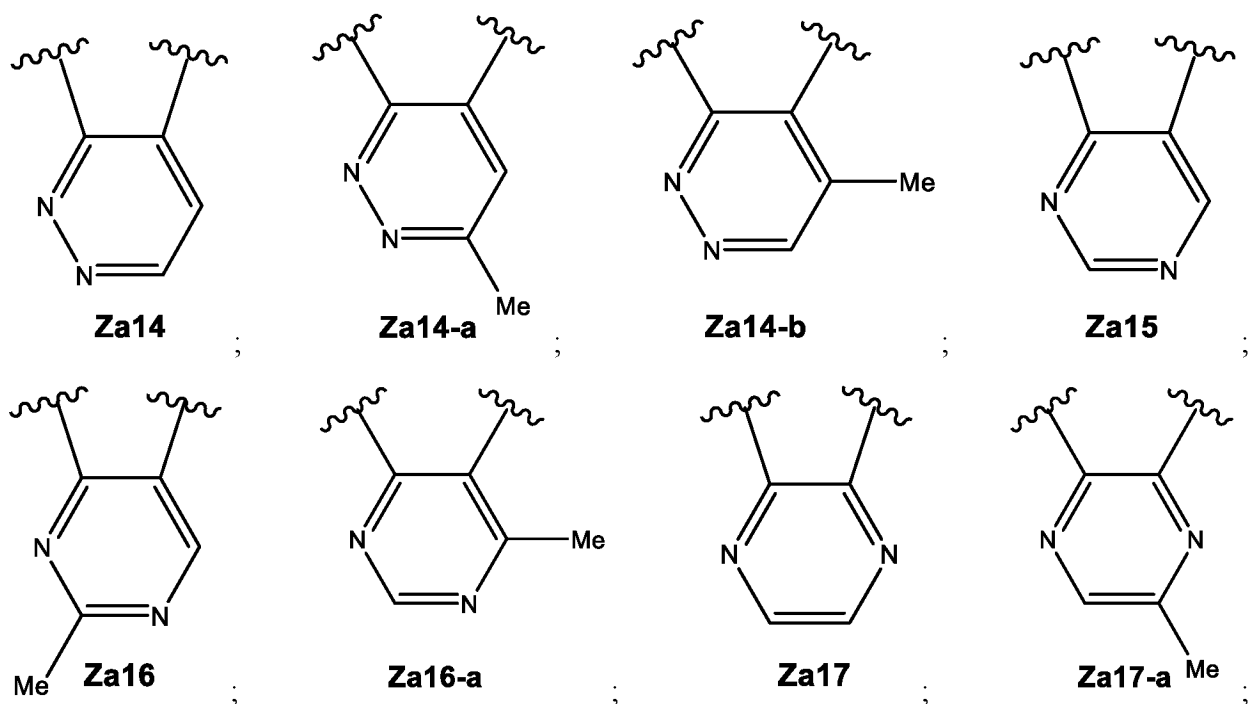
В одном воплощении (Za) выбран из группы, состоящей из:

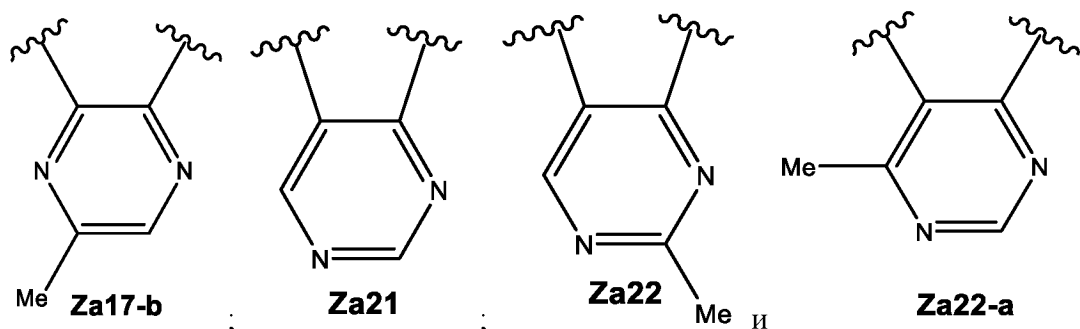


В одном воплощении (Za) выбран из группы, состоящей из:

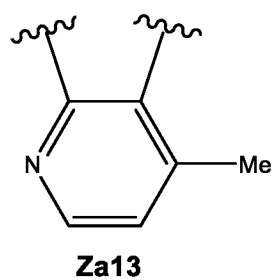
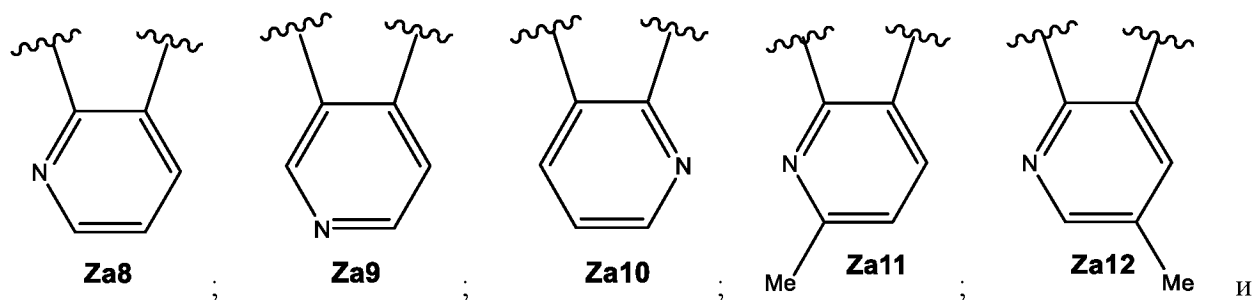


В одном воплощении (Za) выбран из группы, состоящей из:

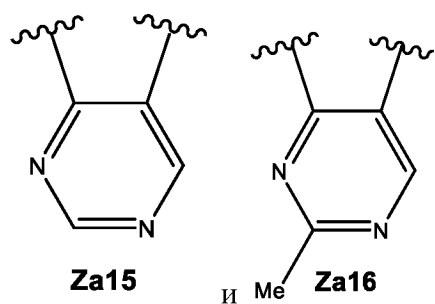




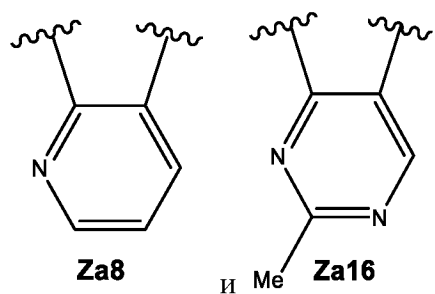
В одном воплощении (Zn) выбран из группы, состоящей из:



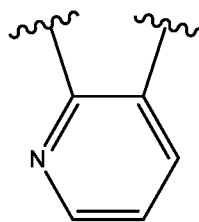
В одном воплощении (Zn) выбран из группы, состоящей из:



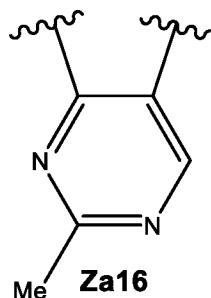
В одном воплощении (Zn) выбран из группы, состоящей из:



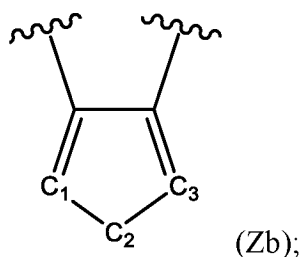
В одном воплощении (Zn) представляет собой:

**Za8**

В одном воплощении (Za) представляет собой:

**Za16**

В одном воплощении группа Z представляет собой группу (Zb):



где:

каждый из C_1 и C_3 независимо выбран из CH, C(Me) и N; и

C_2 представляет собой NH или N(Me); и где в случае, когда один из C_1 и C_3 представляет собой N, другой представляет собой CH или C(Me).

В одном воплощении C_1 представляет собой CH. В одном воплощении C_1 представляет собой C(Me). В одном воплощении C_1 представляет собой N.

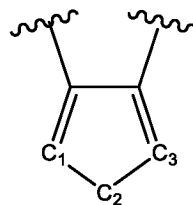
В одном воплощении C_2 представляет собой NH. В одном воплощении C_2 представляет собой N(Me).

В одном воплощении C_3 представляет собой CH. В одном воплощении C_3 представляет собой C(Me). В одном воплощении C_3 представляет собой N.

В таких воплощениях

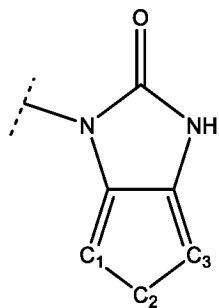


означает положения, по которым Z

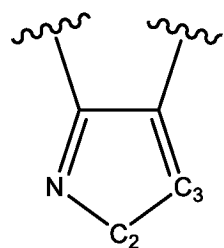


конденсирован с цикломочевинной, поэтому

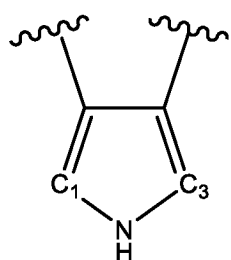
является эквивалентным



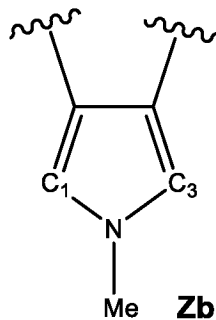
В одном воплощении (Zb) выбран из группы, состоящей из:



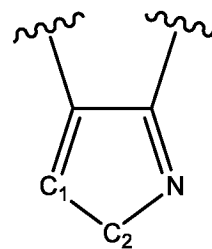
Zb1



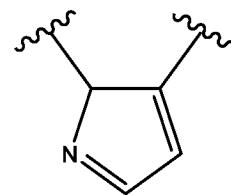
Zb2



Zb3 и

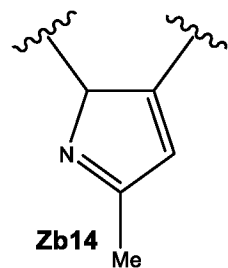


Zb4

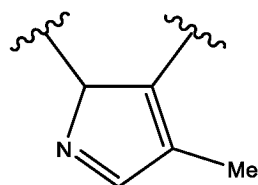


Zb13

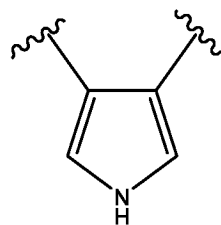
В одном воплощении (Zb) выбран из группы, состоящей из:



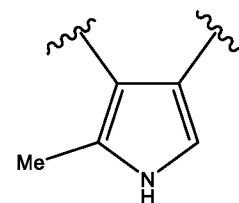
Zb14



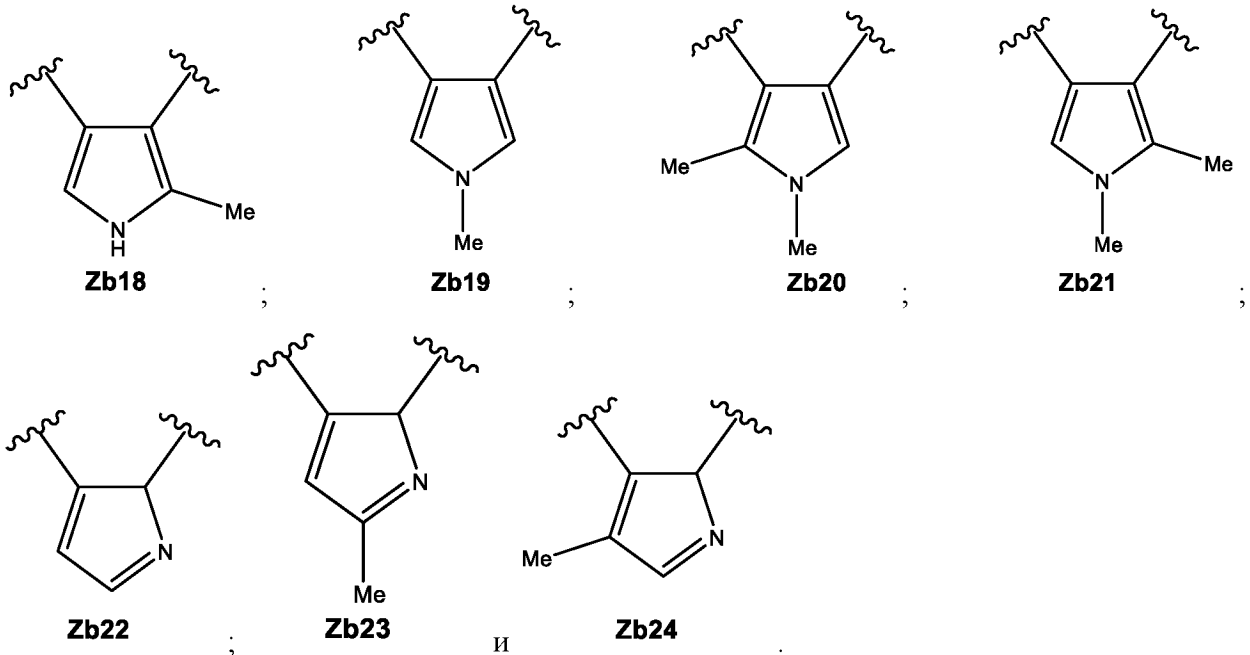
Zb15



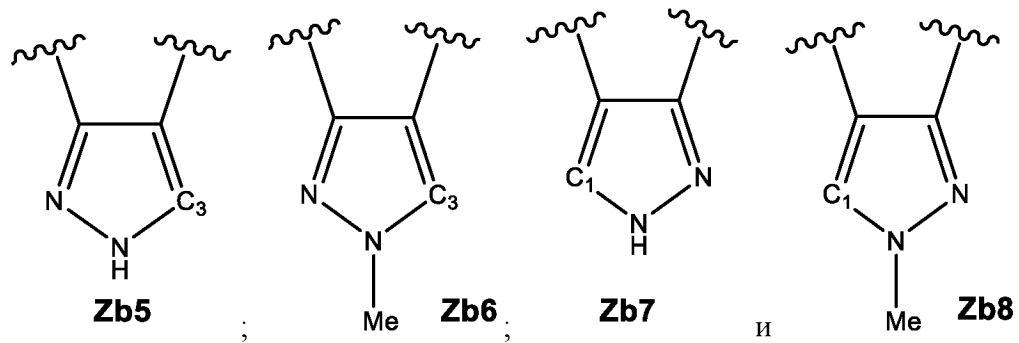
Zb16



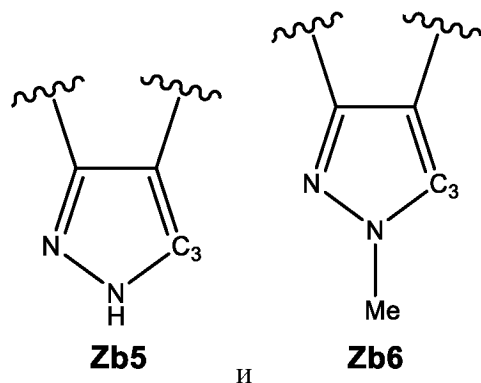
Zb17



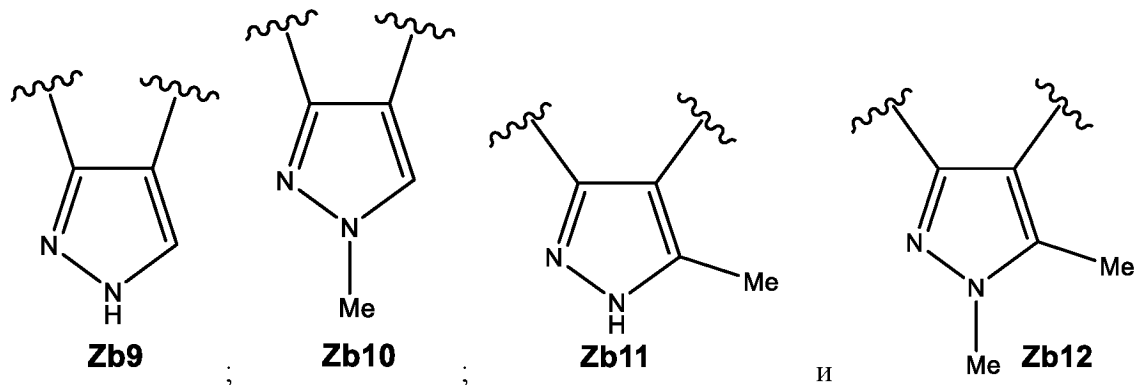
В одном воплощении (Zb) выбран из группы, состоящей из:



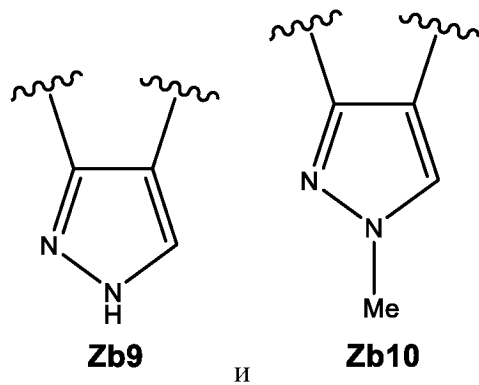
В одном воплощении (Zb) выбран из группы, состоящей из:



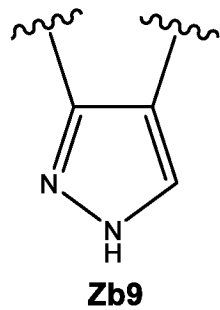
В одном воплощении (Zb) выбран из группы, состоящей из:



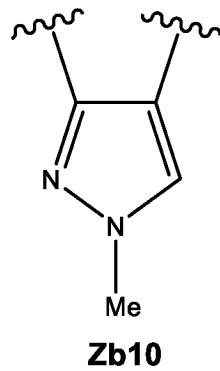
В одном воплощении (Zb) выбран из группы, состоящей из:



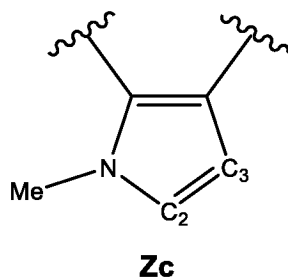
В одном воплощении (Zb) представляет собой:



В одном воплощении (Zb) представляет собой:



В одном воплощении Z представляет собой группу (Zc):



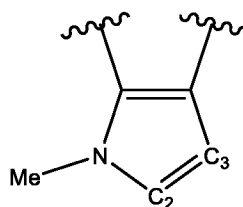
где:

C_2 представляет собой N, CH или C(Me), а C_3 представляет собой CH или C(Me); где в случае, когда один из C_2 или C_3 представляет собой C(Me), другой представляет собой CH. В одном воплощении C_2 представляет собой N. Во втором воплощении C_2 представляет собой CH или C(Me).

В таких воплощениях

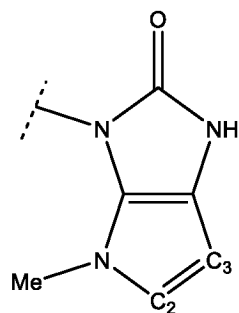


означает положения, по которым Z

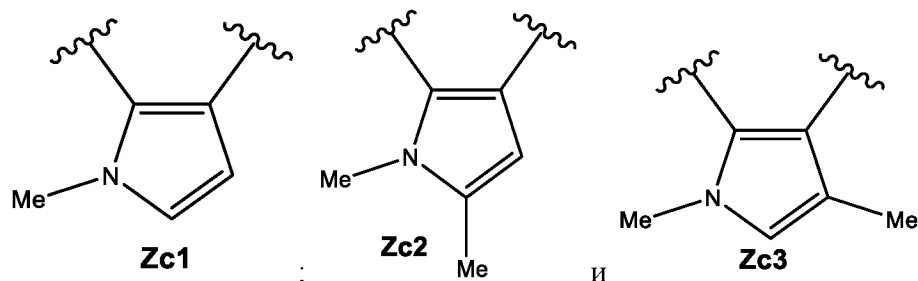


конденсирован с цикломочевинной, поэтому

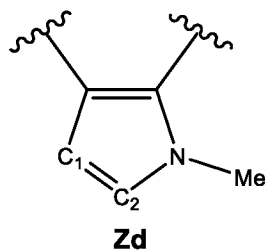
является эквивалентным



В одном воплощении (Zc) выбран из группы, состоящей из:



В одном воплощении Z представляет собой группу (Zd):



где:

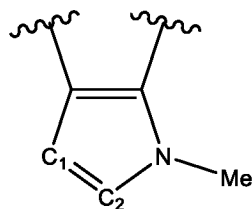
C_1 представляет собой CH или $C(Me)$, а C_2 представляет собой N , CH или $C(Me)$; где в случае, когда один из C_1 или C_2 представляет собой $C(Me)$, другой представляет собой CH . В одном воплощении C_2 представляет собой N . Во втором воплощении C_2 представляет собой CH или $C(Me)$.

В таких воплощениях

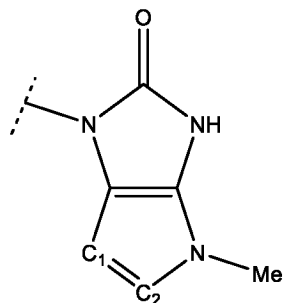


означает положения, по которым Z

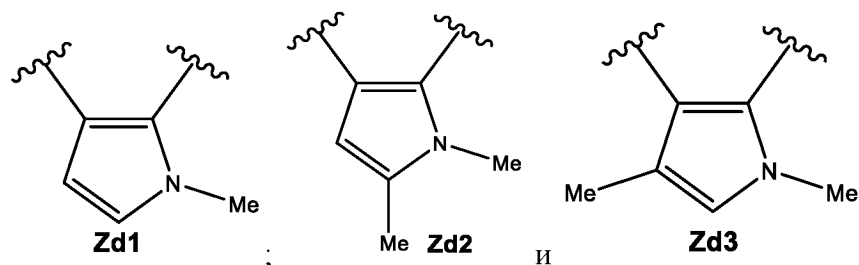
конденсирован с цикломочевинной, где



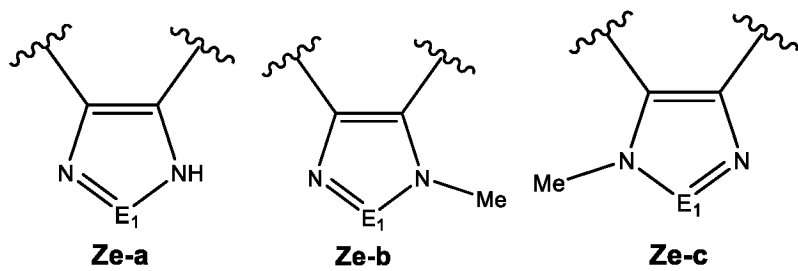
является эквивалентным



В одном воплощении (Zd) выбран из группы, состоящей из:




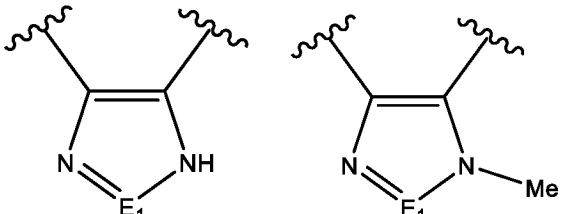
В одном воплощении Z выбран из группы, состоящей из ($Ze-a$), ($Ze-b$) и ($Ze-c$):

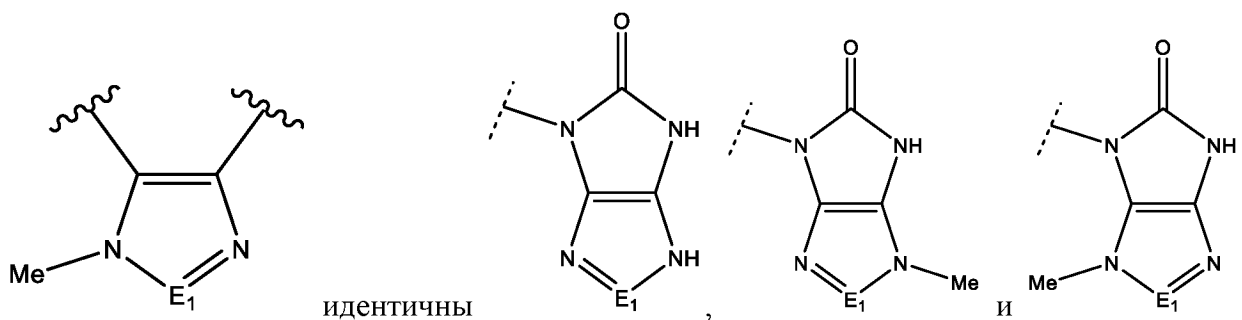


где:

E_1 представляет собой CH или $C(Me)$.

В таких воплощениях  означает положения, по которым Z

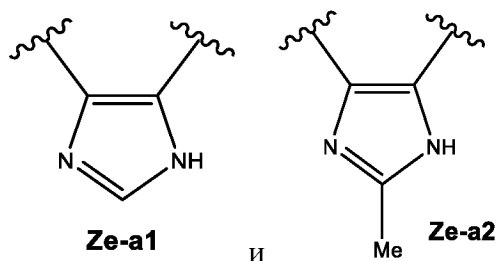
конденсирован с цикломочевинной, поэтому  и



соответственно.

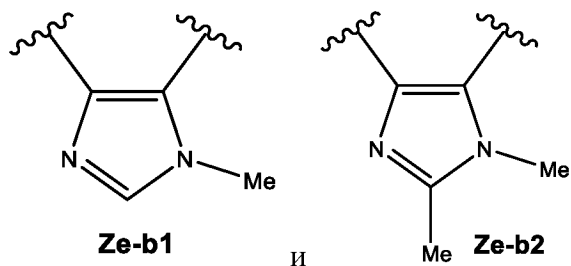
В одном воплощении Z представляет собой группу ($Ze-a$).

В одном воплощении ($Ze-a$) выбран из группы, состоящей из:



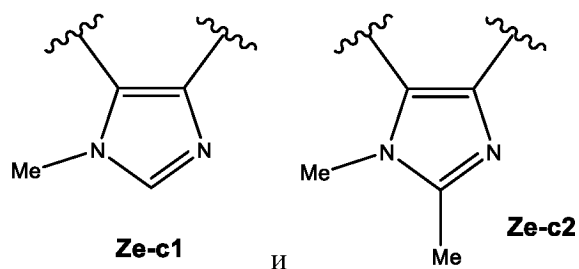
В одном воплощении Z представляет собой группу ($Ze-b$).

В одном воплощении ($Ze-b$) выбран из группы, состоящей из:



В одном воплощении Z представляет собой группу (Ze-c).

В одном воплощении (Ze-c) выбран из группы, состоящей из:



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

3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

7-метил-3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

7-метил-3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-[3-(трифторметокси)фенокси]пиразин-2-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

3-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]-пиридин-2-она;

3-(2-{2Н-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси} пиримидин-5-ил)-1Н,2Н,3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

4-[[5-(2-оксо-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-2-пиридил]окси]-2-(трифторметокси)бензонитрила;

7-метил-3-(2-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

3-[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

2-метил-6-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-4Н-имидазо[4,5-*c*]пиразол-5-она;

2-метил-6-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-4Н-имидазо[4,5-*c*]пиразол-5-она;

6-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-4Н-имидазо[4,5-*c*]пиразол-5-она;

2-метил-6-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)-4Н-имидазо[4,5-*c*]пиразол-5-она;

2-метил-6-(2-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиримидин-5-ил)-4Н-имидазо[4,5-*c*]пиразол-5-она;

3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-она;

2-метил-9-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;

2-метил-9-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;

2-метил-9-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-7Н-пурин-8-она;

2-метил-9-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;

9-[6-(3-метоксифенокси)-3-пиридил]-2-метил-7Н-пурин-8-она;

9-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;

9-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-7Н-пурин-8-она;
3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

3-[2-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

6-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-2,4-дигидроимидазо[4,5-*c*]пиразол-5-она;

3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-*c*]пиридин-2-она;

1-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

5-метил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она;

6-метил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-она и

3-[2-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо-[4,5-*b*]пиридин-2-она.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой 2-метил-9-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-он.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой 3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой 3-(2-{2Н-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси})пиримидин-5-ил)-1Н,2Н,3Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он.

В одном воплощении предложено соединение формулы (I), которое представляет собой 3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-он.

Такие соединения могут быть представлены в виде их соли, и/или сольвата, и/или их производного, например их соли и/или сольвата. Такие соединения также могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемых соли, и/или их сольвата, и/или их производного, например фармацевтически приемлемых соли и/или их сольвата, в частности фармацевтически приемлемой соли. Предпочтительно, такие соединения не представлены в виде соли.

Использованный здесь термин «5-членный гетероарил» относится к 5-членному ароматическому кольцу, включающему по меньшей мере один гетероатом, например азот. Примеры 5-членного гетероарила включают пиррол (один атом азота), имидазол или пиразол (два атома азота) или триазол (три атома азота).

Использованный здесь термин «6-членный гетероарил» относится к 6-членному ароматическому кольцу, включающему по меньшей мере один гетероатом, например азот. Примеры 6-членного гетероарила включают пиридин (один атом азота) или пиридазин, пиримидин или пиразин (два атома азота).

Использованный здесь термин «галоген» относится к атому фтора, хлора, брома или йода. Конкретными примерами галогена являются фтор и хлор, особенно фтор.

Когда соединение содержит C₁₋₄алкильную группу, либо отдельно, либо в составе большей группы, например C₁₋₄алкокси, данная алкильная группа может быть неразветвленной, разветвленной, циклической или их комбинацией. Примерами C₁₋₄алкила являются метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и циклобутил. Ссылка на «пропил» включает *n*-пропил, изопропил и циклопропил, а ссылка на «бутил» включает *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил и циклобутил. Конкретную группу примеров C₁₋₄алкильных групп составляют метил, этил, *n*-пропил, изопропил, циклопропил, *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил и *трет*-бутил. Примеры C₁₋₄алкокси включают метокси, этокси, пропокси (который включает *n*-пропокси, изопропокси и циклопропокси) и бутокси.

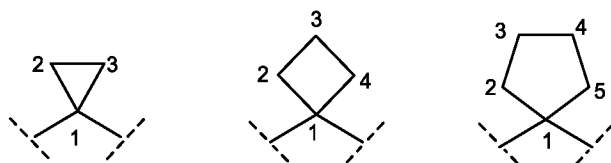
Термин «C₁₋₄алкокси» также распространяется на воплощения, в которых атом кислорода расположен внутри алкильной цепи, например -CH₂CH₂OCH₃ или -CH₂OCH₃. Таким образом, в одном воплощении алкокси связан через атом углерода с остальной частью молекулы. В другом воплощении алкокси связан через атом кислорода с остальной частью молекулы, например -OC₁₋₄алкил.

Использованный здесь термин «галогенC₁₋₄алкил» включает неразветвленные разветвленные или циклические алкильные группы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода,

замещенные одним или более чем одним атомом галогена, например фторметил, дифторметил и трифторметил. Конкретная группа примеров галоген C_{1-4} алкила включает метильные и этильные группы, замещенные одним-тремя атомами галогена, в частности одним-тремя атомами фтора, например трифторметил или 2,2,2-трифторэтил.

Использованный здесь термин «галоген C_{1-4} алкокси» включает неразветвленные разветвленные или циклические алкоксигруппы, содержащие от 1 до 4 атомов углерода, замещенные одним или более чем одним атомом галогена, например фторметокси, дифторметокси и трифторметокси. Конкретная группа примеров галоген C_{1-4} алкокси включает метокси- и этоксигруппы, замещенные одним-тремя атомами галогена, в частности одним-тремя атомами фтора.

Использованный здесь термин « C_{3-5} спирокарбоциклил» означает циклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 5 атомов углерода, например, циклопропильную, циклобутильную или циклопентильную группу, где циклическая кольцевая система присоединена к вторичному углероду через спироцентр, так что вторичный углерод является одним из этих 3-5 атомов углерода в циклическом кольце, как показано ниже:



C_3 спирокарбоциклил C_4 спирокарбоциклил C_5 спирокарбоциклил

Следует понимать, что для использования в медицине соли соединений формулы (I) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли будут очевидны специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, описанные *Verge et al.* Такие фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная, бромистоводородная, серная, азотная или фосфорная кислота, и органическими кислотами, такими как янтарная, малеиновая, уксусная, фумаровая, лимонная, винная, бензойная, *para*-толуолсульфоновая, метансульфоновая или нафталинсульфоновая кислота. Соли, не являющиеся фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы (I), и они включены в объем данного изобретения. Например, в одном воплощении предложено соединение формулы (I) или его соль.

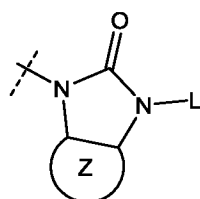
Некоторые соединения формулы (I) могут образовывать соли присоединения кислоты с одним или более эквивалентами кислоты. Настоящее изобретение включает в своем объеме все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы.

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

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

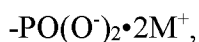
Используемый здесь термин «фармацевтически приемлемое производное» включает любой фармацевтически приемлемый сложный эфир или соль такого сложного эфира соединения формулы (I), которые при введении реципиенту способны обеспечить (прямо или опосредованно) соединение формулы (I) или активный метаболит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

Фармацевтически приемлемое пролекарство может быть образовано функционализацией вторичного атома азота мочевины, например, группой «L», как показано ниже (где R₄ и R₅ являются такими, как описано выше):

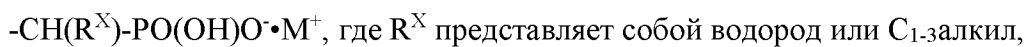


В одном воплощении изобретения соединение формулы (I) функционализовано через вторичный атом азота мочевины группой L, выбранной из:

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



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





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

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

Таким образом, неприродный вариант изотопной формы соединения может содержать один или более искусственных или нераспространенных изотопов, таких как дейтерий (^2H или D), углерод-11 (^{11}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-

15 (^{15}N), кислород-15 (^{15}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фосфор-32 (^{32}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), фтор-18 (^{18}F), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), в одном или более чем одном атоме или может содержать повышенную долю указанных изотопов по сравнению с долей, которая преобладает в природе в одном или более чем одном атоме.

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

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

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

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

Неприродные изотопные вариантные формы обычно могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, описанными здесь, например, способами, аналогичными описанным в прилагаемых Примерах получения природных изотопных форм. Таким образом, неприродные изотопные вариантные формы могут быть получены с использованием подходящих изотопных вариантов (или меченых) реагентов вместо обычных реагентов, используемых в Примерах. Поскольку соединения формулы (I) предназначены для использования в фармацевтических композициях, будет понятно, что каждое из них предпочтительно предложено в по существу чистой форме, например, с чистотой по меньшей мере 60%, более предпочтительно с чистотой по меньшей мере 75% и предпочтительно по меньшей мере 85%, особенно с чистотой по меньшей мере 98% (% указан в расчете на массу). Загрязненные примесями препараты соединений могут быть использованы для получения более чистых форм, используемых в фармацевтических композициях.

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

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

В публикациях международных заявок WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/175215, WO2013/083994, WO2017/098254, WO2017/103604, WO2018/020263, WO2018/109484 и WO2020/079422 предложены способы синтеза промежуточных соединений, которые могут быть использованы в получении соединений по настоящему изобретению.

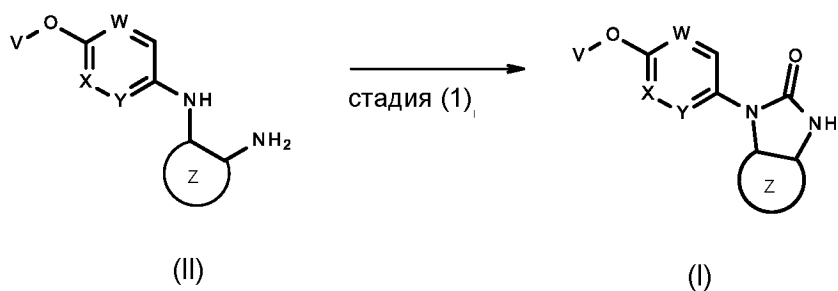
Общие схемы синтеза

На следующих схемах подробно описаны пути синтеза соединений по изобретению и промежуточные соединения в синтезе таких соединений. На следующих схемах

реакционноспособные группы могут быть защищены защитными группами и подвергнуты снятию защиты в соответствии с установленными методиками, хорошо известными специалисту в данной области техники.

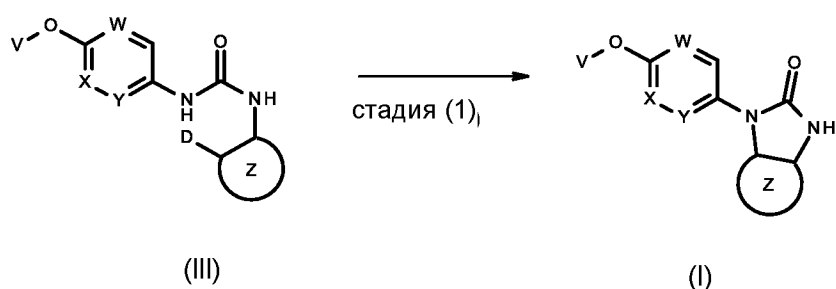
Соединения могут быть получены общими способами, описанными ниже. В следующем описании группы V, W, X, Y и Z имеют значения, определенные выше, если не указано иное.

Схема 1a



Соединения формулы (I) могут быть получены посредством циклизации соединений формулы (II) в подходящем растворителе, например дихлорметане, с агентом карбонилирования, например трифосгеном, предпочтительно растворенном в том же растворителе и добавляемом во второй раз при 0°C в присутствии подходящего основания, например триэтиламина. Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены посредством циклизации соединений формулы (II) при использовании агента карбонилирования, такого как карбонилдиимдазол, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, в присутствии основания, такого как триэтиламин или DIPEA (диизопропилэтиламин).

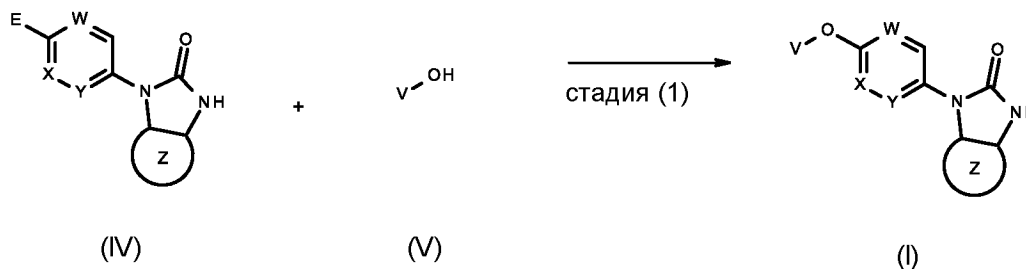
Схема 1b



Соединения формулы (I) могут быть получены посредством осуществления реакций перекрестного сочетания, катализируемого металлами. В этой реакции арилгалогенидное производное формулы (III), где обычно D представляет собой Cl, Br или I, подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как

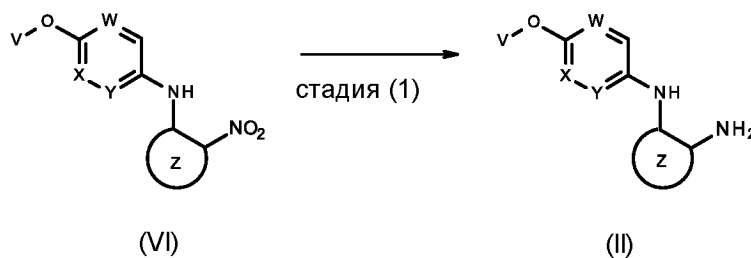
диацетоксипалладий (ацетат палладия(II)), подходящего лиганда, такого как 5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенилфосфан (Xantphos), и подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 1с



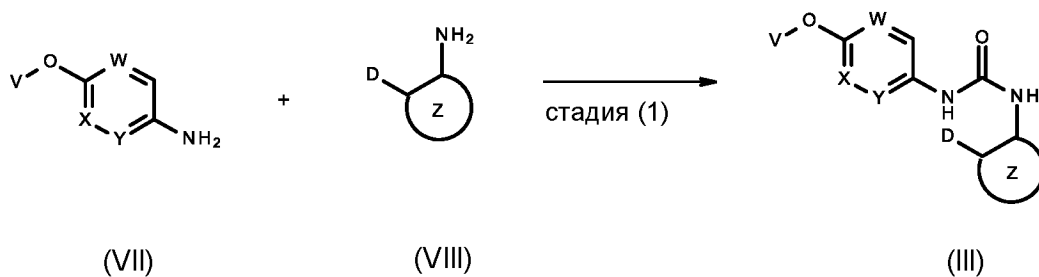
Соединения формулы (I) могут быть получены посредством нуклеофильного ароматического замещения. В этой реакции арилгалогенидное производное формулы (IV), где обычно E представляет собой F или Cl, и фенол формулы (V) подвергают взаимодействию в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, например в N,N-диметилацетамиде, в N,N-диметилформамиде или в диметилсульфоксиде, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 2



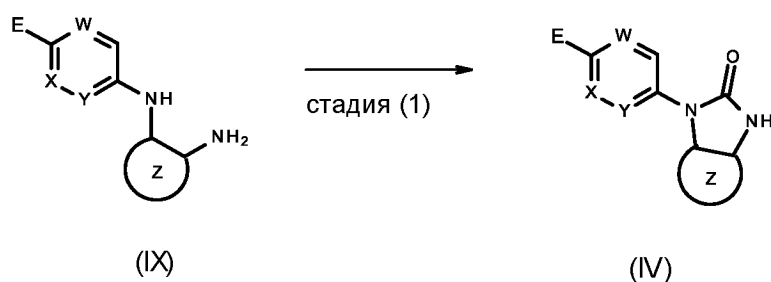
Анилины формулы (II) могут быть получены посредством восстановления нитросоединений формулы (VI). Подходящие реакционные условия для превращения соединения (VI) в соединение (II) представляют собой, например, восстановление в присутствии порошка Fe и хлорида аммония в растворителе, таком как смесь этанол/вода, например при комнатной температуре или при обычном нагревании.

Схема 3



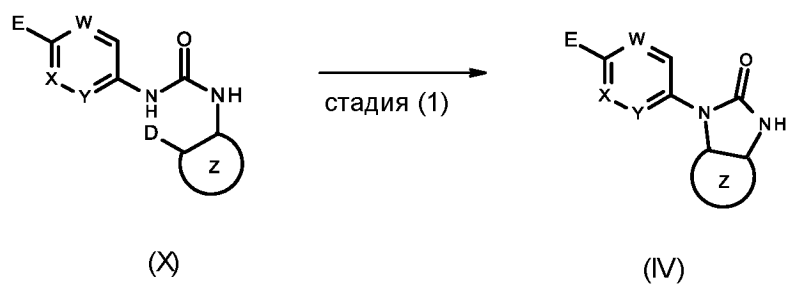
Мочевины формулы (III) могут быть получены посредством взаимодействия анилинов формулы (VII) и анилинов формулы (VIII) в подходящем растворителе, например дихлорметане или этилацетате, с агентом карбонилирования, например трифосгеном, предпочтительно растворенном в том же растворителе, в присутствии подходящего основания, например триэтиламина или диизопропилэтиламина, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Схема 4a



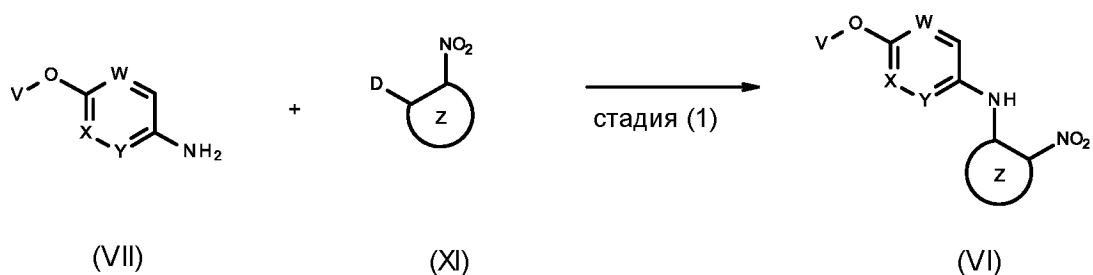
Соединения формулы (IV) могут быть получены посредством циклизации соединений формулы (IX) в подходящем растворителе, например дихлорметане, с агентом карбонилирования, например трифосгеном, предпочтительно растворенном в том же растворителе, и добавляемом во второй раз при 0°C в присутствии подходящего основания, например триэтиламина. Альтернативно, соединения формулы (I) могут быть получены посредством циклизации соединений формулы (II) при использовании агента карбонилирования, такого как карбонилдиимидазол, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, в присутствии основания, такого как триэтиламин или DIPEA.

Схема 4b



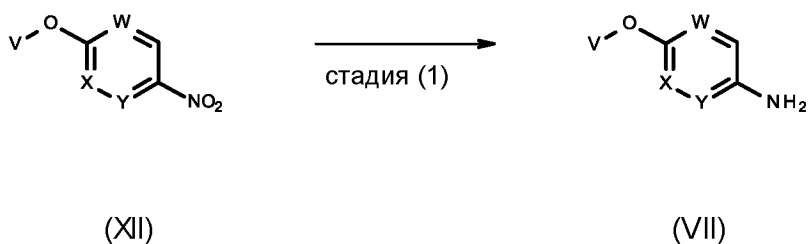
Соединения формулы (IV) могут быть получены посредством осуществления реакций перекрестного сочетания, катализируемого металлами. В этой реакции арилгалогенидное производное формулы (X), где обычно D представляет собой Cl, Br или I, подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как диацетоксипалладий (ацетат палладия(II)), подходящего лиганда, такого как 5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенилфосфан (Xantphos), и подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 5



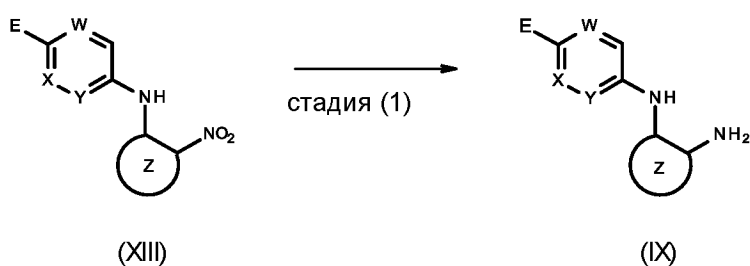
Соединения формулы (VI) могут быть получены посредством осуществления реакций перекрестного сочетания, катализируемого металлами. В этой реакции анилин формулы (VII) и арилгалогенидное производное формулы (XI), где обычно D представляет собой Cl, Br или I, подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как диацетоксипалладий (ацетат палладия(II)), подходящего лиганда, такого как 5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенилфосфан (Xantphos), и подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 6



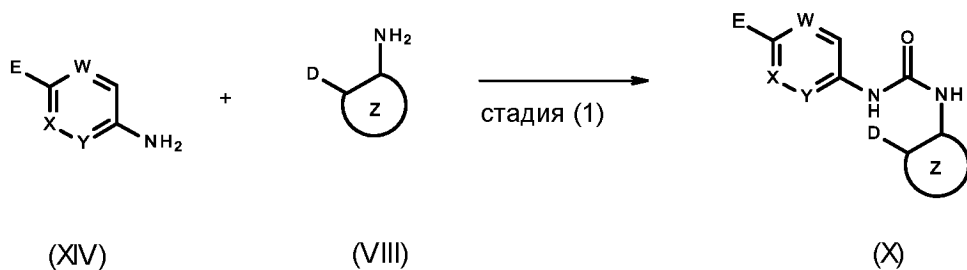
Анилины формулы (VII) могут быть получены посредством восстановления нитросоединений формулы (XII). Подходящие реакционные условия для превращения соединения (XII) в соединение (VII) представляют собой, например, восстановление в присутствии порошка Fe и хлорида аммония в растворителе, таком как смесь этанол/вода, например при комнатной температуре или при обычном нагревании.

Схема 7



Анилины формулы (IX) могут быть получены посредством восстановления нитросоединений формулы (XIII). Подходящие реакционные условия для превращения соединения (XIII) в соединение (IX) представляют собой, например, восстановление в присутствии порошка Fe и хлорида аммония в растворителе, таком как смесь этанол/вода, например при комнатной температуре или при обычном нагревании.

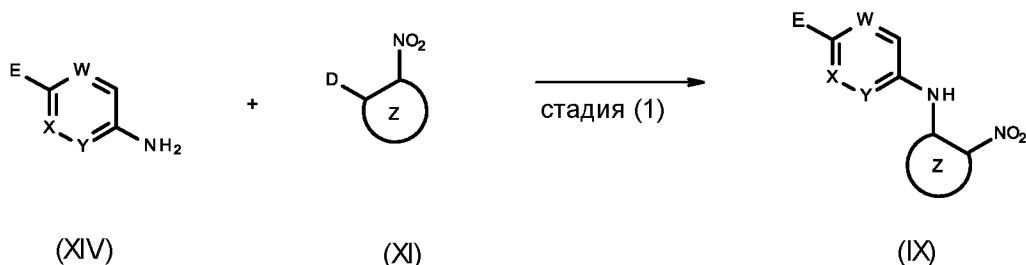
Схема 8



Мочевины формулы (X) могут быть получены посредством взаимодействия анилинов формулы (XIV) и анилинов формулы (VIII) в подходящем растворителе, например дихлорметане или этилацетате, с агентом карбонилирования, например

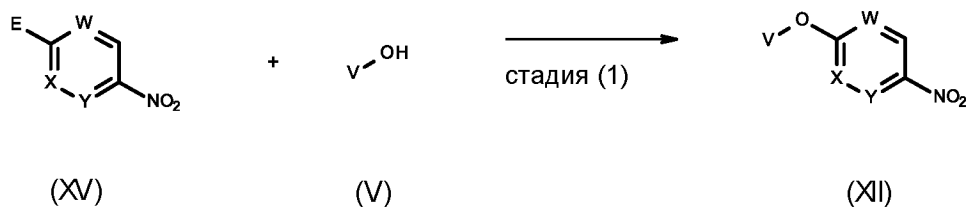
трифосгеном, предпочтительно растворенном в том же растворителе, в присутствии подходящего основания, например триэтиламина или диизопропилэтиламина, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Схема 9

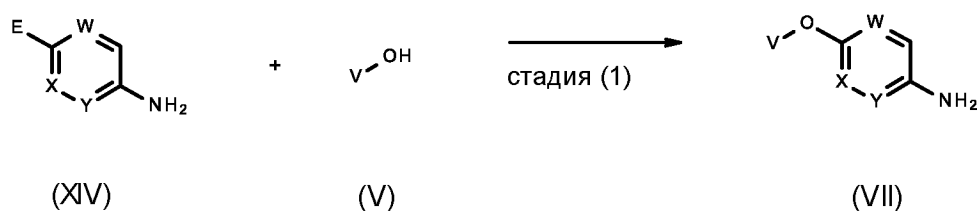


Соединения формулы (IX) могут быть получены посредством осуществления реакций перекрестного сочетания, катализируемого металлами. В этой реакции анилин формулы (XIV) и арилгалогенидное производное формулы (XI), где обычно D представляет собой Cl, Br или I, подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как диацетоксипалладий (ацетат палладия(II)), подходящего лиганда, такого как 5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенилфосфан (Xantphos), и подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в 1,4-диоксане, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 10



Соединения формулы (XII) могут быть получены посредством нуклеофильного ароматического замещения. В этой реакции арилгалогенидное производное формулы (XV), где обычно E представляет собой F или Cl, и фенол формулы (V) подвергают взаимодействию в присутствии подходящего основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, например в N,N-диметилацетамиде, в N,N-диметилформамиде или в диметилсульфоксиде, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 11

Соединения формулы (VII) могут быть получены посредством осуществления реакций перекрестного сочетания, катализируемого металлами. В этой реакции анилин формулы (XIV), где обычно E представляет собой Br или I, и производное фенола формулы (V) подвергают взаимодействию в присутствии металлического катализатора, такого как йодид меди(I), подходящего лиганда, такого как пиридин-2-карбоновая кислота, и подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в N,N-диметилацетамиде, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Альтернативно, соединения формулы (VII) могут быть получены посредством нуклеофильного ароматического замещения. В этой реакции арилгалогенидное производное формулы (XIV), где обычно E представляет собой F или Cl, и фенол формулы (V) подвергают взаимодействию в присутствии подходящего основания, такого как карбонат цезия, в подходящем растворителе, например в диметилсульфоксиде, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Способы по изобретению

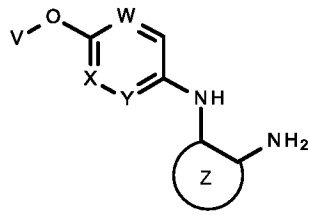
Согласно дополнительным аспектам настоящего изобретения предложены способы получения соединений формулы (I) или их соли, такой как фармацевтически приемлемая соль, и/или сольвата, и/или их производного, а также способы получения промежуточных соединений или их солей в синтезе соединений формулы (I).

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

Промежуточные соединения

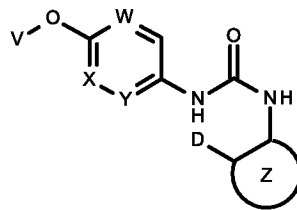
Настоящее изобретение также относится к новым промежуточным соединениям в синтезе соединений формулы (I). Такие новые промежуточные соединения включают соединения формул (II), (III), (IV), (VI), (IX), (X) и (XIII). Таким образом, в одном воплощении, предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из:

- соединения формулы (II):



(II)

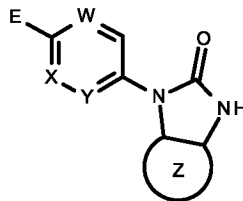
где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I);
- соединения формулы (III):



(III)

где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а
D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I;

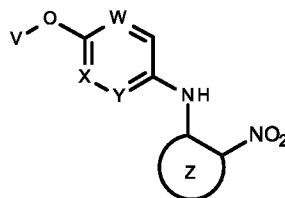
- соединения формулы (IV):



(IV)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E
представляет собой галоген, такой как F или Cl;

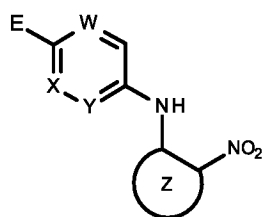
- соединения формулы (VI):



(VI)

где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I);

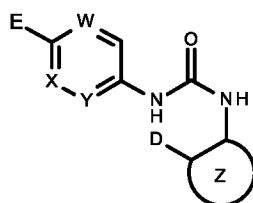
- соединения формулы (IX):



(IX)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

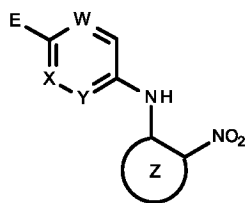
- соединения формулы (X):



(X)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), E представляет собой галоген, такой как F или Cl, а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I; и

- соединения формулы (XIII):



(XIII)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

Согласно настоящему изобретению также предложены соли, такие как фармацевтически приемлемые соли, таких промежуточных соединений.

Модуляция Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4

Соединения формулы (I) по настоящему изобретению представляют собой модуляторы каналов Kv3.1. Соединения формулы (I) также могут быть модуляторами

каналов Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4. Соединения по изобретению могут быть протестированы в анализе Биологического Примера 1 для определения их модулирующих свойств в отношении каналов Kv3.1, и/или Kv3.2, и/или Kv3.3, и/или Kv3.4.

Использованный здесь термин «модулятор» относится к соединению, которое способно вызывать по меньшей мере 10%-ную потенциацию, и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими Kv3.1, и/или человеческими Kv3.2, и/или человеческими Kv3.3, и/или человеческими Kv3.4 каналами, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих.

Термин «Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4» должен означать то же, что и «Kv3.1, и/или Kv3.2, и/или Kv3.3, и/или Kv3.4», и может быть также обозначен как «Kv3.1/Kv3.2/Kv3.3/Kv3.4».

В одном воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.1, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих. Подходящим образом, рЕС₅₀ модулятора находится в диапазоне 4-8 (например 5-7,5).

В одном воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.2, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих. Подходящим образом, рЕС₅₀ модулятора находится в диапазоне 4-8 (например 5-7,5).

В одном воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.3, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих. Подходящим образом, рЕС₅₀ модулятора находится в диапазоне 4-8 (например 5-7,5).

В одном воплощении модулятор способен продуцировать по меньшей мере 10%-ную потенциацию и подходящим образом по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими каналами Kv3.4, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих. Подходящим образом, рЕС₅₀ модулятора находится в диапазоне 4-8 (например 5-7,5).

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

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

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

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

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

В одном воплощении данного изобретения соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли, и/или сольваты, и/или их производные являются селективными в отношении модуляции каналов Kv3.1 по сравнению с модуляцией каналов Kv3.2. Под селективным подразумевают, что соединения демонстрируют, например, по меньшей мере 2-кратную, 5-кратную или 10-кратную активность в отношении каналов Kv3.1 по сравнению с каналами Kv3.2. Активность соединения подходящим образом количественно определяют по его эффективности, на что указывает значение EC_{50} .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Терапевтические способы

Согласно данному изобретению также предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4, например, при заболеваниях и расстройствах, упомянутых здесь ниже.

Согласно данному изобретению предложен способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4, например, заболеваний и расстройств, упомянутых здесь ниже, включающий введение субъекту соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата (например соли), и/или производного.

Согласно данному изобретению также предложено применение соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемых соли и/или сольвата (например соли), и/или производного в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и/или Kv3.4, например, заболеваний и расстройств, упомянутых здесь ниже.

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

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

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

Субъект обычно является субъектом, нуждающимся в лечении или профилактике в соответствии с изобретением. Предпочтительно, субъектом является человек.

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

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

В одном воплощении данного изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах,

шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

В одном воплощении данного изобретения соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или производные могут быть использованы для лечения или профилактики заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из синдрома ломкой X-хромосомы, болезни Ретта и болезни Альцгеймера.

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

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

В конкретном воплощении данного изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или его производные для применения в лечении или профилактике нарушений слуха. Нарушения слуха включают слуховую невропатию, расстройство слуховой обработки информации, потерю слуха, которая включает внезапную потерю слуха, вызванную шумом потерю слуха, вызванную приемом веществ потерю слуха и потерю слуха у взрослых возраста старше 60, старше 65, старше 70 или старше 75 лет (старческая тугоухость), и шум в ушах.

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

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

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

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики эпилепсии (включая локализованные эпилепсии, генерализованные эпилепсии, эпилепсии с генерализованными и локальными припадками и тому подобное, но не ограничиваясь ими), припадков, связанных с синдромом Леннокса-Гасто, припадков как осложнения заболевания или состояния (таких как припадки, ассоциированные с энцефалопатией, фенилкетонурией, ювенильной формой болезни Гоше, прогрессирующей миоклонической эпилепсией Лундборга, инсультом, травмой головы, стрессом, гормональными изменениями, употреблением лекарственных средств или синдромом их отмены, употреблением алкоголя или синдромом его отмены, лишением сна, лихорадкой, инфекцией и тому подобным), эссенциального тремора, синдрома беспокойных ног, парциальных и генерализованных припадков (включая тонические, клонические, тонико-клонические, атонические, миоклонические, малые эпилептические припадки), вторичных генерализованных припадков, височной эпилепсии, абсансных эпилепсий (включая детские, ювенильные, миоклонические, фотосенситивные и паттерн-сенситивные), тяжелых эпилептических энцефалопатий (включая связанные с гипоксией и синдромом Расмуссена), фебрильных судорог, эпилепсии парциальной непрерывной, прогрессирующей миоклонической эпилепсии (включая болезнь Унферрихта-Лундборга и болезнь Лафора), посттравматических припадков/эпилепсии, включая связанные с травмой головы, простых рефлекторных эпилепсий (включая фотосенситивные, соматосенсорные и проприоцептивные, аудиогенные и вестибулярные), метаболических расстройств, часто ассоциированных с эпилепсией, таких как пиридоксин-зависимая эпилепсия, синдром курчавых волос при болезни Менкеса, болезнь Краббе, эпилепсия вследствие злоупотребления алкоголем и наркотиками (например кокаином), пороков развития коры, ассоциированных с эпилепсией (например, синдром двойной коры головного мозга или субкортикальная лентовидная гетеротопия), хромосомных аномалий, ассоциированных с припадками или эпилепсией, таких как частичная моносомия (15Q)/синдром Ангельмана).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств, связанных с приемом психоактивных веществ, включая расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ, такие как зависимость от психоактивных веществ, пристрастие к психоактивным веществам и злоупотребление психоактивными веществами; вызванные приемом психоактивных веществ расстройства, такие как интоксикация психоактивными веществами, синдром отмены психоактивных веществ, вызванный приемом психоактивных веществ делирий, вызванная приемом психоактивных веществ персистирующая деменция, вызванное приемом психоактивных веществ персистирующее амнестическое расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ психотическое расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ расстройство настроения, вызванное приемом психоактивных веществ тревожное расстройство, вызванная приемом психоактивных веществ сексуальная дисфункция, вызванное приемом психоактивных веществ расстройство сна и галлюциногенное персистирующее расстройство восприятия (вспышки прошлого); расстройства, связанные с приемом алкоголя, такие как алкогольная зависимость (303.90), злоупотребление алкоголем (305.00), алкогольная интоксикация (303.00), синдром отмены алкоголя (291.81), алкогольный интоксикационный делирий, делирий отмены алкоголя, вызванная алкоголем персистирующая деменция, вызванное алкоголем персистирующее амнестическое расстройство, вызванное алкоголем психотическое расстройство, вызванное алкоголем расстройство настроения, вызванное алкоголем тревожное расстройство, вызванная алкоголем сексуальная дисфункция, вызванное алкоголем расстройство сна и вызванное алкоголем родственное расстройство неуточненное (291.9); расстройства, связанные с приемом амфетамина (или амфетаминоподобных веществ), такие как зависимость от амфетамина (304.40), злоупотребление амфетаминном (305.70), интоксикация амфетаминном (292.89), синдром отмены амфетамина (292.0), амфетаминный интоксикационный делирий, вызванное амфетаминном психотическое расстройство, вызванное амфетаминном расстройство настроения, вызванное амфетаминном тревожное расстройство, вызванная амфетаминном сексуальная дисфункция, вызванное амфетаминном расстройство сна и вызванное амфетаминном родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с приемом кофеина, такие как интоксикация кофеинном (305.90), вызванное кофеинном тревожное расстройство, вызванное кофеинном расстройство сна и вызванное кофеинном родственное расстройство неуточненное (292.9); расстройства, связанные с

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

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики тревожных расстройств, включая паническую атаку; паническое расстройство, включая паническое расстройство без агорафобии (300.01) и паническое расстройство с агорафобией (300.21); агорафобию; агорафобию без панического расстройства в анамнезе (300.22), специфическую фобию (300.29, ранее называемая простой фобией, включая подтипы: фобия животных, фобия естественных явлений

окружающего мира, фобия вида крови/инъекций/травм, фобия определенной ситуации и другие типы), социальную фобию (социальное тревожное расстройство, 300.23), обсессивно-компульсивное расстройство (300.3), посттравматическое стрессовое расстройство (309.81), острое стрессовое расстройство (308.3), генерализованное тревожное расстройство (300.02), тревожное расстройство, вызванное общим заболеванием (293.84), тревожное расстройство, вызванное приемом психоактивных веществ, тревожное расстройство, вызванное разлукой (309.21), нарушения адаптации с тревогой (309.24) и тревожное расстройство неуточненное (300.00).

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики гиперacusии и нарушений слухового восприятия, включая синдром ломкой X-хромосомы и аутизм.

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств контроля над импульсами, включая: интермиттирующие эксплозивное расстройство (312.34), клептоманию (312.32), патологическую склонность к

азартным играм (312.31), пироманию (312.33), трихотилломанию (312.39), расстройство контроля над импульсами неуточненное (312.3), расстройства пищевого поведения, непреодолимое влечение к покупкам, компульсивное сексуальное поведение и патологическое накопительство.

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики расстройств личности, включая подтипы: параноидальное расстройство личности (301.0), шизоидное расстройство личности (301.20), шизотипическое расстройство личности (301.22), антисоциальное расстройство личности (301.7), пограничное расстройство личности (301.83), истерическое расстройство личности (301.50), нарциссическое расстройство личности (301,81), расстройство типа избегающей личности (301.82), расстройство типа зависимой личности (301.6), обсессивно-компульсивное расстройство личности (301.4) и расстройство личности неуточненное (301.9).

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты (например соли) и/или их производные могут быть использованы для лечения или профилактики синдрома дефицита внимания и гиперактивности, включая подтипы:

синдром дефицита внимания и гиперактивности по комбинированному типу (314.01), синдром дефицита внимания и гиперактивности с преобладанием дефицита внимания (314.00), синдром дефицита внимания и гиперактивности по гиперактивно-импульсивному типу (314.01) и синдром дефицита внимания и гиперактивности неуточненный (314.9); гиперкинетическое расстройство; расстройства социального поведения, такие как расстройство поведения, включая подтипы, такие как с началом в детском возрасте (321.81), с началом в подростковом возрасте (312.82) и без уточнения момента появления (312.89), вызывающее оппозиционное расстройство (313.81) и расстройство социального поведения неуточненное; и тики, такие как синдром де ла Туретта (307.23).

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

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

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

психотические состояния, ассоциированные с нарушением познавательной способности, например болезнь Альцгеймера.

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

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

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

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

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

которые составляют часть изобретения, включают аппендицит, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника и опоясывающий лишай.

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

Подходящим образом, конкретные болевые показания, которые могут быть опосредованы модулятором каналов Kv3.1, и/или Kv3.2, и/или Kv3.3, и/или Kv3.4, представляют собой невропатическую боль и/или воспалительную боль.

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

Поскольку индивидуальные реакции на лекарственные средства могут различаться, не у всех людей может наблюдаться уменьшение боли по сравнению с исходной оценкой. Следовательно, подходящим образом, снижение наблюдается по меньшей мере у 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или у всех исследуемых индивидов.

Таким образом, в одном воплощении изобретения уменьшение боли по меньшей мере на 10%, 20%, 30%, 40% или 50% от исходной оценки наблюдается при введении субъекту соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата и/или производного.

Введение может быть осуществлено до ожидаемого возникновения боли или после возникновения боли. В случаях, когда ожидается, что развитие заболевания или расстройства может привести к усилению боли, испытываемой субъектом, может быть введено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное. В случаях, когда субъект уже испытывает боль, соединение формулы (I) или

его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное могут быть введены субъекту.

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

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

Следовательно, в одном воплощении изобретения чувствительность к боли (такой как невропатическая боль или воспалительная боль) устраняется более чем на 20%, более чем на 30%, более чем на 40%, более чем на 50%, более чем на 60%, более чем на 70%, более чем на 80% или более чем на 90% при введении соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата и/или производного. Подходящим образом, чувствительность к боли устраняется более чем на 80% или более чем на 90%.

Субъекты могут испытывать дополнительные преимущества, такие как одно или более чем одно из улучшенных функции, настроения, сна, качества жизни, сокращенного времени отдыха от работы.

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

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

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

В некоторых воплощениях боль представляет собой хроническую боль.

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

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

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

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

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

Важные симптомы острой потери слуха включают:

1) сдвиг слухового порога, то есть увеличение минимального уровня звука чистого тона, который можно услышать без присутствия других звуков;

2) шум в ушах; и

3) ухудшение центральной слуховой обработки, например нарушение слуховой временной обработки и/или понимания речи.

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

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

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

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

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

несколько раз во время события, которое, как ожидается, вызовет острую потерю слуха из-за шума.

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

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

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

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

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

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное может быть введено в течение периода вплоть до 7 суток (например до 1 суток,

до 2 суток, до 3 суток, до 4 суток, до 5 суток, до 6 суток или до 7 суток) в течение 1-2 недель (например 7-8 суток, 7-9 суток, 7-10 суток, 7-11 суток, 7-12 суток, 7-13 суток или 7-14 суток), в течение 2-4 недель (например 2-3 недель или 2-4 недель) или в течение 1-2 месяцев (например 4-6 недель или 4-8 недель).

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

В одном воплощении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное для применения в предотвращении или уменьшении развития постоянного сдвига слухового порога, где постоянный сдвиг слухового порога снижен на по меньшей мере 10 дБ, например по меньшей мере 15 дБ, по меньшей мере 20 дБ, по меньшей мере 30 дБ, по меньшей мере 40 дБ или полностью.

Фармацевтические композиции

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

В одном воплощении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное, для применения в лечении или предупреждении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия

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

В дополнительном воплощении предложен способ профилактики или лечения заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперacusии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль и/или сольват (например соль) и/или производное.

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

Соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли и/или сольваты и/или их производные могут быть введены посредством любого удобного способа, например путем перорального, парентерального, трансбуккального, сублингвального, интраназального, ректального или трансдермального введения, и фармацевтические

композиции соответственно адаптированы. Другие возможные пути введения включают интратимпанальный и интракохлеарный.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

более одного раза в сутки, например два или три раза в сутки. Такая терапия может продолжаться в течение нескольких недель или месяцев.

Доза, вводимая субъекту, обычно представляет собой безопасную и эффективную дозу, то есть количество, представляющее приемлемый баланс между желаемыми преимуществами и нежелательными побочными эффектами. Термин «безопасное и эффективное количество» предназначен включать количество соединения, которое эффективно для достижения требуемого эффекта в лечении и/или профилактике болезненного состояния. Требуемый эффект обычно является клинически значимым и/или измеряемым, например, в контексте (а) предупреждения возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но оно у него еще не диагностировано; (б) ингибирования болезненного состояния, то есть замедления или остановки его развития; и/или (в) облегчения болезненного состояния, то есть вызывания ремиссии болезненного состояния или уменьшения связанных с ним симптомов. Безопасное и эффективное количество может быть таким, которое достаточно для достижения требуемого эффекта либо при введении соединения в виде монотерапии, либо альтернативно при его введении в комбинации с одним или более чем одним дополнительным АФИ (активный фармацевтический ингредиент), который либо является дополнительным соединением для применения по изобретению, либо отличается от соединений для применения по изобретению.

Во избежание неоднозначного толкования «безопасное и эффективное количество», как указано в настоящем документе, может быть достигнуто с помощью любого подходящего режима дозирования, включая примеры режимов дозирования, описанные здесь в других разделах, но не ограничиваясь ими. Соответственно, ссылки в настоящем документе на введение безопасного и эффективного количества соединения, например посредством конкретного пути введения, включают достижение безопасного и эффективного количества с помощью одной дозы или посредством множества доз, например вводимых посредством указанного пути. Например, пероральное введение безопасного и эффективного количества включает как пероральное введение одной дозы, так и пероральное введение любых многократных доз, при условии, что при пероральном введении таким образом безопасное и эффективное количество будет достигнуто.

В дополнительном аспекте данного изобретения предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное (например комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его

фармацевтически приемлемое производное) вместе с дополнительным фармацевтически приемлемым активным ингредиентом или ингредиентами.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Человек может быть взрослым, например, в возрасте от 18 до 65 лет. Альтернативно, человек может быть в возрасте 66 лет или старше. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соль, сольват и/или производное могут быть введены человеку в возрасте до 18 лет, например в возрасте от 4 до 17 лет. Введение человеку в возрасте до 18 лет может иметь особое значение в контексте прогрессирующей миоклонической эпилепсии и синдрома ломкой X-хромосомы.

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

Экспериментальный раздел

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

Аналитическое оборудование

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

ВЭЖХ/масс-спектры (ВЭЖХ-МС (высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) регистрировали на масс-спектрометре Agilent 1100 Series LC/MSD,

соединенном с прибором HPLC Agilent 1100 Series, работающем в режиме положительной ионизации электрораспылением и в условиях кислотного градиента.

Контроль качества (3-минутный метод): ЖХ/МС-ЭР+ в кислых условиях проводили на колонке Zorbax SB C18 (1,8 мкм, 3×50 мм). Подвижная фаза: А: (H₂O плюс 0,05% TFA по объему)/В: (CH₃CN плюс 0,05% TFA по объему). Градиент: t = 0 мин 0% (В), от 0 до 95% (В) за 2,5 мин, 95% (В) за 0,2 мин, от 95 до 100% (В) за 0,2 мин, 100% (В) в течение 0,4 мин, от 100% до 0% (В) за 0,1 мин. Время окончания 4 мин. Т колонки равна 60°C. Скорость потока: 1,5 мл/мин. Диапазон масс ЭР+: (100-1000 а.е.м., F=60). Длины волн УФ-детектирования: DAD 1A = 220,8, DAD 1B = 254,8. Использование этой методики обозначено «QC_3_MIN» в аналитических характеристиках описанных соединений.

Следует понимать, что время удерживания, наблюдаемое в процессе хроматографии, может варьировать от препарата к препарату из-за таких факторов, как срок службы колонки.

Хиральный контроль: ЖХ/МС-ЭР+ в кислых условиях проводили на CHIRALCEL® OD-H (250×4,6 мм, 5 мкм). Подвижная фаза: А: (H₂O плюс 0,05% TFA по объему)/В: (CH₃CN плюс 0,05% TFA по объему). Градиент: t = 0-6 мин 35% (В), t = 6-40 мин от 35% до 50% (В), t = 40-45 мин от 50% до 70% (В), t = 45-50 мин от 70% до 35% (В), t = 50-55 мин 35% (В). Время окончания 60 мин. Т колонки равна 40°C. Скорость потока: 1,0 мл/мин. Длины волн УФ-детектирования: DAD 1A = 220,8, DAD 1B = 254,8.

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

Данные экспериментов спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (2D ЯМР NOESY) собирали при времени смешивания 500 мс с использованием спектральной ширины 3355 Гц как для f1, так и для f2. Всего было собрано 256 приращений, обработанных до 1К с использованием линейного прогнозирования, по 8 сканирований в каждом. Данные обрабатывали со сдвигом синусоидального колокола в обоих измерениях

и с $l_b=0,3$ Гц по f_1 . В ряде препаратов очистку проводили с использованием автоматической флэш-хроматографии Biotage (SP1 и SP4) или систем Flash Master Personal.

Флэш-хроматографии выполняли на силикагеле 230-400 меш (предоставлен Merck AG Darmstadt, Германия) или на силикагеле 300-400 меш (предоставлен Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), предварительно упакованных картриджах Varian Mega Be-Si., предварительно упакованных картриджах с диоксидом кремния Biotage (например картридже Biotage SNAP), предварительно упакованных картриджах с диоксидом кремния Modus.

Сокращения

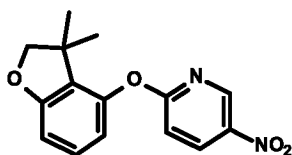
ACN	ацетонитрил
водн.	водный
Boc	<i>tert</i> -бутилоксикарбонил
DCM	дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
EtOAc	этилацетат
г	грамм(ы)
ч	час(ы)
HATU	гексафторфосфат (O-7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония)
HCl	хлороводород
ЖХ/МС	жидкостная хроматография-масс-спектрометрия
Me	метил
мг	миллиграмм(ы)
мин	минута(ы)
мл	миллилитр(ы)
ммоль	миллимоль
m/z	отношение массы к заряду
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
MTBE	метил- <i>tert</i> -бутиловый эфир
к.т.	комнатная температура
T	температура
ТЗР	пропилфосфоновый ангидрид

ТВТУ	тетрафторборат бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
об.	объем
масс.	масса

Экспериментальные методики

Промежуточное соединение 1

2-[(3,3-Диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридин

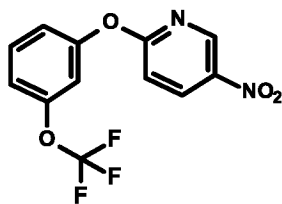


Смесь 2-хлор-5-нитропиридина (60 мг; 0,38 ммоль), 3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ола (промежуточное соединение 50 WO2012/076877; 8 мг; 0,42 ммоль) и карбоната дикалия (карбонат калия) (79 мг; 0,58 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (1,5 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), разделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения 2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридина (105 мг) в виде неочищенного коричневого полутвердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,54 мин; m/z 287 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2

5-Нитро-2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиридин

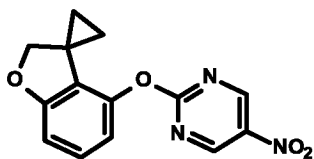


Промежуточное соединение 2 получали с использованием методики, ранее описанной для Промежуточного соединения 1, с заменой 3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ола (промежуточное соединение 50 WO2012/076877) на 3-(трифторметокси)фенол.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,54 мин; m/z 301 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 3

5-Нитро-2-{2Н-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}пиримидин

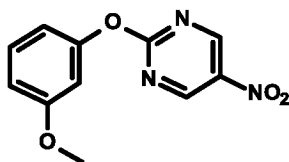


В раствор 2-хлор-5-нитропириимидина (250 мг; 1,57 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл) добавляли 2Н-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ол (промежуточное соединение 85, WO2012/076877; 280 мг; 1,73 ммоль) и карбонат калия (325 мг; 2,36 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Реакционную массу разбавляли этилацетатом (20 мл) и промывали рассолом (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения 5-нитро-2-{2Н-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}пириимидина (430 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,27 мин; m/z 286 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 4

5-Нитро-2-[3-(метокси)фенокси]пириимидин

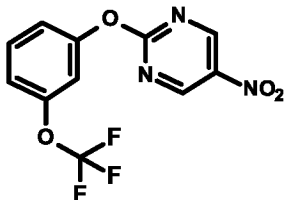


Промежуточное соединение 4 получали с использованием методики, ранее описанной для Промежуточного соединения 3, с заменой 2Н-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола (промежуточное соединение 85, WO2012/076877) на 3-метоксифенол.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,16 мин; m/z 248 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5

5-Нитро-2-[3-(трифторметокси)фенокси]пириимидин



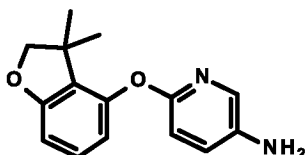
Смесь 3-(трифторметокси)фенола (2,4562 г; 13,791 ммоль), 2-хлор-5-нитропириимидина (2 г; 12,537 ммоль) и карбоната дикалия (карбонат калия) (2,5991 г; 18,805 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь разбавляли этилацетатом (40 мл) и промывали рассолом (40 мл). Фазы

разделяли и органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением 5-нитро-2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидина (3,1 г), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,71 мин; m/z 302 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 6

6-[(3,3-Диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиридин-3-амин

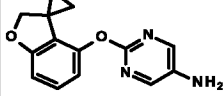
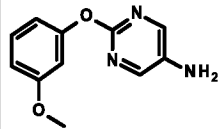
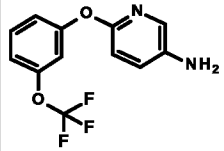
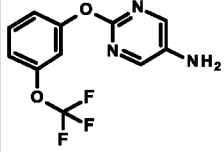


В суспензию 2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридина (Промежуточное соединение 1; 105 мг; 0,37 ммоль) в смеси этанол (1,6 мл)/вода (0,4 мл) добавляли железо (82 мг; 1,47 ммоль) и хлорид аммония (79 мг; 1,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и промывали рассолом (20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя SFAR 5 г в качестве колонки и смесь циклогексан/этилацетат от 80:20 до 30:70 в качестве элюента, с получением 6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиридин-3-амин (60 мг) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 1,95 мин; m/z 257[M+H]⁺.

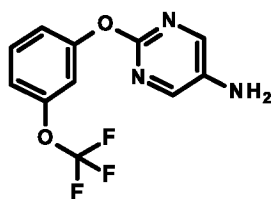
Промежуточное соединение 6 также может быть получено, как описано в WO2012076877 для промежуточного соединения 59.

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридина (Промежуточное соединение 1) на соответствующее нитропроизводное. Взаимодействия, указанные в таблице, проводили при комнатной температуре (к.т.), причем время взаимодействия варьировали от 16 до 24 часов. Условия для каждого случая указаны в таблице. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния при использовании смеси циклогексан/EtOAc или DCM/метанол в качестве элюента или картридж C-18 при использовании смеси вода/ацетонитрил в качестве элюента).

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Нитропроизводное	T(°C)/ч	ЖХ-МС
7		2-{2H-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-окси}пиримидин-5-амин	5-нитро-2-{2H-спиро-[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}-пиримидин (промежуточное соединение 3)	к.т. в течение 24 ч	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,93 мин; m/z 256 [M+H] ⁺
8		2-(3-метоксифенокси)-пиримидин-5-амин	2-(3-метоксифенокси)-5-нитропиримидин (промежуточное соединение 4)	к.т. в течение 18 ч	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,73 мин; m/z 218 [M+H] ⁺
9		6-[3-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-амин	5-нитро-2-[3-(трифторметокси)-фенокси]пиридин (промежуточное соединение 2)	к.т. в течение 24 ч	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,13 мин; m/z 271 M+H] ⁺
10		6-[3-(трифторметокси)-фенокси]-пиримидин-3-амин	5-нитро-2-[3-(трифторметокси)-фенокси]-пиримидин (промежуточное соединение 5)	к.т. в течение 16 ч	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,13 мин; m/z 272 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 10 (альтернативный путь получения)

6-[3-(Трифторметокси)фенокси]пиримидин-3-амин

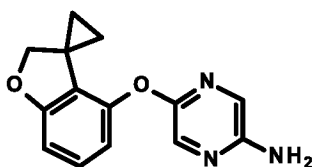


Смесь 2-хлор-5-аминопиримидина (48 мг; 0,3705 ммоль), 3-(трифторметокси)-фенола (103,42 мг; 0,5807 ммоль) (0,075 мл), карбоната цезия (250 мг; 0,7673 ммоль) и диметилсульфоксида (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 16 часов. Реакционную смесь распределяли между насыщенным водным NaHCO₃ (30 мл) и этилацетатом (50 мл). Органический слой отделяли, промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании MODUS 12g в качестве колонки и смеси циклогексан:этилацетат (0-100%) в качестве элюента. Соответствующие фракции объединяли и упаривали досуха. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии при использовании колонки SNAP C-18 12g, элюируя водой и ацетонитрилом от 95:5 до 5:95. Соответствующие фракции объединяли и упаривали досуха с получением 2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-амина (26 мг) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,13 мин; m/z 272 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 11

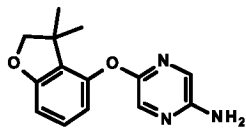
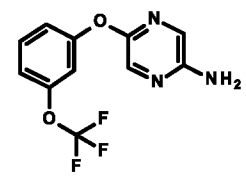
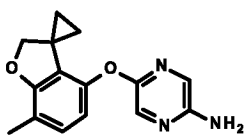
5-Спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-амин



5-Бромопиразин-2-амин (600 мг; 3,45 ммоль), спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ол (промежуточное соединение 85, WO2012076877; 559 мг; 3,45 ммоль), карбонат цезия (2,25 г; 6,90 ммоль), йодид меди(I) (131 мг; 0,69 ммоль) и пиридин-2-карбоновую кислоту (254 мг; 2,07 ммоль) смешивали в N,N-диметилацетамиде (7 мл). Реакционную смесь разделяли между двумя разными пробирками и каждую пробирку подвергали циклу продувки аргон-вакуум и перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Реакционные смеси разбавляли этилацетатом (20 мл каждую) и фильтровали через целлюлозу. Фильтрат дважды промывали насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл), рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании SFAR 10 g в качестве колонки и смеси циклогексан/этилацетат от 80:20 до 40:60 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-амина (245 мг) в виде коричневого порошка.

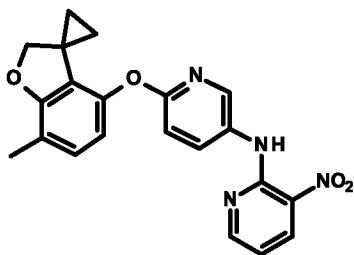
ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,08 мин; m/z 256[M+H]⁺.

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола (промежуточное соединение 85, WO2012076877) на соответствующий фенол. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния при использовании смеси циклогексан/EtOAc или DCM/метанол в качестве элюента или картридж C-18 при использовании смеси вода/ацетонитрил в качестве элюента.

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Фенольное производное	ЖХ-МС
12		5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)-окси]пиразин-2-амин	3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 50, WO2012/076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,15 мин, m/z 258 [M+H] ⁺
13		5-[3-(трифторметокси)фенокси]-пиразин-2-амин	3-трифторметокси-фенол	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,19 мин, m/z 272 [M+H] ⁺
14		5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиразин-2-амин	7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ол (промежуточное соединение 156, WO2012/076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,12 мин, m/z 270 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 15

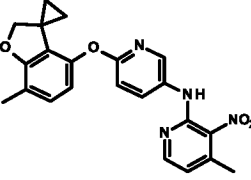
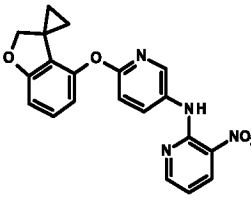
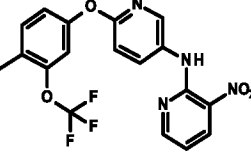
N-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-3-нитропиридин-2-амин

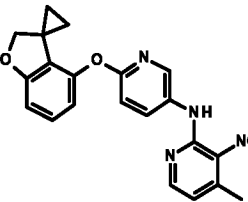
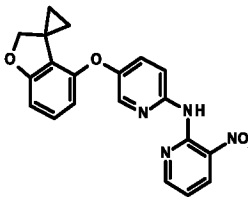
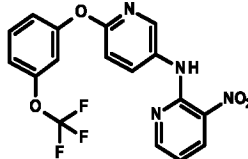


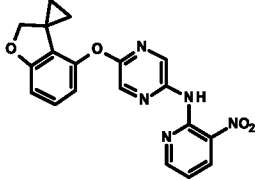
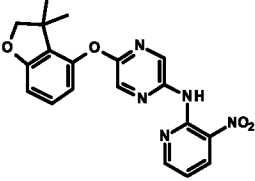
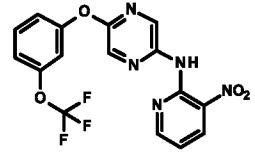
6-(7-Метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 158, WO2012/076877; 50 мг; 0,19 ммоль), карбонат цезия (122 мг; 0,37 ммоль) и 2-хлор-3-нитро-пиридин (30 мг; 0,17 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и добавляли диацетоксипалладий (ацетат палладия(II)) (42 мг; 0,19 ммоль) и (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенилфосфан (Xantphos) (9 мг; 0,01 ммоль). Три раза применяли цикл продувки аргон-вакуум и затем смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и промывали насыщенным раствором NH₄Cl (20 мл). Два слоя разделяли и органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения N-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-3-нитро-пиридин-2-амин (82 мг) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

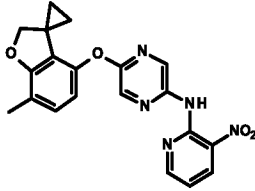
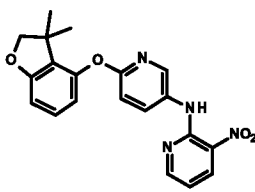
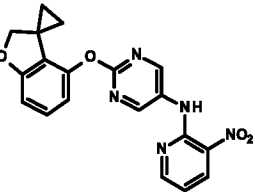
ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,67 мин; m/z 391[M+H]⁺.

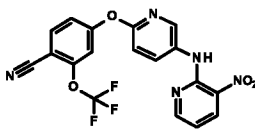
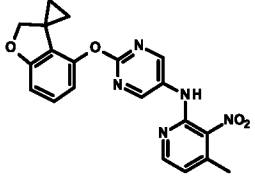
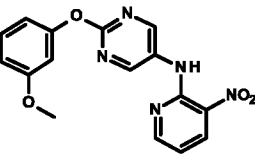
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 158, WO2012/076877) на соответствующий анилин, а 2-хлор-3-нитропиридина на соответствующее нитропроизводное. Эту методику также можно применять при использовании азота вместо аргона.

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
16		4-метил-N-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-3-нитро-пиридин-2-амин	6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 158, WO2012/076877)	2-хлор-6-метил-3-нитро-пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,71 мин; m/z 405 [M+H] ⁺
17		3-нитро-N-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-2-амин	6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 87, WO2012/076877)	2-хлор-3-нитро-пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,55 мин; m/z 377 [M+H] ⁺
18		N-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)-фенокси]-3-пиридил]-3-нитро-пиридин-2-амин	6-[4-метил-3-(трифторметокси)-фенокси]пиридин-3-амин (промежуточное соединение 147, WO2011/069951)	2-хлор-3-нитро-пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,74 мин; m/z 407 [M+H] ⁺

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
19		4-метил-3- нитро-N-(6- спиро[2H- бензофуран- 3,1'-цикло- пропан]-4- илокси-3- пиридил)- пиридин-2- амин	6-спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиридин-3- амин (промежуточное соединение 87, WO2012/076877)	2-хлор-6- метил-3- нитро- пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,59 мин; m/z 391 [M+H] ⁺
20		3-нитро-N-(5- спиро[2H- бензофуран- 3,1'-цикло- пропан]-4- илокси-2- пиридил)- пиридин-2- амин	5-спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиридин-2- амин (промежуточное соединение 24, WO2017/103604)	2-хлор-3- нитро- пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,53 мин; m/z 377 [M+H] ⁺
21		3-нитро-N-[6- [3-(трифтор- метокси)- фенокси]-3- пиридил]- пиридин-2- амин	6-[3- (трифторметокси)- фенокси]пиридин- 3-амин (промежуточное соединение 9)	2-хлор-3- нитро- пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,66 мин; m/z 393 [M+H] ⁺

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
22		N-(3-нитро-2- пиридил)-5- спиро[2Н- бензофуран- 3,1'-цикло- пропан]-4- илокси- пиазин-2- амин	5-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиазин-2- амин (промежуточное соединение 11)	2-хлор-3- нитро- пиазин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,61 мин; m/z 378 [M+H] ⁺
23		5-[(3,3- диметил-2Н- бензофуран-4- ил)окси]-N-(3- нитро-2- пиридил)- пиазин-2- амин	5-[(3,3-диметил- 2Н-бензофуран-4- ил)окси]пиазин-2- амин (промежуточное соединение 12)	2-хлор-3- нитро- пиазин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,76 мин; m/z 380 [M+H] ⁺
24		N-(3-нитро-2- пиридил)-5- [3-(трифтор- метокси)- фенокси]- пиазин-2- амин	5-[3- (трифторметокси)- фенокси]пиазин- 2-амин (промежуточное соединение 13)	2-хлор-3- нитро- пиазин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,85 мин; m/z 394 [M+H] ⁺

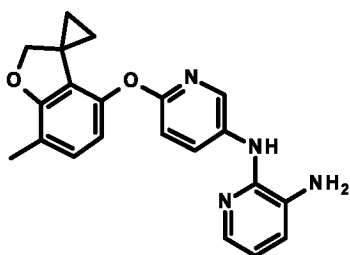
Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
25		5-(7-метил-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-N-(3-нитро-2-пиридил)-пиразин-2-амин	5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиразин-2-амин (промежуточное соединение 14)	2-хлор-3-нитро-пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,74 мин; m/z 392 [M+H] ⁺
26		N-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-3-нитро-пиридин-2-амин	6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиридин-3-амин (промежуточное соединение 6)	2-хлор-3-нитро-пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,66 мин; m/z 379 [M+H] ⁺
27		N-(3-нитро-пиридин-2-ил)-2-{2H-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}-пиримидин-5-амин	2-{2H-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-окси}пиримидин-5-амин (промежуточное соединение 7)	2-хлор-3-нитропиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,40 мин; m/z 378 [M+H] ⁺

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
28		4-[[5-[(3- нитро-2- пиридил)- амино]-2- пиридил]окси]- 2-(трифтор- метокси)- бензонитрил	4-[(5-амино-2- пиридил)окси]-2- (трифторметокси)- бензонитрил (промежуточное соединение 161, WO2011/069951)	2-хлор-3- нитро- пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,56 мин; m/z 418 [M+H] ⁺
29		N-(4-метил-3- нитро-2- пиридил)-2- спиро[2Н- бензофуран- 3,1'-цикло- пропан]-4- илокси- пиримидин-5- амин	2-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиримидин- 5-амин (промежуточное соединение 7)	2-хлор-4- метил-3- нитро- пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,46 мин; m/z 392 [M+H] ⁺
30		2-(3-метокси- фенокси)-N- (3-нитро-2- пиридил)- пиримидин-5- амин	2-(3- метоксифенокси)- пиримидин-5-амин (промежуточное соединение 8)	2-хлор-3- нитро- пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,31 мин; m/z 340 [M+H] ⁺

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
31		N-(3-нитро-2- пиридил)-2- [3-(трифтор- метокси)- фенокси]- пиримидин-5- амин	6-[3- (трифторметокси)- фенокси]- пиримидин-3-амин (промежуточное соединение 10)	2-хлор-3- нитро- пиридин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,61 мин; m/z 394 [M+H] ⁺

Промежуточное соединение 32

**N2-[6-(7-Метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-
пиридил]пиридин-2,3-диамин**

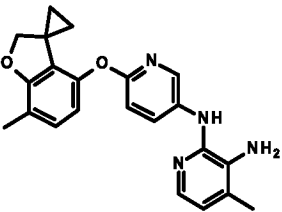
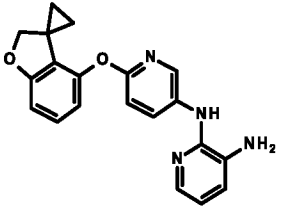
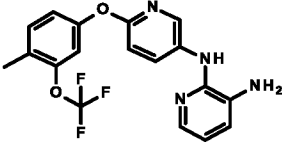


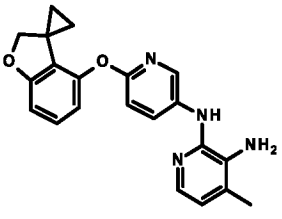
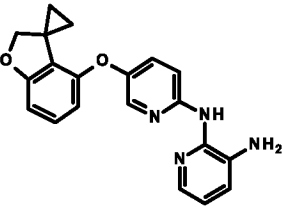
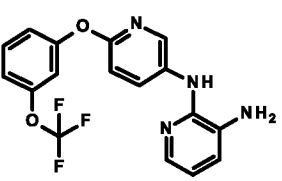
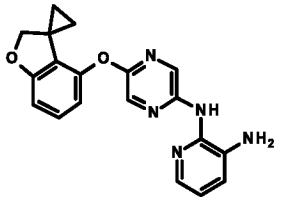
Железо (59 мг; 1,05 ммоль), хлорид аммония (56 мг; 1,05 ммоль) и N-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-3-нитропиридин-2-амин (Промежуточное соединение 15; 82 мг; 0,21 ммоль) суспендировали в смеси этанол (4 мл)/вода (1 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения твердые вещества отфильтровывали и фильтрат разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (30 мл). Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании SFAR 10g в качестве колонки и смеси циклогексан/этилацетат от 80:20 до 30:70 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения N2-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]пиридин-2,3-диамина (42 мг) в виде белого твердого вещества.

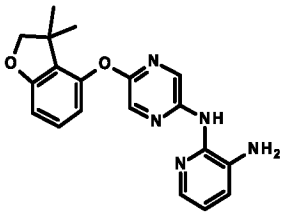
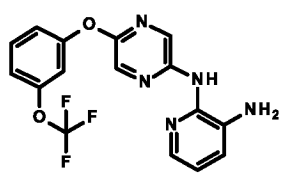
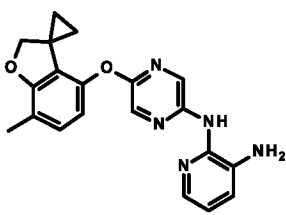
ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,01 мин; m/z 361 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой N-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-3-нитро-пиридин-2-амина (Промежуточное

соединение 15) на соответствующее нитропроизводное. Взаимодействия проводили при температурах в пределах от комнатной температуры (к.т.) до 80°C. Условия для каждого случая указаны в таблице. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Нитро- производное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
33		4-метил-N2-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-пиридин-2,3-диамин	4-метил-N-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-3-нитропиридин-2-амин (промежуточное соединение 16)	80°C в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,06 мин; [M+H]+ = 375
34		N2-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-2,3-диамин	3-нитро-N-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-2-амин (промежуточное соединение 17)	80°C в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,89 мин; [M+H]+ = 347
35		N2-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)-фенокси]-3-пиридил]-пиридин-2,3-диамин	N-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)-фенокси]-3-пиридил]-3-нитропиридин-2-амин (промежуточное соединение 18)	80°C в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,11 мин; [M+H]+ = 377

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Нитро- производное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
36		4-метил-N2-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-2,3-диамин	4-метил-3-нитро-N-(6-спиро[2H-бензо-фуран-3,1'-цикло-пропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-2-амин (промежуточное соединение 19)	80°C в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,95 мин; [M+H] ⁺ = 361
37		N2-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-пиридин-2,3-диамин	3-нитро-N-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-пиридин-2-амин (промежуточное соединение 20)	80°C в течение 2 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,13 мин; [M+H] ⁺ = 347
38		N2-[6-[3-(трифторметокси)-фенокси]-3-пиридил]-пиридин-2,3-диамин	3-нитро-N-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]пиридин-2-амин (промежуточное соединение 21)	80°C в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,99 мин; [M+H] ⁺ = 363
39		N2-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-	N-(3-нитро-2-пиридил)-5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-амин	к.т. в течение 18 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,98 мин; [M+H] ⁺ = 348

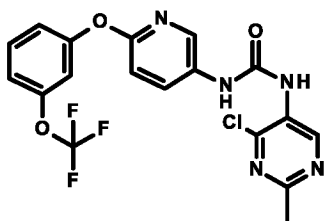
Проме- жут.соед.	Структура	Название	Нитро- производное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
		ил)пиридин- 2,3-диамин	(промежуточное соединение 22)		
40		N2-[5-[(3,3- диметил-2Н- бензофуран-4- ил)окси]- пиразин-2- ил]пиридин- 2,3-диамин	5-[(3,3-диметил- 2Н-бензофуран-4- ил)окси]-N-(3- нитро-2-пиридил)- пиразин-2-амин (промежуточное соединение 23)	к.т. в течение 18 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,05 мин; [M+H] ⁺ = 350
41		N2-[5-[3-(три- фторметокси)- фенокси]- пиразин-2- ил]пиридин- 2,3-диамин	N-(3-нитро-2- пиридил)-5-[3- (трифторметокси)- фенокси]пиразин- 2-амин (промежуточное соединение 24)	к.т. в течение 18 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,10 мин; [M+H] ⁺ = 364
42		N2-[5-(7-метил- спиро[2Н- бензофуран- 3,1'-цикло- пропан]-4- ил)окси- пиразин-2- ил]пиридин- 2,3-диамин	5-(7-метилспиро- [2Н-бензофуран- 3,1'-циклопропан]- 4-ил)окси-N-(3- нитро-2-пиридил)- пиразин-2-амин (промежуточное соединение 25)	к.т. в течение 18 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,10 мин; [M+H] ⁺ = 362

Проме- жут. соед.	Структура	Название	Нитро- производное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
43		N2-[6-[(3,3- диметил-2Н- бензофуран-4- ил)окси]-3- пиридил]- пиридин-2,3- диамин	N-[6-[(3,3- диметил-2Н- бензофуран-4- ил)окси]-3- пиридил]-3-нитро- пиридин-2-амин (промежуточное соединение 26)	80°С в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,94 мин; [M+H] ⁺ = 349
44		N2-(2-спиро- [2Н-бензо- фуран-3,1'- циклопропан]- 4-илокси- пиримидин-5- ил)пиридин- 2,3-диамин	N-(3-нитро- пиридин-2-ил)-2- {2Н-спиро[1- бензофуран-3,1'- циклопропан]- окси} пиримидин- 5-амин (промежуточное соединение 27)	к.т. в течение ночи	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,74 мин; [M+H] ⁺ = 348
45		4-[[5-[(3-амино- 2-пиридил)- амино]-2- пиридил]окси]- 2-(трифтор- метокси)- бензонитрил	4-[[5-[(3-нитро-2- пиридил)амино]-2- пиридил]окси]-2- (трифторметокси)- бензонитрил (промежуточное соединение 28)	80°С в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,97 мин; [M+H] ⁺ = 388
46		4-метил-N2-(2- спиро[2Н- бензофуран- 3,1'-цикло- пропан]-4- илокси-	N-(4-метил-3- нитро-2-пиридил)- 2-спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси-	к.т. в течение 18 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,84 мин; [M+H] ⁺ = 362

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Нитро- производное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
		пиримидин-5-ил)пиридин-2,3-диамин	пиримидин-5-амин (промежуточное соединение 29)		
47		N2-[2-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-5-ил]пиридин-2,3-диамин	2-(3-метокси-фенокси)-N-(3-нитро-2-пиридил)-пиримидин-5-амин (промежуточное соединение 30)	к.т. в течение 16 часов, затем 50°С в течение 1 часа и затем 60°С в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,70 мин; [M+H] ⁺ = 310
48		N2-[2-(3-трифторметокси-фенокси)-пиримидин-5-ил]пиридин-2,3-диамин	N-(3-нитро-2-пиридил)-2-[3-(трифторметокси)-фенокси]-пиримидин-5-амин (промежуточное соединение 31)	к.т. в течение 16 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,36 мин; [M+H] ⁺ = 364

Промежуточное соединение 49

1-(4-Хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]мочевина

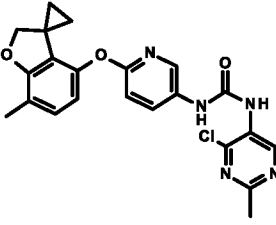
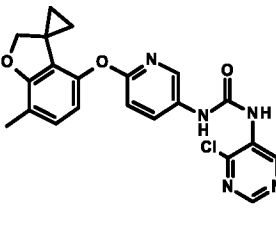
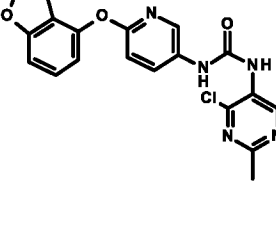


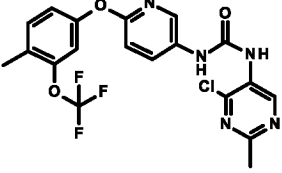
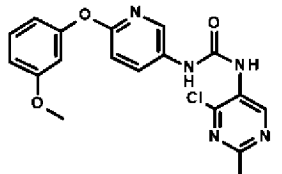
Способ 1:

Смесь бис(трихлорметил)карбоната (90 мг; 0,3033 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли раствор 6-[3-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-амина (промежуточное соединение 9; 200 мг; 0,7402 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (371 мг; 2,8706 ммоль) (0,50 мл) в дихлорметане (3 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 30 минут. Применяли вакуум в течение нескольких минут для удаления избытка фосгена и затем по каплям добавляли раствор 4-(диметиламино)пиридина (100 мг; 0,8185 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 5 минут. Добавляли 4-хлор-2-метилпиримидин-5-амин (115 мг; 0,8010 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли DCM (15 мл) и промывали 0,4 М водным раствором HCl (10 мл) и рассолом (15 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество затем очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании колонки SNAP C-18 12 g, элюируя смесью вода:ацетонитрил от 95:5 до 5:95. Требуемые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения 1-(4-хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]мочевины (74 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,42 мин; m/z 440 & 442 [M+H]⁺.

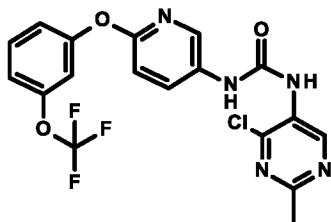
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-амина (промежуточное соединение 9) на соответствующее аминное промежуточное соединение. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Аминное промежуточное соединение	ЖХ-МС
50		1-(4-хлор-2-метил- пиримидин-5-ил)- 3-[6-(7-метил- спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- ил)окси-3- пиридил]мочевина	6-(7-метилспиро- [2Н-бензофуран- 3,1'-циклопропан]- 4-ил)оксипиридин- 3-амин (промежуточное соединение 158, WO2012/076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,22 мин; m/z 438, 440 [M+H]+.
51		1-(4-хлор- пиримидин-5-ил)- 3-[6-(7-метил- спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'- циклопропан]-4- ил)окси-3- пиридил]мочевина	6-(7-метилспиро- [2Н-бензофуран- 3,1'-циклопропан]- 4-ил)оксипиридин- 3-амин (промежуточное соединение 158, WO2012/076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,48 мин; m/z 424 & 426 [M+H]+.
52		1-(4-хлор-2-метил- пиримидин-5-ил)- 3-(6-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси-3-пиридил)- мочевина	6-спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиридин-3-амин (промежуточное соединение 87, WO2012/076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,10 мин; m/z 424 & 426 [M+H]+.

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Аминное промежуточное соединение	ЖХ-МС
53		1-(4-хлор-2-метил- пиримидин-5-ил)- 3-[6-[4-метил-3- (трифторметокси)- фенокси]-3- пиридил]мочевина	6-[4-метил-3- (трифторметокси)- фенокси]пиридин- 3-амин (промежуточное соединение 147, WO2011/069951)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,53 мин; m/z 454 & 456 [M+H]+.
54		1-(4-хлор-2-метил- пиримидин-5-ил)- 3-[6-(3-метокси- фенокси)-3- пиридил]мочевина	6-[3-(трифтор- метокси)фенокси]- пиридин-3-амин	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,53 мин; m/z 440 & 442 [M+H]+.

Промежуточное соединение 49

1-(4-Хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]мочевина



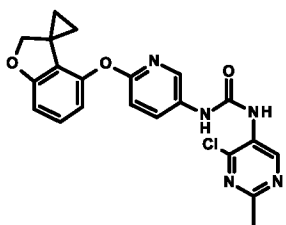
Способ 2:

Смесь бис(трихлорметил)карбоната (58 мг; 0,1955 ммоль) в этилацетате (3 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 6-[3-(трифторметокси)фенокси]-пиридин-3-амин (промежуточное соединение 9; 105 мг; 0,3886 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (148,4 мг; 1,1483 ммоль) (0,2 мл) в этилацетате (3 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 15 минут. Применяли вакуум в течение нескольких минут для удаления избытка фосгена и затем добавляли 4-(диметиламино)пиридин (48 мг; 0,3929 ммоль) в этилацетате (0,5 мл) и дихлорметан (0,5 мл) и перемешивали при 0°C в течение 5 минут. Добавляли 4-хлор-2-метилпиримидин-5-

амин (62 мг; 0,4318 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь затем гасили 0,2 н. HCl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной флэш-хроматографии (система Biotage) при использовании колонки MODUS 12g и смеси циклогексан:этилацетат от 90:10 до 50:50 в качестве элюента с последующим очищением посредством обращенно-фазовой хроматографии при использовании колонки C-18 12g и смеси вода:ацетонитрил от 95:5 до 15:85 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 1-(4-хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]мочевины (25 мг) в виде белого твердого вещества.

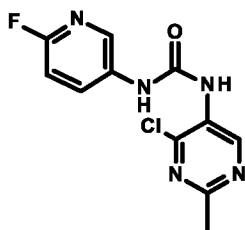
ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,53 мин; m/z 440 & 442 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 6-[3-(трифторметокси)фенокси]пиридин-3-амин (промежуточное соединение 9) на соответствующее аминное промежуточное соединение. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Аминное промежуточное соединение	ЖХ-МС
52		1-(4-хлор-2-метил- пиримидин-5-ил)- 3-(6-спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси-3- пиридил)мочевина	6-спиро[2H-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиридин-3-амин (промежуточное соединение 87, WO2012/076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,37 мин; m/z 424 & 426 [M+H] ⁺ .

Промежуточное соединение 55

1-(4-Хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-(6-фтор-3-пиридил)мочевина

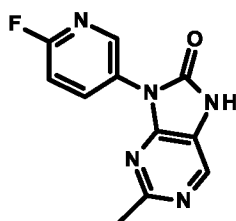


Смесь бис(трихлорметил)карбоната (260 мг; 0,8762 ммоль) в дихлорметане (4 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 5-амино-2-фторпиридина (190 мг; 1,6948 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (742 мг; 5,7413 ммоль) (1 мл) в дихлорметане (4 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 15 минут. Применяли вакуум в течение нескольких минут для удаления избытка фосгена и затем добавляли 4-(диметиламино)пиридин (214 мг; 1,7517 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и перемешивали при 0°C в течение 5 минут. Порциями добавляли 4-хлор-2-метил-пиримидин-5-амин (242 мг; 1,68 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь затем гасили 0,2 н. HCl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии при использовании колонки C-18 12g и смеси вода:ацетонитрил от 95:5 до 60:40 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (выделено двумя партиями) 1-(4-хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-(6-фтор-3-пиридил)мочевины (94 мг) в виде желтого твердого вещества и 1-(4-хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-(6-фтор-3-пиридил)мочевины (180 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 1,83 мин; m/z 281 & 283 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 56

9-(6-Фтор-3-пиридил)-2-метил-7Н-пурин-8-он



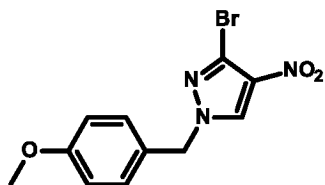
Смесь 1-(4-хлор-2-метилпиримидин-5-ил)-3-(6-фтор-3-пиридил)мочевины (промежуточное соединение 55; 94 мг; 0,3337 ммоль), карбоната цезия (215 мг; 0,66 ммоль), (5-дифенилфосфанил-9,9-диметил-ксантен-4-ил)-дифенилфосфана (Xantphos) (22 мг; 0,038

ммоль) и диацетоксипалладия (ацетат палладия(II)) (7 мг; 0,0312 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) подвергали вакуум-азотной продувке и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом, затем очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии (система Biotage) при использовании колонки C-18 25g и смеси вода:ацетонитрил от 95:5 до 80:20 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 9-(6-фтор-3-пиридил)-2-метил-7Н-пурин-8-она (12 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 1,45 мин; m/z 245 [M].

Промежуточное соединение 57

4-Бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-нитропиразол

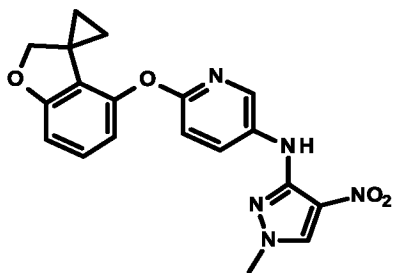


4-Бром-3-нитро-1Н-пиразол (135 мг; 0,70 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл). Добавляли 60% суспензию гидрида натрия в минеральном масле (34 мг; 0,84 ммоль) и 1-(бромметил)-4-метоксибензол (156 мг; 0,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (15 мл) и разбавляли этилацетатом (20 мл). Две фазы разделяли и органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании SFAR 5 g в качестве колонки и смеси циклогексан/этилацетат от 100:0 до 70:30 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 4-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-нитропиразола (197 мг) в виде желтого масла.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,30 мин; m/z

Промежуточное соединение 58

N-(1-Метил-4-нитропиразол-3-ил)-6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиридин-3-амин

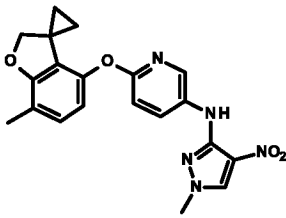
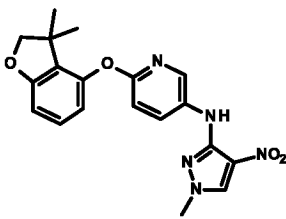
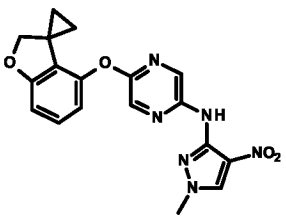
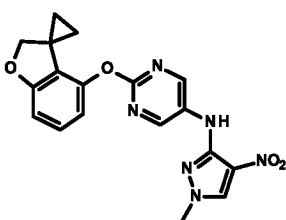


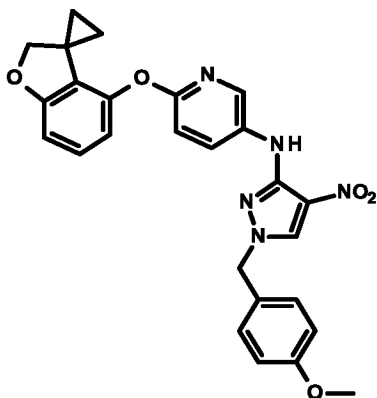
6-Спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиридин-3-амин

(промежуточное соединение 87, WO2012/076877; 394 мг; 1,55 ммоль), карбонат цезия (1,01 г; 3,09 ммоль), 3-хлор-1-метил-4-нитропиразол (250 мг; 1,55 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл), добавляли Xantphos (67 мг; 0,12 ммоль) и Pd(OAc)₂ (17 мг; 0,08 ммоль). Три раза применяли цикл продувки аргон-вакуум и смесь перемешивали при 110°C в течение 7 часов. Затем добавляли дополнительное количество Xantphos (35 мг) и Pd(OAc)₂ (10 мг) и реакцию смесь перемешивали при 110°C в течение еще 2 часов. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (50 мл) и добавляли EtOAc (50 мл). Два слоя взбалтывали, разделяли и органический слой собирали, промывали рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество суспендировали в МТВЕ (10 объемов) и смесь перемешивали в течение 1 часа при 50°C и в течение 3 часов при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали под вакуумом с получением N-(1-метил-4-нитропиразол-3-ил)-6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиридин-3-амин (1 г) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,49 мин; m/z 380 [M+H]⁺.

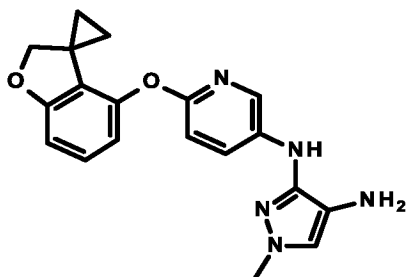
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 87, WO2012/076877) на соответствующее аминное промежуточное соединение. Продукты выделяли либо в неочищенном виде, либо очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Аминное промежуточное соединение	ЖХ-МС
59		N-(1-метил-4- нитропиразол-3- ил)-6-(7-метил- спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-ил)окси- пиридин-3-амин	6-(7-метилспиро- [2Н-бензофуран- 3,1'-циклопропан]- 4-ил)окси- пиридин-3-амин (промежуточное соединение 158, WO2012/076877)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,54 мин; m/z 394 [M+H] ⁺ , 809 [2M+Na] ⁺
60		6-[(3,3-диметил-2Н- бензофуран-4-ил)- окси]-N-(1-метил-4- нитропиразол-3- ил)пиридин-3-амин	6-[(3,3-диметил- 2Н-бензофуран-4- ил)окси]пиридин- 3-амин (промежуточное соединение 6)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,49 мин; m/z 382 [M+H] ⁺
61		N-(1-метил-4-нитро- пиразол-3-ил)-5- спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиразин-2-амин	5-спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиразин-2-амин (промежуточное соединение 11)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,55 мин; m/z 381 [M+H] ⁺
62		N-(1-метил-4- нитропиразол-3- ил)-2-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси-пиримидин- 5-амин	N-(4-метил-3- нитро-2-пиридил)- 2-спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиримидин-5- амин (промежуточное соединение 29)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,36 мин; m/z 381 [M+H] ⁺ , 783 [2M+Na] ⁺

Промежуточное соединение 63**N-[1-[(4-Метоксифенил)метил]-4-нитро-пиразол-3-ил]-6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиридин-3-амин**

Промежуточное соединение 59 получали при использовании такой же методики, которая описана для синтеза промежуточного соединения 55, с заменой 3-хлор-1-метил-4-нитропиразола на 4-бром-1-[(4-метоксифенил)метил]-3-нитропиразол (промежуточное соединение 57).

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,71 мин; m/z 486 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64**1-Метил-N3-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)пиразол-3,4-диамин**

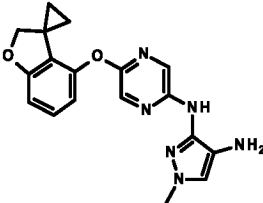
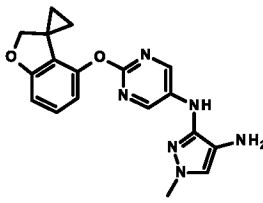
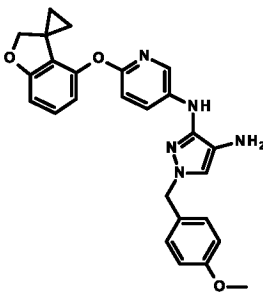
Железо (74 мг; 1,32 ммоль), хлорид аммония (70 мг; 1,32 ммоль) и N-(1-метил-4-нитропиразол-3-ил)-6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиридин-3-амин (промежуточное соединение 58; 100 мг; 0,26 ммоль) суспендировали в смеси этанол (2 мл)/вода (0,5000 мл). Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 1 часа. После охлаждения твердые вещества отфильтровывали и смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали рассолом (50 мл). Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании SFAR 10g в качестве колонки и смеси

DCM/MeOH от 99/1 до 90/10 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 1-метил-N3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)пиразол-3,4-диамина (40 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 1,92 мин; m/z 350 [M+H]⁺, 722 [2M+Na]⁺.

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой N-(1-метил-4-нитро-пиразол-3-ил)-6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиридин-3-амина (промежуточное соединение 58) на соответствующее промежуточное нитропроизводное. Взаимодействия проводили при температурах в пределах от комнатной температуры (к.т.) до 80°C и времени взаимодействия в пределах от 1 часа до 64 часов. Условия для каждого случая указаны в таблице. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

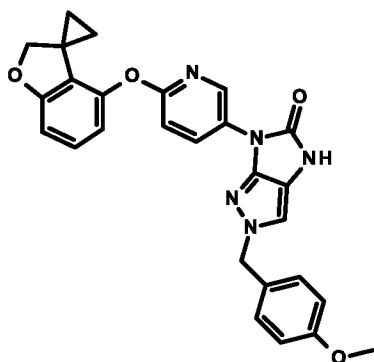
Проме- жут.соед.	Структура	Название	Промежуточное нитропроизводное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
65		1-метил-N3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-пиразол-3,4-диамин	N-(1-метил-4-нитропиразол-3-ил)-6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-окси-пиридин-3-амин (промежуточное соединение 59)	80°C в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,00 мин; m/z 364 [M+H] ⁺
66		N3-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-1-пиридин-3-амин	6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-N-(1-метил-4-нитропиразол-3-ил)-пиридин-3-амин	к.т. в течение 18 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,94 мин; m/z 352 [M+H] ⁺

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Промежуточное нитропроизводное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
		метилпиразол- 3,4-диамин	(промежуточное соединение 60)		
67		1-метил-N3-(5- спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиразин- 2-ил)пиразол- 3,4-диамин	N-(1-метил-4- нитропиразол-3- ил)-5-спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиразин- 2-амин (промежуточное соединение 61)	к.т. в течение 64 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,86 мин; m/z 351[M+H]+
68		1-метил-N3-(2- спиро[2H-бензо- фуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипириמיד ин-5-ил)- пиразол-3,4- диамин	N-(1-метил-4- нитропиразол-3- ил)-2-спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси- пиримидин-5- амин (промежуточное соединение 62)	50°С в течение 4 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,84 мин; m/z 351 [M+H]+, 723 [2M+Na]+
69		1-[(4-метокси- фенил)метил]- N3-(6-спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси-3- пиридил)- 3-амин	N-[1-[(4-метокси- фенил)метил]-4- нитропиразол-3- ил]-6-спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиридин- 3-амин	к.т. в течение 18 часов и затем 60°С в течение 1 часа	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,19 мин; m/z 456 [M+H]+

Проме- жугт.соед.	Структура	Название	Промежуточное нитропроизводное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
		пиразол-3,4- диамин	(промежуточное соединение 63)		

Промежуточное соединение 70

2-[(4-Метоксифенил)метил]-6-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-4Н-имидазо[4,5-с]пиразол-5-он

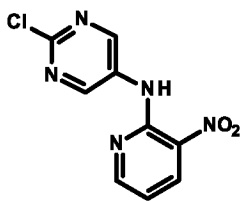


В раствор 1-[(4-метоксифенил)метил]-N3-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)пиразол-3,4-диамина (промежуточное соединение 69; 20 мг; 0,044 ммоль) и триэтиламина (0,008 мл; 0,058 ммоль) в этилацетате (4 мл) добавляли 1-1'-карбонилдиимидазол (10 мг; 0,064 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали 0,2 М раствором HCl (20 мл). Две фазы разделяли и органический слой собирали, промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании SFAR 5 g в качестве колонки и смеси циклогексан/этилацетат от 60:40 до 10:90 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 2-[(4-метоксифенил)метил]-6-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-4Н-имидазо[4,5-с]-пиразол-5-она (7 мг) в виде красного масла.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,48 мин; m/z 482 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 71

2-Хлор-N-(3-нитро-2-пиридил)пиримидин-5-амин

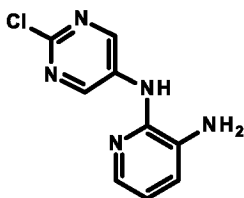


В раствор 2-хлорпиримидин-5-амина (800 мг; 6,20 ммоль) в безводном диоксане (20 мл) добавляли 2-хлор-3-нитропиридин (1,96 г; 12,40 ммоль), карбонат цезия (4,04 г; 12,4 ммоль), 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (270 мг; 0,47 ммоль) и ацетат палладия(II) (69 мг; 0,31 ммоль) и три раза применяли цикл продувки аргон-вакуум. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при 80°C. Смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и твердые вещества отфильтровывали. Полученную жидкую фазу промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-N-(3-нитро-2-пиридил)пиримидин-5-амина (1,56 г) в виде красно-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,09 мин; m/z 252 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 72

N2-(2-Хлорпиримидин-5-ил)пиридин-2,3-диамин

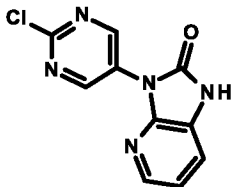


В раствор 2-хлор-N-(3-нитропиридин-2-ил)пиримидин-5-амина (промежуточное соединение 71; 1,56 г; 5,49 ммоль) в абсолютном этаноле (20 мл) и воде (5 мл) добавляли хлорид аммония (588 мг; 11 ммоль) и порошок железа (615 мг; 11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в этилацетате (30 мл) и промывали рассолом (50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании SFAR 25 г в качестве колонки и смеси циклогексан/этилацетат от 80:20 до 20:80 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения N2-(2-хлорпиримидин-5-ил)пиридин-2,3-диамина (800 мг) в виде коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 1,29 мин; m/z 222 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 73

3-(2-Хлорпиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-он

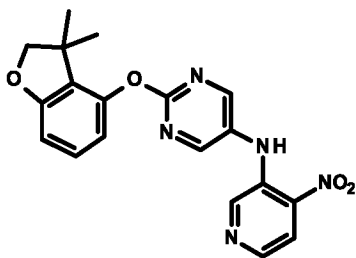


В раствор N2-(2-хлорпиримидин-5-ил)пиридин-2,3-диамина (промежуточное соединение 72; 800 мг; 3,62 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (1,32 мл; 7,24 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли трифосген (429 мг; 1,45 ммоль) в виде раствора в дихлорметане (15 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали 0,2 М раствором HCl (20 мл) и рассолом (5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха с получением нерастворимого твердого вещества, которое суспендировали в этилацетате (15 мл) и перемешивали в течение ночи. После фильтрации твердое вещество собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-б]пиридин-2-она (140 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 1,75 мин; m/z 248 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 74

2-[(3,3-Диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-N-(4-нитро-3-пиридил)-пиримидин-5-амин



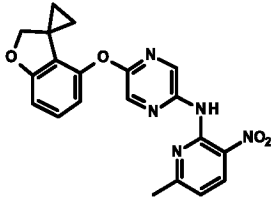
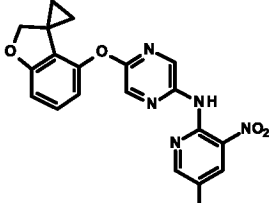
Смесь 2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-амина (промежуточное соединение 65, WO2012/076877; 50 мг; 0,19 ммоль), 3-бром-4-нитропиридина (43 мг; 0,21 ммоль), Xantphos (17 мг; 0,03 ммоль), карбоната цезия (127 мг; 0,39 ммоль) и Pd(OAc)₂ (4 мг; 0,02 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) подвергали вакуум-азотной продувке и перемешивали при 95°C в течение 1,5 часа. Смесь затем разбавляли в EtOAc (15

мл) и промывали водой (20 мл) и затем рассолом (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения 2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-N-(4-нитро-3-пиридил)пиримидин-5-амин (104 мг) которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,47 мин; m/z 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

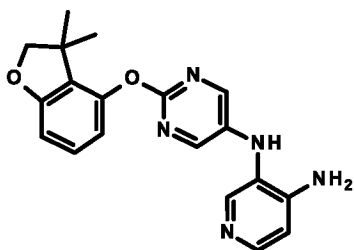
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-амин (промежуточное соединение 65, WO2012/076877) на соответствующий анилин и 3-бром-4-нитро-пиридина на соответствующее нитропроизводное. Взаимодействия проводили при нагревании при 95°C в течение 1,5-2 часов. Продукты выделяли либо в неочищенном виде, либо очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
75		6-(7-метилспиро- [2Н-бензофуран- 3,1'-циклопропан]- 4-ил)окси-N-(4- нитро-3-пиридил)- пиримидин-3-амин	6-(7-метилспиро- [2Н-бензофуран- 3,1'-циклопропан]- 4-ил)оксипиримидин- 3-амин (промежуточное соединение 158, WO2012/076877)	3-бром-4- нитро- пиридин	Данные ЖХ/МС отсутст- вуют.
76		2-нитро-N-(6- спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- 3-пиридил)- пиримидин-3-амин	6-спиро[2Н-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиримидин-3-амин (промежуточное соединение 87, WO2012/076877)	3-бром-2- нитро- пиридин	Данные ЖХ/МС отсутст- вуют.

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Анилин	Нитропро- изводное	ЖХ-МС
77		N-(6-метил-3- нитро-2-пиридил)- 5-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси-пиазин- 2-амин	5-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиазин-2- амин (промежуточное соединение 11)	2-хлор-6- метил-3- нитро- пиридин	Данные ЖХ/МС отсутст- вуют.
78		N-(5-метил-3- нитро-2-пиридил)- 5-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илокси-пиазин- 2-амин	5-спиро[2Н- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиазин-2- амин (промежуточное соединение 11)	2-хлор-5- метил-3- нитро- пиридин	Данные ЖХ/МС отсутст- вуют.

Промежуточное соединение 79

**N3-[2-[3,3-Диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]пиридин-3,4-
диамин**

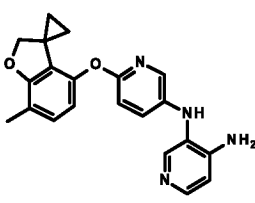
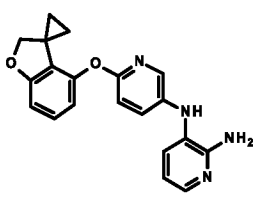


Смесь 2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-N-(4-нитро-3-пиридил)-пиримидин-5-амин (промежуточное соединение 74; 104 мг; 0,27 ммоль), железа (61 мг; 1,1 ммоль) и хлорида аммония (59 мг; 1,1 ммоль) в этаноле (4 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали EtOAc (10 мл). Органический фильтрат собирали и промывали водой (10 мл) и затем рассолом (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество затем очищали

посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (система Biotage) на стационарной фазе C-18 при использовании колонки SNAP C-18 12 g, элюируя смесью вода:ацетонитрил от 95:5 до 0:100. Требуемые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения N3-[2-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]пиридин-3,4-диамина (23 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,07 мин; m/z 350 [M+H]⁺.

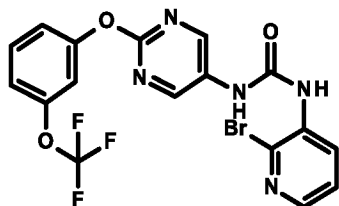
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 2-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-N-(4-нитро-3-пиридил)пиримидин-5-амина (промежуточное соединение 72) на соответствующее нитропроизводное. Взаимодействия проводили при температурах в пределах от комнатной температуры (к.т.) до 90°C. Условия для каждого случая указаны в таблице. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Нитропроизводное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
80		N3-[6-(7-метил-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-пиридин-3,4-диамин	6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-N-(4-нитро-3-пиридил)-пиридин-3-амин (промежуточное соединение 75)	90°C в течение 16 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,88 мин; [M+H] ⁺ =361
81		N3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-2,3-диамин	2-нитро-N-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-3-амин	к.т. в течение 18 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,96 мин; [M+H] ⁺ =347

Проме- жут.соед.	Структура	Название	Нитропроизводное	T (°C)/ч	ЖХ-МС
			(промежуточное соединение 76)		
82		6-метил-N2-(5- спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиразин- 2-ил)пиридин- 2,3-диамин	N-(6-метил-3- нитро-2-пиридил)- 5-спиро[2H-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиразин-2-амин (промежуточное соединение 77)	к.т. в течение 19 часов, затем 60°C в течение 2 часов	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,06 мин; [M+H] ⁺ =362
83		5-метил-N2-(5- спиро[2H- бензофуран-3,1'- циклопропан]-4- илоксипиразин- 2-ил)пиридин- 2,3-диамин	N-(5-метил-3- нитро-2-пиридил)- 5-спиро[2H-бензо- фуран-3,1'-цикло- пропан]-4-илокси- пиразин-2-амин (промежуточное соединение 78)	к.т. в теч. 24 ч., затем 55°C в теч. 2 ч., затем 60°C в теч. 2 ч. и затем к.т. в теч. 96ч.	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,08 мин; [M+H] ⁺ =362

Промежуточное соединение 84

1-(2-Бром-3-пиридил)-3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]мочевина

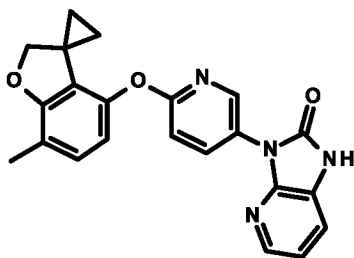


Смесь бис(трихлорметил)карбоната (32 мг; 0,1078 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли раствор 2-[3-(трифторметокси)фенокси]-пиримидин-5-амина (промежуточное соединение 10; 75 мг; 0,2765 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (148 мг; 1,1452 ммоль) (0,20 мл) в дихлорметане (1,5 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 часа. Применяли вакуум в течение нескольких минут для удаления избытка фосгена и затем по каплям добавляли раствор 4-(диметиламино)пиридина (35 мг; 0,2865 ммоль) в дихлорметане (0,5000 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 5 минут. Добавляли 2-бромпиридин-3-амин (55 мг; 0,3179 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали под вакуумом и неочищенное вещество затем очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании колонки SNAP C-18 12 g, элюируя смесью вода:ацетонитрил от 95:5 до 30:70. Требуемые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 1-(2-бром-3-пиридил)-3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]мочевины (18 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,04 мин; m/z 470 & 472 [M+H]⁺.

Пример 1

3-[6-(7-Метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он



В раствор N2-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]пиридин-2,3-диамина (промежуточное соединение 32; 21 мг; 0,06 ммоль) (промежуточное соединение 29) в EtOAc (4 мл) добавляли 1-1'-карбонилдиимидазол (10,4 мг; 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали 0,2 М раствором HCl (20 мл). Две фазы разделяли и органический слой собирали, промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали

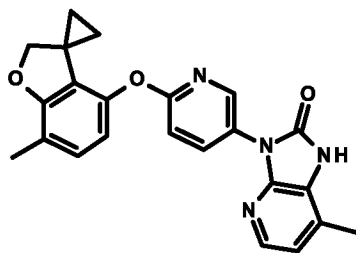
посредством флэш-хроматографии на C-18 при использовании SNAP 10g в качестве колонки и смесь H₂O/ACN от 95:5 до 20:80 в качестве элюента. Требуемые фракции собирали и растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения 3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (17 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,32 мин; m/z 387 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO (диметилсульфоксид)-d₆): δ м.д. 11.44 (bs, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.05-7.11 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.07-1.20 (m, 2H), 0.83-0.88 (m, 2H).

Пример 2

7-Метил-3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он

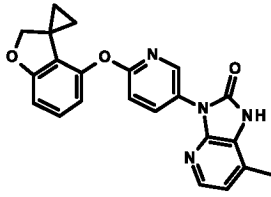
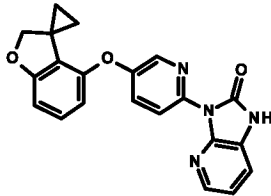


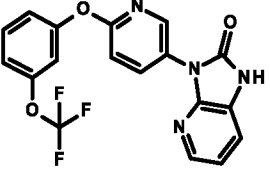
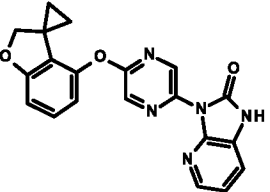
4-Метил-N2-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 33; 25 мг; 0,07 ммоль) и триэтиламин (20 мкл; 0,17 ммоль) смешивали в дихлорметане (5 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (8 мг; 0,03 ммоль) в дихлорметане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали 0,2 М водным раствором HCl (20 мл). Две фазы разделяли и органический слой промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (система BIOTAGE) при использовании SFAR 5g в качестве колонки и смеси DCM/MeOH от 99,5:0,5 до 95:5 в качестве элюента. Требуемые фракции собирали и растворитель удаляли под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения 7-метил-3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (9 мг) (Пример 2) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,39 мин; m/z 401 [M+H]⁺ 401 & 823 [2M+Na]⁺.

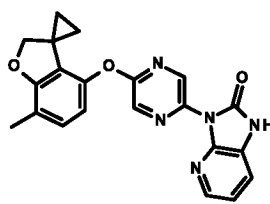
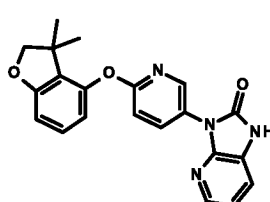
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 4-метил-N2-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]пиридин-2,3-диамина (промежуточное соединение 33) на соответствующий диамин. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния при использовании смеси циклогексан/EtOAc или DCM/метанол в качестве элюента и/или картридж C-18 при использовании смеси вода/ацетонитрил в качестве элюента).

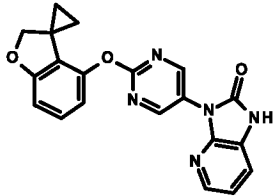
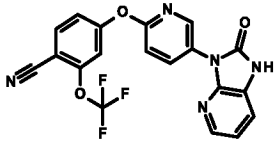
Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
3		3-(6-спиро- [2H-бензо- фуран-3,1'- циклопропан]- 4-илокси-3- пиридил)-1H- имидазо[4,5- b]пиридин-2- он	N2-(6-спиро- [2H-бензо- фуран-3,1'- циклопропан]- 4-илокси-3- пиридил)- пиридин-2,3- диамин (промежуточ- ное соедине- ние 34)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м.д. 11.45 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.11- 1.20 (m, 2H), 0.87- 0.93 (m, 2H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,22 мин; m/z 373 [M+H] ⁺
4		3-[6-[4-метил- 3-(трифтор- метокси)- фенокси]-3- пиридил]-1H- имидазо[4,5- b]пиридин-2- он	N2-[6-[4- метил-3-(три- фторметокси)- фенокси]-3- пиридил]- пиридин-2,3- диамин (промежуточ- ное соедине- ние 35)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м.д. 11.45 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 2.26 (s, 3H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,42 мин; m/z 403 [M+H] ⁺

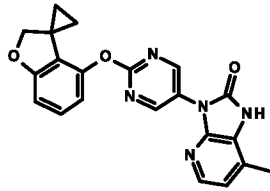
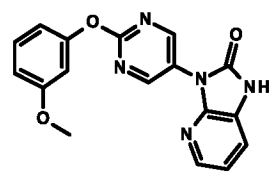
Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
5		7-метил-3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	4-метил-N2-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 36)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,27 мин; m/z 387 [M+H] ⁺ , m/z 795 [2M+Na] ⁺
6		3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	N2-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 37)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,15 мин; m/z 373[M+H] ⁺ , m/z 767 [2M+Na] ⁺

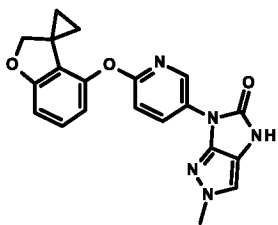
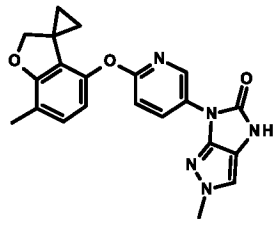
Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
7		3-[6-[3-(трифторметокси)-фенокси]-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	N2-[6-[3-(трифторметокси)-фенокси]-3-пиридил]-пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 38)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,33 мин; m/z 387[M+H]+, m/z 799 [2M+Na]+
8		3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	N2-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-ил)пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 39)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м.д. 11.50 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.45 (s, 2H), 1.13-1.19 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 2H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,14 мин; m/z 374 [M+H]+

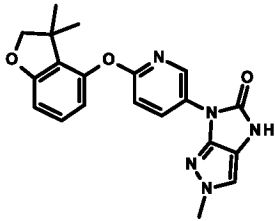
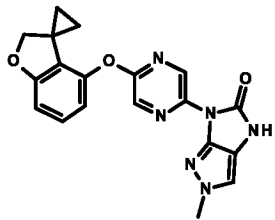
Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
9		3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-пиразин-2-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	N2-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-пиразин-2-ил]пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 40)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,20 мин; m/z 376 [M+H] ⁺
10		3-[5-[3-(трифторметокси)-фенокси]-пиразин-2-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	N2-[5-[3-(трифторметокси)-фенокси]-пиразин-2-ил]пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 41)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 11.49 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.10 (dd, 1H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,29 мин; m/z 390 [M+H] ⁺

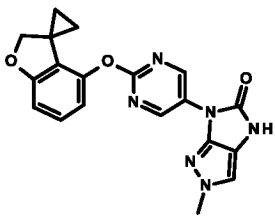
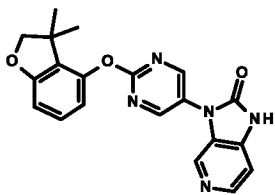
Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
11		3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пиазин-2-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиадин-2-он	N2-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-пиазин-2-ил]пиадин-2,3-диамин (промежуточное соединение 42)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м.д. 11.49 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.37-7.43 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.53 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.08-1.14 (m, 2H), 0.89-0.95 (m, 2H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,24 мин; m/z 388 [M+H] ⁺
12		3-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиадил]-1H-имидазо[4,5-b]пиадин-2-он	N2-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиадил]-пиадин-2,3-диамин (промежуточное соединение 43)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м.д. 11.44 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05-7.15 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.19 (s, 2H), 1.27 (s, 6H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,21 мин; m/z 375 [M+H] ⁺

Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
13		3-(2-{2H-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}-пиримидин-5-ил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	N2-(2-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиримидин-5-ил)пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 44)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d6): δ м.д. 11.56 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.06-7.14 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 4.43 (s, 2H), 1.06-1.11 (m, 2H), 0.89-0.94 (m, 2H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,12 мин; m/z 374 [M+H] ⁺
14		4-[[5-(2-оксо-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2-пиридил]-окси]-2-(трифторметокси)-бензонитрил	4-[[5-(3-амино-2-пиридил)-амино]-2-пиридил]-окси]-2-(трифторметокси)бензонитрил (промежуточное соединение 45)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,27 мин; m/z 414 [M+H] ⁺

Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
15		7-метил-3-(2-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-он	4-метил-N2-(2-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиримидин-5-ил)пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 46)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,19 мин; m/z 388 [M+H] ⁺
16		3-[2-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-он	N2-[2-(3-метокси-фенокси)-пиримидин-5-ил]пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 47)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,09 мин; m/z 336 [M+H] ⁺

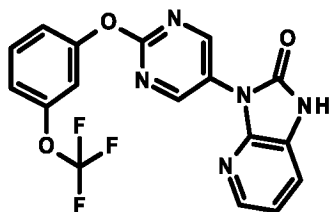
Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
18		2-метил-6-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-4H-имидазо[4,5-с]пиразол-5-он	1-метил-N3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-пиразол-3,4-диамин (промежуточное соединение 64)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,23 мин; m/z 376 [M+H] ⁺
19		2-метил-6-[6-(7-метил-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-4H-имидазо[4,5-с]пиразол-5-он	1-метил-N3-[6-(7-метил-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-пиразол-3,4-диамин (промежуточное соединение 65)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,29 мин; m/z 390 [M+H] ⁺

Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
20		6-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-4Н-имидазо[4,5-с]пиразол-5-он	N3-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-1-метил-пиразол-3,4-диамин (промежуточное соединение 66)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,24 мин; m/z 378 [M+H] ⁺
21		2-метил-6-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-ил)-4Н-имидазо[4,5-с]пиразол-5-он	1-метил-N3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-ил)пиразол-3,4-диамин (промежуточное соединение 67)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,13 мин; m/z 377 [M+H] ⁺

Пр.	Структура	Название	Диамин	ЯМР	ЖХ-МС
22		2-метил-6-(2-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиримидин-5-ил)-4Н-имидазо[4,5-с]пиразол-5-он	1-метил-N3-(2-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиримидин-5-ил)пиразол-3,4-диамин (промежуточное соединение 68)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,10 мин; m/z 377 [M+H] ⁺ , 775 [2M+Na] ⁺
23		3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он	N3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-пиримидин-5-ил]пиридин-3,4-диамин (промежуточное соединение 79)	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,10 мин; m/z 376 [M+H] ⁺

Пример 17

3-[2-[3-(Трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-он



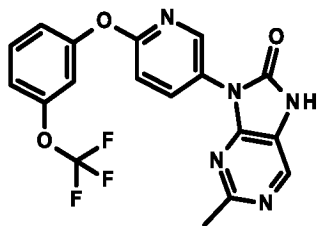
В раствор N2-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]пиридин-2,3-диамина (промежуточное соединение 48; 786 мг; 2,1636 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли 1-1'-карбонилдиимидазол (491,15 мг; 3,029 ммоль) и триэтиламин (580,4 мг; 5,7357 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали 0,2 н водным раствором HCl (30 мл). Две фазы разделяли и органический слой собирали, промывали рассолом (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток суспендировали в iPrOH (10 объемов) и смесь перемешивали при 80°C до полного растворения и затем в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали под вакуумом и фильтрат упаривали под вакуумом, растворяли в EtOAc и фильтровали на колонке с диоксидом кремния SFAR 10g. Этот фильтрат соединяли с предыдущим твердым веществом, и неочищенное вещество суспендировали в EtOAc (10 объемов). Смесь перемешивали при 70°C до полного растворения и затем добавляли циклогексан (10 объемов). Нагревание прекращали и смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Твердое вещество отфильтровывали под вакуумом с получением 3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]-пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (424 мг) в виде светло-розового твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,63 мин; m/z 390 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d₆): δ м.д. 11.56 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 7.93 (dd, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.35 (ddd, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.11 (dd, 1H).

Пример 24

2-Метил-9-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7H-пурин-8-он



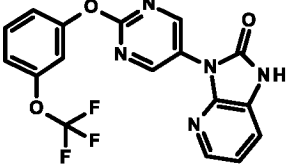
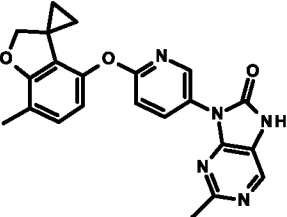
Смесь 1-(4-хлор-2-метил-пиримидин-5-ил)-3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]мочевины (промежуточное соединение 49; 27 мг; 0,0614 ммоль), карбоната цезия (140 мг; 0,4297 ммоль), Xantphos (24 мг; 0,0415 ммоль), и Pd(OAc)₂ (5 мг; 0,0223 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) подвергали вакуум-азотной продувке и перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили NH₄Cl (10 мл) и водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (15 мл). Органический слой промывали рассолом (15 мл),

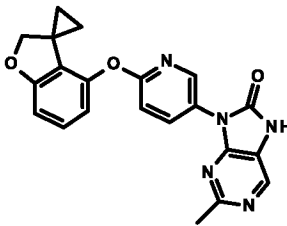
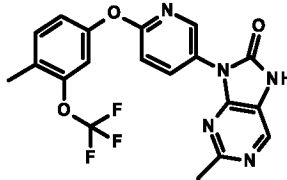
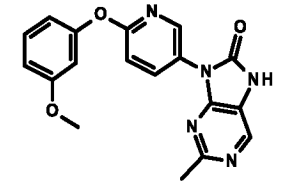
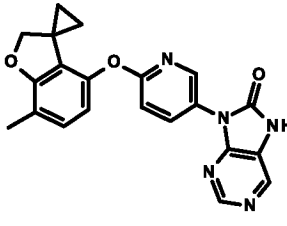
сушили над Na₂SO₄, фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. Для очистки остатка применяли флэш-хроматографию (система Biotage) при использовании колонки MODUS 5g и смеси циклогексан:этилацетат от 90:10 до 0:100 с последующим применением смеси DCM:метанол 80:20. Фракции концентрировали под вакуумом и дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой хроматографии при использовании колонки C-18 12g и смеси вода:ацетонитрил от 95:5 до 40:60 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 2-метил-9-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-он (1 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,19 мин; m/z 404 [M+H]⁺.

¹H-ЯМР (400 МГц; CDCl₃): δ м.д. 9.11 (s, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.09-7.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H).

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 1-(4-хлор-2-метил-пиримидин-5-ил)-3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]мочевины на соответствующее промежуточное соединение мочевины. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей) и/или обращенно-фазовой хроматографии (картридж C-18; вода/ацетонитрил или другая соответствующая система растворителей).

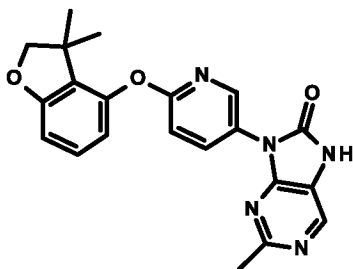
Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение мочевины	ЖХ-МС
17		3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]-пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	1-(2-бром-3-пиридил)-3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]мочевина (промежуточное соединение 84)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,94 мин; m/z 390 [M+H] ⁺
25		2-метил-9-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-	1-(4-хлор-2-метил-пиримидин-5-ил)-3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,98 мин; m/z 402 [M+H] ⁺

Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение мочевины	ЖХ-МС
		пиридил]-7Н-пурин-8-он	окси-3-пиридил]-мочевина (промежуточное соединение 50)	
26		2-метил-9-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-7Н-пурин-8-он	1-(4-хлор-2-метил-пиримидин-5-ил)-3-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-мочевина (промежуточное соединение 52)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,04 мин; m/z 388 [M+H] ⁺
27		2-метил-9-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)-фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-он	1-(4-хлор-2-метил-пиримидин-5-ил)-3-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]мочевина (промежуточное соединение 53)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,23 мин; m/z 418 [M+H] ⁺
28		9-[6-(3-метокси-фенокси)-3-пиридил]-2-метил-7Н-пурин-8-он	1-(4-хлор-2-метил-пиримидин-5-ил)-3-[6-(3-метоксифенокси)-3-пиридил]мочевина (промежуточное соединение 54)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=1,89 мин; m/z 350 [M+H] ⁺
29		9-[6-(7-метил-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-	1-(4-хлорпиримидин-5-ил)-3-[6-(7-метил-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,23 мин; m/z 388 [M+H] ⁺

Прим.	Структура	Название	Промежуточное соединение мочевины	ЖХ-МС
		пиридил]-7Н-пурин-8-он	ил)окси-3-пиридил]-мочевина (промежуточное соединение 51)	

Пример 30

9-[6-[(3,3-Диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-7Н-пурин-8-он



Смесь 9-(6-фтор-3-пиридил)-2-метил-7Н-пурин-8-она (промежуточное соединение 56; 12 мг; 0,0489 ммоль), карбоната дикалия (11 мг; 0,0796 ммоль) и 3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ола (промежуточное соединение 50, WO2012/076877; 8,5 мг; 0,0518 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) подвергали вакуум-азотной продувке и перемешивали при 120°C в течение 1 часа, затем при 135°C в течение 4 часов. Добавляли 3-3-диметил-2Н-бензофуран-4-ол (2 мг) и реакцию перемешивали при 135°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток затем разбавляли этилацетатом (20 мл), затем промывали водой (5×20 мл). Органический слой затем сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали под вакуумом.

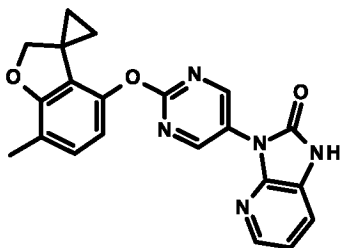
В отдельной пробирке смесь 9-(6-фтор-3-пиридил)-2-метил-7Н-пурин-8-она (промежуточное соединение 56; 17 мг; 0,0693 ммоль), карбоната дикалия (карбонат калия) (14 мг; 0,1013 ммоль), 3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ола (12 мг; 0,0731 ммоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) подвергали вакуум-азотной продувке и перемешивали при 120°C в течение 1 часа, затем при 135°C в течение 4 часов. Добавляли 3-3-диметил-2Н-бензофуран-4-ол (2 мг) и реакцию перемешивали при 135°C в течение 24 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой затем промывали водой (2×10 мл), затем рассолом (10 мл),

сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, затем концентрировали под вакуумом. На данном этапе содержимое обеих реакционных пробирок объединяли для очистки. Остаток затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (система Biotage) при использовании колонки MODUS 12g и смеси DCM:метанол от 99:1 до 95:5 в качестве элюента с последующей очисткой посредством обращенно-фазовой хроматографии (система Biotage) при использовании колонки C-18 25g и смеси вода:ацетонитрил от 95:5 до 55:45. Указанное в заголовке соединение 9-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-7H-пурин-8-он (1,2 мг) выделили в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,07 мин; m/z 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 31

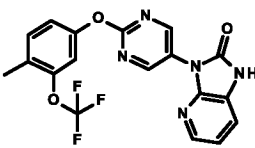
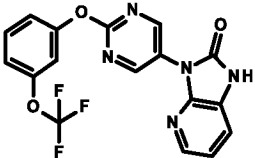
3-[2-(7-Метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)-оксипиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он

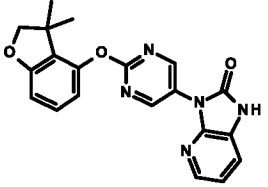


К раствору 3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (промежуточное соединение 73; 15 мг; 0,061 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 7-метил-2H-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ол (промежуточное соединение 156, WO2012/076877; 12 мг; 0,067 ммоль) и карбонат калия (13 мг; 0,092 ммоль), и смесь перемешивали в течение 20 часов при 90°C . Смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании SFAR 10 g в качестве колонки и смеси циклогексан/этилацетат от 60:40 до 0:100 в качестве элюента. Полученный остаток дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (система Biotage) на стационарной фазе C18 при использовании SNAP 12 g в качестве колонки и смеси вода/ацетонитрил от 70:30 до 10:90 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 3-[2-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (3,80 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,26 мин; m/z 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

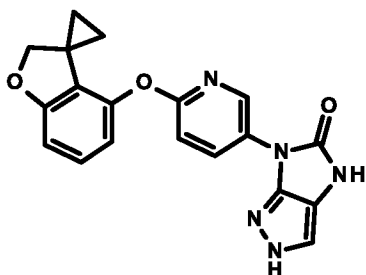
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 7-метил-2H-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ола (промежуточное соединение 156, WO2012/076877) на соответствующий фенол. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния при использовании смеси циклогексан/EtOAc или DCM/метанол в качестве элюента или картридж C-18 при использовании смеси вода/ацетонитрил в качестве элюента).

Пр.	Структура	Название	Фенол	ЯМР	ЖХ-МС
32		3-[2-[4-метил-3-(трифторметокси)-фенокси]-пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-он	4-метил-3-(трифторметокси)-фенол (промежуточное соединение 116, WO2011/069951)	¹ H-ЯМР (400 МГц; DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. 11.56 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 7.92 (dd, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.34 (dt, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 2.27 (s, 3H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,36 мин; m/z 404 [M+H] ⁺
17		3-[2-[3-(трифторметокси)-фенокси]-пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-2-он	3-(трифторметокси)фенол	-	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,29 мин; m/z 390 [M+H] ⁺

33		3-[2-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-б]пиридин-2-он	3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 50, WO2012/076877)	¹ H-ЯМР (400 МГц; DMSO-d ₆): δ м.д. 11.56 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.67 (d, 2H), 4.19 (s, 2H), 1.24 (s, 6H)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,20 мин; m/z 376 [M+H] ⁺
----	---	---	---	---	--

Пример 34

6-(6-Спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-2,4-дигидроимидазо[4,5-с]пирозол-5-он

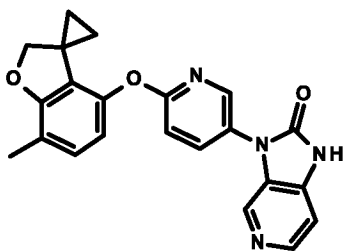


2-[(4-Метоксифенил)метил]-6-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-4H-имидазо[4,5-с]пирозол-5-он (промежуточное соединение 70; 8 мг; 0,017 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (1 мл; 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 5 суток. Растворитель выпаривали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии(система Biotage) на стационарной фазе C18 при использовании SFAR 12 г в качестве колонки и смеси вода/ацетонитрил от 80:20 до 75:25 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения 6-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-2,4-дигидроимидазо[4,5-с]пирозол-5-она (1,2 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,07 мин; m/z 362 [M+H]⁺.

Пример 35

3-[6-(7-Метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-он



Смесь N3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]пиридин-3,4-диамина (промежуточное соединение 80; 30 мг; 0,0832 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (22,26 мг; 0,1722 ммоль) (0,03 мл) в дихлорметане (1 мл) охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор бис(трихлорметил)карбоната (10 мг; 0,0337 ммоль) в дихлорметане (0,5000 мл) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли в EtOAc (15 мл) и промывали 0,4 М водным раствором HCl (10 мл) и рассолом (15 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и затем очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле при использовании колонки SNAP C-18 12 g, элюируя смесью вода:ацетонитрил от 95:5 до 40:60. Требуемые фракции собирали и концентрировали под вакуумом с получением 3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она (19 мг) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 1,85 мин; m/z 387 [M+H]⁺.

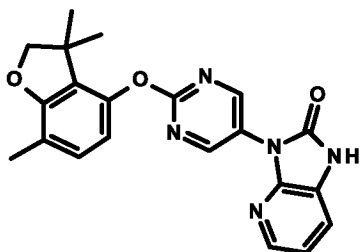
Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных вышеупомянутой методике, с заменой 4-метил-N2-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]пиридин-2,3-диамина (промежуточное соединение 75) на соответствующий диамин. Взаимодействия проводили при температурах в пределах между 0°C и комнатной температурой. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния при использовании смеси циклогексан/EtOAc или DCM/метанол в качестве элюента или картридж C-18 при использовании смеси вода/ацетонитрил в качестве элюента).

Пр.	Структура	Название	Диамин	ЖХ-МС
-----	-----------	----------	--------	-------

36		1-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он	N3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 81)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,23 мин; m/z 373 [M+H] ⁺
37		5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]-пиридин-2-он	6-метил-N2-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил-оксипиразин-2-ил)-пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 82)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,26 мин; m/z 388 [M+H] ⁺
38		6-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-пиразин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]-пиридин-2-он	5-метил-N2-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил-оксипиразин-2-ил)-пиридин-2,3-диамин (промежуточное соединение 83)	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt=2,27 мин; m/z 388 [M+H] ⁺

Пример 39

3-[2-[(3,3,7-Триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он



Смесь 3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она (промежуточное соединение 73; 40 мг; 0,1615 ммоль), 3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ола (промежуточное

соединение 184, WO2012076877; 80 мг; 0,2244 ммоль) и карбоната дикалия (карбонат калия) (48 мг; 0,3473 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Смесь затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл×3). Объединенные органические слои промывали рассолом (30 мл), разделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток затем очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (Biotage) при использовании колонки с диоксидом кремния MODUS 12g, элюируя 0-100% EtOAc в DCM. Требуемые фракции собирали и концентрировали. Этот остаток затем дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (Biotage) при использовании колонки SNAP 30g C-18, элюируя 5-95% ацетонитрила в воде. Требуемые фракции собирали и концентрировали с получением 3-[2-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]-пиридин-2-она (7 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,01 мин; m/z 390 [M+H]⁺.

Биологические примеры

Биологический пример 1: измерение модуляции каналов Kv3

Способность соединений по изобретению модулировать подтипы потенциалзависимых калиевых каналов Kv3.4/Kv3.3/Kv3.2/Kv3.1 может быть определена с использованием следующего анализа. Аналогичные способы могут быть использованы для исследования способности соединений по изобретению модулировать другие подтипы каналов.

Биология клетки

Для оценки эффектов соединений в отношении каналов Kv3.3 человека (hKv3.3) создавали стабильную клеточную линию, экспрессирующую каналы Kv3.3 человека, путем трансфекции клеток яичника китайского хомячка (CHO)-K1 вектором pVasMire_KCNC-3. Клетки культивировали в среде DMEM (среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко)/F12 (Gibco) с добавлением 10%-ной эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco), 1X заменимых аминокислот (Invitrogen) и 400 мкг/мл генетицина (G418). Клетки выращивали и поддерживали при 37°C в увлажненной среде, содержащей 5% CO₂ в воздухе.

Для оценки эффектов соединений в отношении каналов Kv3.2 человека (hKv3.2) создавали стабильную клеточную линию, экспрессирующую каналы Kv3.2 человека (hKv3.2), путем трансфекции клеток CHO-K1 вектором pCIN5-hKv3.2. Клетки

культивировали в среде DMEM/F12 с добавлением 10%-ной эмбриональной бычьей сыворотки (Gibco), 1X заменимых аминокислот (Invitrogen) и 500 мкг/мл гигромицина-B (Invitrogen). Клетки выращивали и поддерживали при 37°C в увлажненной среде, содержащей 5% CO₂ в воздухе.

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

Клеточную линию эмбриональной почки человека (НЕК)-hKv3.1 генерировали путем трансфекции клеток НЕК-293 экспрессионным вектором с человеческим Kv3.1 (NM_004976.4). Клетки культивировали в среде MEM с добавлением 10%-ного инактивированного нагреванием FBS, 2 mM L-глутамин, 1%-ного пенициллина-стрептомицина и 0,6 мг/мл генетицина (G418). Клетки НЕК-hKv3.1b амплифицировали в колбе T175 см² при 37°C с 5% CO₂, используя среду MEM для амплификации, содержащую селективный антибиотик G418 (0,6 мг/мл). Клетки отделяли каждые 3-4 суток, используя забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS) для двукратной промывки колбы, затем TrypLE для удаления клеток, и повторно высевали при плотности 2-4×10⁶ клеток/колба.

Для оценки эффектов соединений в отношении каналов Kv3.4 человека (hKv3.4):

Клеточную линию эмбриональной почки человека (НЕК)-hKv3.4 генерировали путем трансфекции клеток НЕК-293 экспрессионным вектором с человеческим Kv3.4 (NM_004978). Клетки культивировали в среде MEM с добавлением 10%-ного инактивированного нагреванием FBS, 2 mM L-глутамин, 1%-ного пенициллина-стрептомицина и 0,6 мг/мл генетицина (G418). Клетки НЕК-hKv3.4 амплифицировали в колбе T175 см² при 37°C с 5% CO₂, используя среду MEM для амплификации, содержащую селективный антибиотик G418 (0,6 мг/мл). Клетки отделяли каждые 3-4 суток, используя забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS) для двукратной промывки колбы, затем TrypLE для удаления клеток, и повторно высевали при плотности 4-8×10⁶ клеток/колба.

Приготовление клеток для экспериментов IonWorks Quattro™

В день эксперимента клетки извлекали из инкубатора и культуральную среду удаляли. Клетки промывали 5 мл PBS Дульбекко (DPBS), не содержащего кальций и магний, и отделяли путем добавления 3 мл Versene (Invitrogen, Италия) с последующей кратковременной инкубацией при 37°C в течение 5 минут. Колбу встряхивали для разделения клеток и добавляли 10 мл DPBS, содержащего кальций и магний, с получением суспензии клеток. Затем эту суспензию клеток помещали в центрифужную пробирку на 15

мл и центрифугировали в течение 2 мин при 1200 об/мин. После центрифугирования супернатант удаляли, и клеточный осадок повторно суспендировали в 4 мл DPBS, содержащего кальций и магний, используя пипетку на 5 мл для разрушения осадка. Затем объем клеточной суспензии корректировали для получения концентрации клеток для анализа примерно 3 миллиона клеток на мл.

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

Электрофизиология

Эксперименты проводили при комнатной температуре с использованием электрофизиологической технологии на плоской матрице IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) с помощью PatchPlate™ PPC. Протоколы стимуляции и сбор данных осуществляли с помощью микрокомпьютера (Dell Pentium 4). Межэлектродное сопротивление плоских электродов (R_p) определяли посредством подачи скачков разности потенциалов 10 мВ через каждую ячейку. Эти измерения выполняли перед добавлением клеток. После добавления клеток и создания изоляции проводили проверку изоляции посредством приложения скачка разности потенциалов от -80 мВ до -70 мВ в течение 160 мс. После этого добавляли раствор амфотерицина В к стороне электрода внутри ячейки для получения доступа к внутреннему содержимому клетки. Клетки выдерживали при -70 мВ. Вычитание утечки проводили во всех экспериментах посредством применения 50 мс гиперполяризующих (10 мВ) опережающих импульсов, чтобы вызвать токи утечки, с последующим 20 мс периодом при потенциале покоя перед тестовыми импульсами.

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

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

Для анализов hKv3.4, , начиная от исходного потенциала -70 мВ, первый тестовый импульс при -15 мВ применяли в течение 100 мс, а после 200 мс при -70 мВ применяли второй импульс при 0 мВ в течение 100 мс, затем после 200 мс при -70 мВ применяли третий импульс при +40 мВ в течение 200 мс.

Растворы и лекарственные средства

Внутриклеточный раствор содержал следующее (в мМ): К-глюконат 100, KCl 54, MgCl₂ 3,2, N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновую кислоту (HEPES) 5, при значении pH, доведенном до 7,3 с помощью KOH. Раствор амфотерицина В готовили в виде исходного раствора 50 мг/мл в DMSO и разбавляли до конечной рабочей концентрации 0,1 мг/мл во внутриклеточном растворе. Внешний раствор представлял собой забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS) и содержал следующее (в мМ): CaCl₂ 0,90, KCl 2,67, KH₂PO₄ 1,47, MgCl·6H₂O 0,493, NaCl 136,9, Na₃PO₄ 8,06, с pH 7,4.

Соединения, используемые в изобретении (или референсные соединения, такие как N-циклогексил-N-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-N'-фенил-мочевина), растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) при исходной концентрации 10 мМ. Эти растворы дополнительно разбавляли DMSO с использованием Biomek FX (Beckman Coulter) в планшете на 384 соединения. Каждое разведение (1 мкл) переносили в другой планшет для соединений и добавляли внешний раствор, содержащий 0,05% плюроновой кислоты (66 мкл). Добавляли 3,5 мкл из каждого планшета, содержащего соединение по изобретению, и инкубировали с клетками во время эксперимента IonWorks Quattro™. Конечное разведение для анализа составило 200, а конечные концентрации соединений находились в диапазоне от 50 мкМ до 50 нМ.

Анализ данных

Показания приборов анализировали и собирали, используя как сопротивление изоляции (более 20 МОм), так и максимальную амплитуду тока (более 500 пА при скачке разности потенциалов 40 мВ) в отсутствие соединения, чтобы исключить неподходящие клетки из дальнейшего анализа. Для анализов hKv3.2 и hKv3.1, парные сравнения значений вызванных токов перед добавлением лекарственного средства и после добавления лекарственного средства, измеренные для потенциала -15 мВ, использовали для определения эффекта положительной модуляции для каждого соединения. Опосредованные каналами Kv3 внешние токи определяли путем измерения средней амплитуды тока в течение заключительных 10 мс импульса напряжения -15 мВ минус средний базовый ток при -70 мВ в течение периода 10 мс сразу перед стадией -15 мВ. Эти

токи каналов Kv3 после добавления тестируемого соединения затем сравнивали с токами, зарегистрированными до добавления соединения. Данные нормализовали по максимальному эффекту референсного соединения (50 мкМ *N*-циклогексил-*N*-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-*N'*-фенилмочевины) и по эффекту контрольного носителя (0,5% DMSO). Эти нормализованные данные анализировали с использованием программного обеспечения ActivityBase или Excel. Концентрацию соединения, требуемую для увеличения токов на 50% от максимального увеличения, вызываемого референсным соединением (EC₅₀), определяли путем аппроксимации данных зависимости ответа от концентрации с использованием четырехпараметрической логистической функции в ActivityBase. Для анализов hKv3.3, парные сравнения вызванных токов в интервале до добавления лекарственного средства и после добавления лекарственного средства измеряли для шага 0 мВ, учитывая пиковый ток и затухание (инактивацию) тока в течение длительности тестового импульса 0 мВ (500 мс).

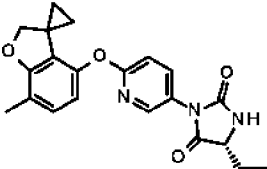
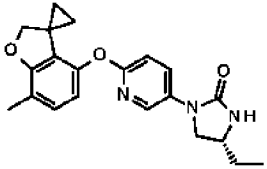
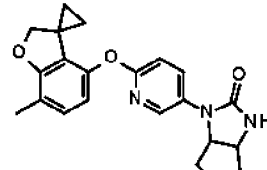
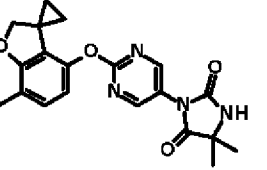
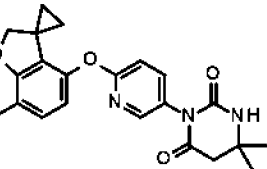
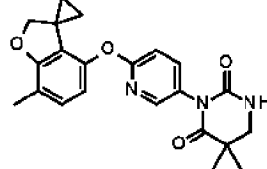
N-Циклогексил-*N*-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-*N'*-фенилмочевину получили от ASINEX (регистрационный номер: 552311-06-5).

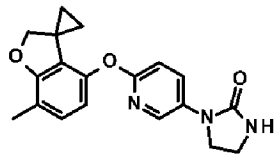
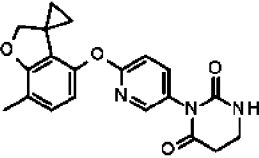
Результаты

Структуры ряда соединений референсных примеров приведены в Таблице 1. Соединение по референсному примеру 1 содержит гидантоин, присоединенный к центральному пиридицильному кольцу, в то время как соединения по референсным примерам со 2 по 8 содержат различные альтернативные гетероциклические группы, присоединенные к центральному пиридицильному кольцу. Данные для всех соединений по референсным примерам 1-8, протестированных в описанном выше анализе, также представлены в Таблице 1.

Соединение по референсному примеру 1 было синтезировано, как описано в WO2012/076877. Соединения по референсным примерам со 2 по 9 были синтезированы при использовании методик, аналогичных раскрытым здесь.

Таблица 1: результаты анализа Kv3.1

Референсный пример	Kv3.1 pEC ₅₀	Kv3.1 макс. R, %
RE1  (пример 62 из WO2012/076877)	6,1	157
RE2 	4,7	92
RE3 	<4,3	30
RE4  (пример 58 из WO2012/076877)	5,14	158
RE5 	4,95	90
RE6 	4,6	111

Референсный пример	Kv3.1 pEC ₅₀	Kv3.1 макс. R, %
RE7 	4,4	29
RE8 	4,6	140

Данные, приведенные в Таблице 1, показывают, что модификация этилзамещенного гидантоинового кольца (референсный пример 1) в соответствующую этилзамещенную мочевины (референсный пример 2) или конденсированную кислород-содержащую 5,5-бициклическую мочевины (референсный пример 3) приводит к значительному снижению показателей pEC₅₀ и макс.R в анализе Kv3.1. Аналогично, модификация гидантоинового кольца соединения по референсному примеру 4 в соответствующий дигидроурацил (референсный пример 5) и *гем*-диметил-изомер (референсный пример 6) приводит к значительному снижению показателей pEC₅₀ и макс.R в анализе Kv3.1. Удаление заместителей у мочевины или дигидроурацила приводит к дальнейшему снижению эффективности (референсные примеры 7 и 8).

Данные для всех соединений, протестированных в описанном выше анализе, представлены в Таблице 2.

Таблица 2: результаты анализа Kv3.1

Соединение Примера	Kv3.1 pEC ₅₀	Kv3.1 макс. R, %	Соединения Примера	Kv3.1 pEC ₅₀	Kv3.1 макс. R, %
Пример 1	6,7	148	Пример 21	5,0	96
Пример 2	6,8	83	Пример 22	6,3	166
Пример 3	7,0	197	Пример 23	5,0 (n=4) 5,1 (n=2)	101 107
Пример 4	5,9	111	Пример 24	6,0	144
Пример 5	6,5	132	Пример 25	6,5	190

Соединение Примера	Кv3.1 pEC₅₀	Кv3.1 макс. R, %	Соединения Примера	Кv3.1 pEC₅₀	Кv3.1 макс. R, %
Пример 6	5,7	221	Пример 26	7,3	135
Пример 7	6,3 (n=4)	89	Пример 27	5,8 (n=6)	134
	6,4 (n=2)	96		5,9 (n=4)	138
Пример 8	6,7	204	Пример 28	5,4	140
Пример 9	5,9	147	Пример 29	6,8	117
Пример 10	5,7	94	Пример 30	6,9	123
Пример 11	6,5	205	Пример 31	6,7	217
Пример 12	6,5	164	Пример 32	5,8	174
Пример 13	6,7	194	Пример 33	6,1	194
Пример 14	6,0	124	Пример 34	5,0 (n=4)	128
				5,0 (n=2)	131
Пример 15	6,0	201	Пример 35	6,0	225
Пример 16	5,5	124	Пример 36	6,2	113
Пример 17	5,9 (n=14)	103	Пример 37	6,9	124
	6,0 (n=6)	125			
Пример 18	6,6	148	Пример 38	6,7	122
Пример 19	6,5	99	Пример 39	5,8	215
Пример 20	6,1 (n=6)	145			
	6,2 (n=4)	155			

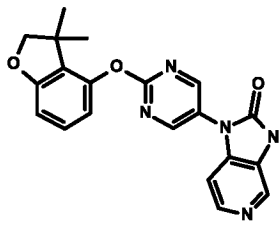
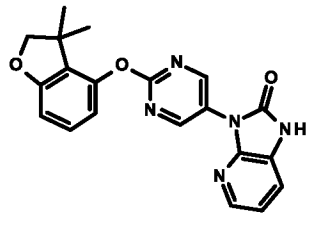
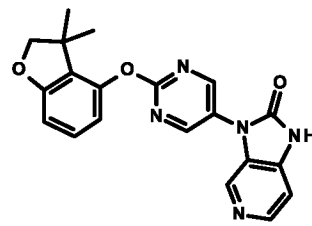
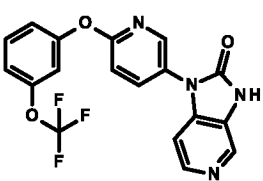
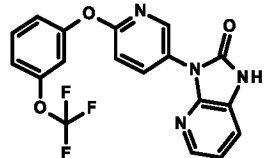
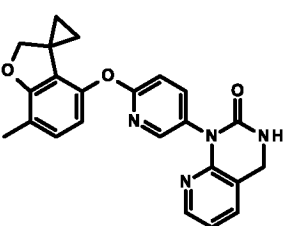
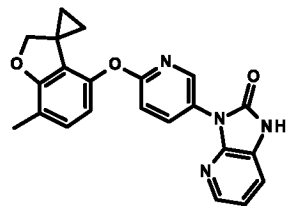
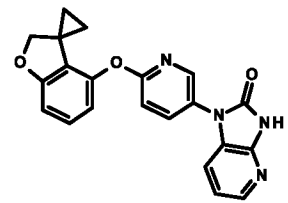
* Данные округляются до одного знака после запятой.

Данные, приведенные в Таблице 2, показывают, что 5-членная мочевины, конденсированная с 5- или 6-членным гетероароматическим кольцом, приводит к образованию соединений, демонстрирующих хорошие показатели pEC₅₀ в анализе Кv3.1.

Данные для соединений по референсным примерам, содержащих 5-членную мочевины, конденсированную с 3-пиридинильным кольцом, или 6-членную мочевины, конденсированную с 6-членным гетероциклическим кольцом, и их соответствующие соединения по примерам представлены в Таблице 3.

Таблица 3: результаты анализа Кv3.1

Референсный пример	Кv3.1 pEC₅₀	Пример	Кv3.1 pEC₅₀
RE9	<4,3	Пример 33	6,2

Референсный пример	Кv3.1 pEC ₅₀	Пример	Кv3.1 pEC ₅₀
			
		Пример 23	
RE10	5,6	Пример 7	6,4
			
RE11	5,7	Пример 1	6,7
		Пример 36	6,2
			
			

* Данные округляются до одного знака после запятой.

Данные, представленные в Таблице 3, показывают, что соединение по референсному примеру 9, содержащее 5-членную мочевины, конденсированную с 3-пиридинильной группой, менее эффективно, чем его соответствующее 1-пиридинильное соединение (Пример 33) и 2-пиридинильное соединение (Пример 23). Соединение по референсному примеру 10, содержащее 5-членную мочевины,

конденсированную с 3-пиридинильной группой, менее эффективно, чем его соответствующее 1-пиридинильное соединение (Пример 7). Соединение по референсному примеру 11, содержащее 6-членную мочевины, конденсированную с 1-пиридинильной группой, менее эффективно, чем его соответствующая 5-членная мочевины, конденсированная с 1-пиридинильной группой (Пример 1) и 5-членная мочевины, конденсированная с 4-пиридинильной группой (Пример 36).

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

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

где:

Y_0 представляет собой значение тока в начале деполяризующего импульса напряжения;

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

K представляет собой константу скорости, и

τ_{act} представляет собой постоянную времени активации, которая является величиной, обратной K .

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

Каналы Kv3.1, Kv3.2 и Kv3.3 должны активироваться и дезактивироваться очень быстро, чтобы дать возможность нейронам возбуждать потенциалы действия с высокой частотой (Rudy *et al.*, 2001). Замедление активации будет, по-видимому, задерживать наступление реполяризации потенциала действия; замедление дезактивации может привести к гиперполяризующим токам, что снижает возбудимость нейрона и задерживает время до того, как нейрон сможет возбудить дополнительный потенциал действия. Вместе

эти два замедляющих эффекта в отношении активации и дезактивации каналов скорее всего приведут к снижению, а не к облегчению способности нейронов возбуждаться при высоких частотах. Таким образом, соединения, которые обладают таким замедляющим эффектом в отношении каналов Kv3.1 и/или Kv3.2 и/или Kv3.3, будут эффективно вести себя как отрицательные модуляторы каналов, приводя к замедлению возбуждения нейронов. Этот последний эффект был продемонстрирован для некоторых соединений, раскрытых в WO2011/069951, где заметное увеличение τ_{act} можно наблюдать из записей, снятых с «быстровозбуждающихся» интернейронов в коре головного мозга крысы с использованием электрофизиологических методов *in vitro*. Добавление соответствующих соединений снижает способность нейронов возбуждаться в ответ на серии деполяризующих импульсов при 300 Гц.

Следовательно, хотя некоторые соединения могут быть идентифицированы действующими как положительные модуляторы в анализе рекомбинантных клеток в Биологическом примере 1, те соединения, которые заметно увеличивают значение τ_{act} , могут снижать способность нейронов в нативных тканях возбуждаться при высокой частоте.

Биологический пример 2: определение фармакокинетических параметров *in vivo*

Материалы и методы

Взрослым самцам крыс (Charles River, Италия) перорально вводили тестируемое соединение в дозе 1 мг/кг (5 мл/кг, в 5% об./об. DMSO, 0,5% мас./об. НРМС в воде) и внутривенно в дозе 0,5 мг/кг (2 мл/кг в 5% об./об. DMSO, 40% мас./об. PEG400 в физиологическом растворе). После перорального введения образцы крови собирали под глубокой анестезией изофлуораном из воротной вены и сердца каждой крысы (по 1 крысе на момент времени). После внутривенного введения у каждой крысы брали серийные образцы крови из латеральной хвостовой вены. Образцы крови и головного мозга собирали через 0,5 часа после введения дозы для этих животных. Во всех случаях образцы крови собирали в пробирки с EDTA (этилендиаминтетраацетат) калия.

Еще одна группа крыс (n=1 на каждое тестируемое соединение) получала однократное внутривенное введение ингибитора транспорта Pgp элакридара (3 мг/кг) незадолго до перорального введения тестируемого соединения в дозе 1 мг/кг, как указано выше.

Образцы крови и головного мозга могут быть проанализированы на концентрацию тестируемого соединения с использованием способа, основанного на осаждении белка

ацетонитрилом с последующим анализом ВЭЖХ/МС-МС с помощью оптимизированного аналитического метода.

Анализ

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

Внутривенное дозирование: максимальная концентрация с течением времени (Смакс), интегрированная концентрация с течением времени (AUC), клиренс (Cl_b), объем распределения (V_{ss}), период полувыведения (t_{1/2}) и концентрация в мозге/крови из сердца через 0,5 ч.

Пероральное дозирование: Смакс, время достижения максимальной концентрации (Тмакс), AUC, биодоступность (F%), абсорбированная фракция (F_a%), соотношение кровь-мозг (AUC В/В) и кратное изменение AUC В/В в присутствии элакридара.

Таблица 4: AUC и концентрации тестируемых соединений

Пример	AUC В/В (соотношение мозг/кровь)	Концентрация в мозге/крови из сердца через 0,5 ч
8	<0,1	<0,1
13	0,12	0,13
17	0,45	0,76
24	0,29	0,33
26	<0,1	<0,1
33	0,65	0,63

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

Определение связывания в крови и тканях мозга

Цельную кровь крыс линии Спрег-Доули (Sprague Dawley), собранную на неделе эксперимента с использованием К3-EDТА в качестве антикоагулянта, разбавляли изотоническим фосфатным буфером 1:1 (об./об.). Цельный мозг крыс линии Спрег-Доули,

хранящийся в замороженном виде при -20°C , размораживали и гомогенизировали в искусственной спинномозговой жидкости (СМЖ) 1:2 (мас./об.).

Соответствующее количество тестируемого соединения растворяли в DMSO с получением 10 миллимолярного раствора. Затем готовили дополнительные разведения для получения рабочего раствора 166,7 микромоль, используя 50% ацетонитрил в воде MilliQ. Этот рабочий раствор использовали для добавления в образец крови для получения конечной концентрации 0,5 микромоль в цельной крови. Подобным образом, этот рабочий раствор использовали для добавления в образцы головного мозга, чтобы получить конечную концентрацию 5 микромоль в цельном мозге. Из этих препаратов крови и головного мозга сразу же извлекали контрольные образцы ($n=3$), которые использовали для расчета изначального восстановления тестируемых образцов.

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

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

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

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

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

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

Затем:

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

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

Исследование метаболической стабильности в гепатоцитах in vitro

Задача данного исследования состояла в определении метаболической стабильности тестируемых соединений в микросомах печени крысы и человека. Верапамил и декстрометорфан использовали в качестве положительных контролей для инкубации микросом.

Среду для инкубирования готовили посредством смешивания 11,2 мл одноосновного фосфата калия и 38,8 мл двухосновного фосфата калия, разведенных до 1 л водой. Криоконсервированные микросомы размораживали и хранили на льду до использования. Микросомы затем разводили в инкубационной среде до концентрации белка 0,56 мг/мл. Клетки центрифугировали, ресуспендировали в среде и подсчитывали с помощью гемоцитометра. Жизнеспособность клеток измеряли с использованием теста исключения трипанового синего.

Раствор системы регенерации NADPH готовили посредством растворения 1,7 мг NADP (никотинамидадениндинуклеотидфосфат), 7,8 мг G6P (глюкозо-6-фосфат) и 6 единиц G6P-дегидрогеназы в 1 мл 2% раствора бикарбоната натрия (приготовленного посредством растворения 20 г NaHCO_3 в 1 л воды).

Тестируемые соединения отдельно растворяли в DMF с получением 10 мМ исходных растворов, которые затем разбавляли в смеси вода/ацетонитрил 50/50 (об./об.) с получением соответствующих 50 мкМ рабочих растворов. Верапамил и декстрометорфан растворяли в DMF для получения 10 мМ раствора верапамила и 10 мМ раствора декстрометорфана. Затем эти растворы разбавляли в инкубационной среде, чтобы получить 50 мМ рабочий раствор верапамила и 50 мкМ рабочий раствор декстрометорфана.

Аликвоты по 800 мкл системы регенерации NADPH предварительно нагревали при 37°C в течение 5 минут. 5 мкл 50 мкМ тестовых соединений, верапамила или декстрометорфана добавляли к 445 мкл раствора микросом с концентрацией 0,56 мг/мл, и

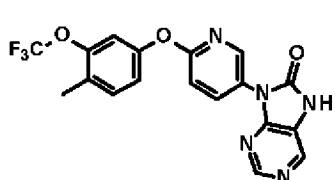
инкубационную смесь предварительно нагревали в 96-луночной планшете с глубокими лунками объемом 2 мл (планшет для инкубирования) при 37°C в течение 5 минут. Реакции в инкубационных смесях инициировали посредством добавления 50 мкл предварительно нагретой системы регенерации NADPH в инкубационные смеси. Из инкубационных смесей отбирали аликвоты по 50 мкл через: 0, 3, 6, 9, 15 и 30 минут, и реакции останавливали посредством добавления 100 мкл ацеонтрила с соответствующим внутренним стандартом. Образцы затем разбавляли 120 мкл воды (конечное содержание органического растворителя на уровне 37%) и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут перед проведением анализа ЖХ-МС/МС.

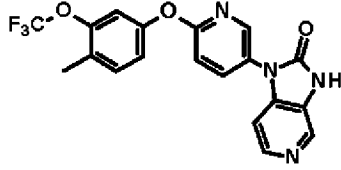
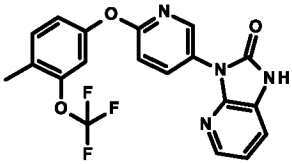
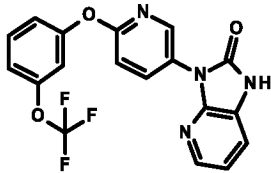
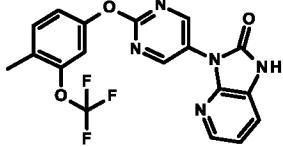
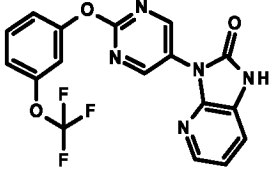
Метаболическую стабильность рассчитывали по соотношению площадей пиков оставшегося тестируемого соединения и внутреннего стандарта в зависимости от времени. Внутренний клиренс (CL_{int}) определяли по константе скорости элиминации первого порядка k (мин^{-1}) (полученной с помощью GraphPad путем построения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

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

Значения CL_{int} выражали в мл/мин/г печени, как показано в таблице 5:

Таблица 5: фармакокинетические параметры тестируемых соединений

Пример	$Kv_{3.1}$ pEC ₅₀	%FU крови	%FU мозга	Cl _i крысы (мл/мин/г)	Cl _i человека (мл/мин/г)
RE12  (пример 25 из WO2021214090)	5,2*	0,7	0,6	1,5	1,7
RE13	5,6**	1,3	0,5	1,3	0,6

Пример	Кv3.1 pEC ₅₀	%FU крови	%FU мозга	Слі крысы (мл/мин/г)	Слі человека (мл/мин/г)
 (пример 47 из WO2021214090)					
пример 4 	5,9	0,2	0,3	0,9	0,7
пример 7 	6,4	-	-	-	-
пример 32 	5,8	1,0	0,6	0,9	0,8
пример 17 	6,0	1,6	1,6	<0,5	<0,5

* На основании значения EC₅₀ 5,9, как указано в WO2021214090. Соединение по референсному примеру 12 получали посредством способов, аналогичных способам по Примерам - ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,04 мин; m/z 404 [M+H]⁺.

** На основании значения EC₅₀ 2,4, как указано в WO2021214090. Соединение по референсному примеру 13 получали посредством способов, аналогичных способам по Примерам - ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt составляет 2,07 мин; m/z 403 [M+H]⁺.

Данные, приведенные в Таблице 5, показывают, что соединение по Примеру 17 демонстрирует множество желательных свойств: сохраняя высокую эффективность (pEC₅₀ 6,0), соединение по Примеру 17 также имеет большую долю несвязанной фракции (1,6% в крови и мозге) и высокий клиренс (Cl_i <0,5 у людей и крыс). Эти свойства благоприятно отличают его от соединений, таких как соединения по Примерам 4 и 32, и референсным примерам 12 и 13 (примеры 25 и 27 из WO2021214090).

Пример композиции 1 - таблетка:

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват, и/или производное может быть непосредственно использовано известным образом в качестве активного ингредиента для изготовления таблеток следующего состава:

На таблетку

Активный ингредиент	200 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	20 мг
	425 мг

Пример композиции 2 - капсула:

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват, и/или производное может быть непосредственно использовано известным образом в качестве активного ингредиента для изготовления капсул следующего состава:

На капсулу

Активный ингредиент	100,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг
Тальк	4,5 мг
Стеарат магния	0,5 мг
	220,0 мг

Дополнительные животные модели

В патентных заявках WO2011/069951, WO2012/076877, WO2012/168710, WO2013/175215 WO2013/182851, WO2013/083994, WO2013/182850, WO2017/103604, WO2018/020263, WO2018/109484 и WO2020/079422 (все включены в качестве ссылки) продемонстрирована активность соединений, которые являются модуляторами Kv3.1 и

Kv3.2, на животных моделях судорог, гиперактивности, расстройств сна, психоза, нарушений слуха, биполярных расстройств и боли.

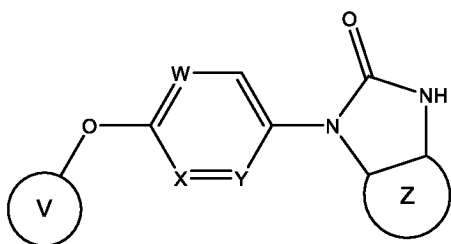
В патентной заявке WO2013/175211 (включенной в качестве ссылки) продемонстрирована эффективность соединения, которое является модулятором Kv3.1 и Kv3.2, в модели острой потери слуха, вызванной шумом, у шиншиллы, а также оценена эффективность соединения в модели дефицита центральной слуховой обработки и в модели шума в ушах.

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

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

Подпункты изобретения:

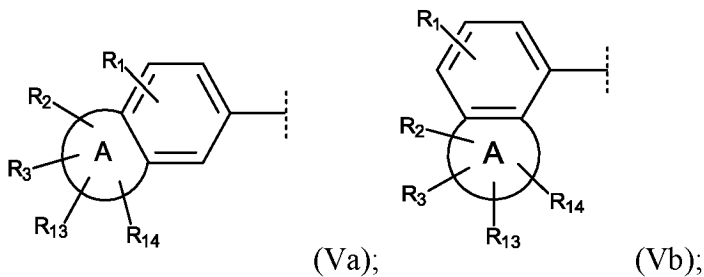
Подпункт 1. Соединение формулы (I):



где:

V представляет собой группу (Va), группу (Vb) или группу (Vc);

где группа (Va) и группа (Vb) представляют собой:



где:

R_1 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген, галоген C_{1-4} алкил, CN, C_{1-4} алкокси или галоген C_{1-4} алкокси;

R_2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-5} спирокарбоцикл, галоген C_{1-4} алкил или галоген;

R_3 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_3 отсутствует;

R_{13} представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_{13} отсутствует;

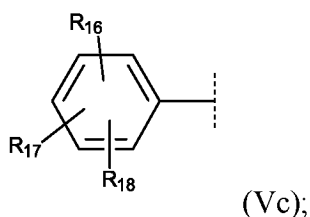
R_{14} представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_{14} отсутствует;

A представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O; где указанный гетероцикл возможно конденсирован с циклопропильной группой, или циклобутильной группой, или циклопентильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенолом;

где R_2 и R_3 могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

R_2 может быть присоединен к атому конденсированного кольца; и где R_{13} и R_{14} могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

где группа (Vc) представляет собой:



где:

R_{16} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкокси или CN;

R_{17} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или галоген C_{1-4} алкокси;

R_{18} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси;

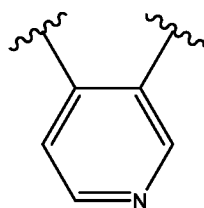
W представляет собой N или CH;

X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

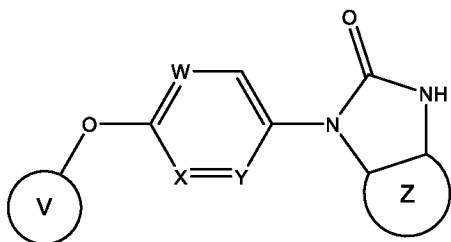
где по меньшей мере один из W, X и Y представляет собой CH, и когда один из X и Y представляет собой N, другой представляет собой CH;

Z представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, и где один из атомов азота и один из атомов углерода могут быть независимо возможно замещены метилом; или Z представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, где один из атомов углерода может быть возможно замещен метилом;
и



при условии, что Z не представляет собой
или его соль, и/или сольват, и/или производное.

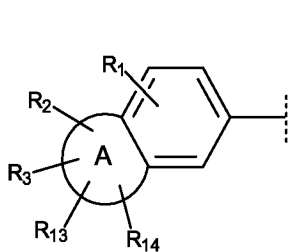
Подпункт 2. Соединение формулы (I):



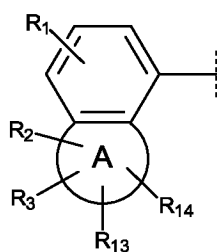
где:

V представляет собой группу (Va), группу (Vb) или группу (Vc);

где группа (Va) и группа (Vb) представляют собой:



(Va);



(Vb);

где:

R₁ представляет собой H, C₁₋₄-алкил, галоген, галогенC₁₋₄-алкил, CN, C₁₋₄-алкокси, или галогенC₁₋₄-алкокси;

R_2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-5} спирокарбоцикл, галоген C_{1-4} алкил или галоген;

R_3 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_3 отсутствует;

R_{13} представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_{13} отсутствует;

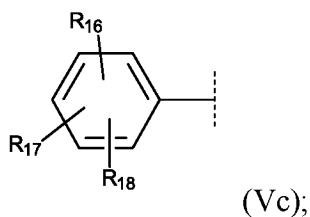
R_{14} представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил, галоген; или R_{14} отсутствует;

A представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O; где указанный гетероцикл возможно конденсирован с циклопропильной группой, или циклобутильной группой, или циклопентильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

где R_2 и R_3 могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

R_2 может быть присоединен к атому конденсированного кольца; и где R_{13} и R_{14} могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

где группа (Vc) представляет собой:



где:

R_{16} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкокси или CN;

R_{17} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или галоген C_{1-4} алкокси;

R_{18} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси;

W представляет собой N или CH;

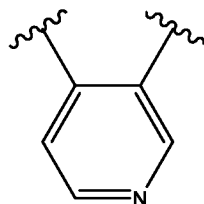
X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

где по меньшей мере один из W, X и Y представляет собой CH, и когда один из X и Y представляет собой N, другой представляет собой CH;

Z представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, и где один из атомов азота и один из атомов углерода могут быть независимо возможно замещены метилом; или Z представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один

или два атома азота, где один из атомов углерода может быть возможно замещен метилом;
и



при условии, что Z не представляет собой ;

или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват, и/или производное.

Подпункт 3. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват согласно подпункту 2.

Подпункт 4. Соединение или его сольват согласно подпункту 3.

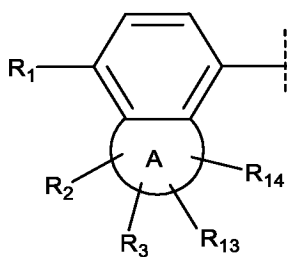
Подпункт 5. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль согласно подпункту 2.

Подпункт 6. Соединение согласно подпункту 1 или 2.

Подпункт 7. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, где V представляет собой группу (Va).

Подпункт 8. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, где V представляет собой группу (Vb).

Подпункт 9. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 8, где (Vb) представляет собой:

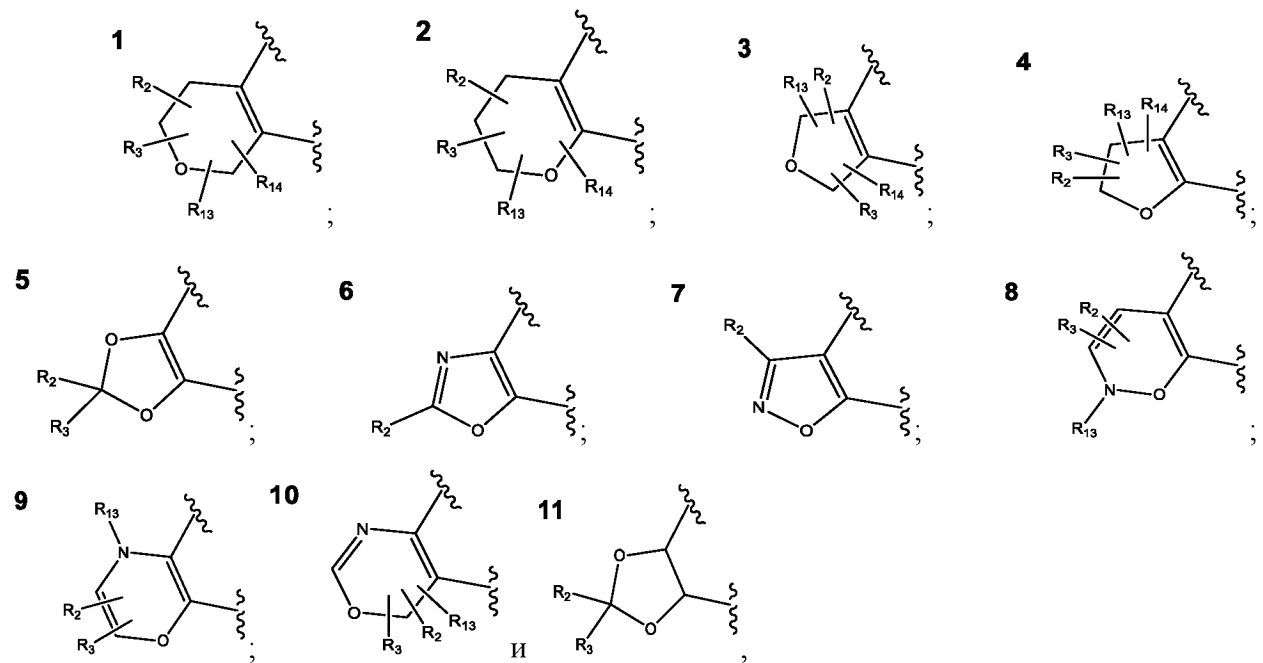


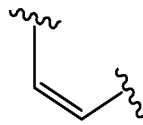
Подпункт 10. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-9, где R₁ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галоген, галогенC₁₋₄алкил или CN, в частности C₁₋₄алкил, такой как метил.

Подпункт 11. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 10, где R₁ представляет собой H.

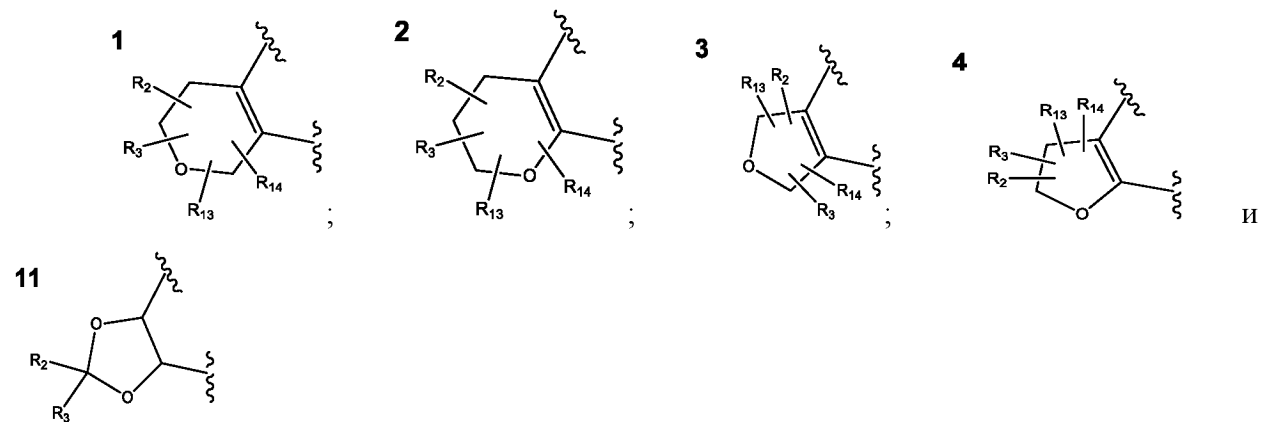
Подпункт 12. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 10, где R_1 представляет собой метил.

Подпункт 13. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-12, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из:

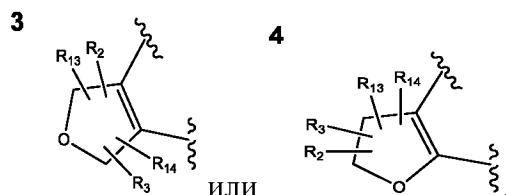


где  обозначает точку, в которой кольцо А конденсировано с фенильным кольцом.

Подпункт 14. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 13, где кольцо А выбрано из группы, состоящей из:



Подпункт 15. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 14, где кольцо А представляет собой:



Подпункт 16. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-15, где R_2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-5} спирокарбоцикл или галоген; в частности C_{1-4} алкил или C_{3-5} спирокарбоцикл.

Подпункт 17. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 16, где R_2 представляет собой C_3 спирокарбоцикл.

Подпункт 18. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 17, где R_2 представляет собой метил или галоген, например фтор.

Подпункт 19. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 18, где R_2 представляет собой метил.

Подпункт 20. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-19, где R_3 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкил или галоген.

Подпункт 21. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 20, где R_3 представляет собой метил или галоген, например фтор.

Подпункт 22. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 21, где R_3 представляет собой метил.

Подпункт 23. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-22, где R_{13} представляет собой H или отсутствует и предпочтительно отсутствует.

Подпункт 24. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-23, где R_{14} представляет собой H или отсутствует и предпочтительно отсутствует.

Подпункт 25. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, где V представляет собой группу (Vc).

Подпункт 26. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25, где R₁₆ представляет собой C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галогенC₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкокси или CN.

Подпункт 27. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 26, где R₁₆ представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, хлор, фтор, метокси, этокси, пропокси, трифторметил, трифторметокси или CN.

Подпункт 28. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 27, где R₁₆ представляет собой трифторметокси или метокси.

Подпункт 29. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-28, где R₁₆ находится в *мета*-положении.

Подпункт 30. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-29, где R₁₇ представляет собой H, галоген, CN, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси.

Подпункт 31. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 30, где R₁₇ представляет собой H.

Подпункт 32. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 31, где R₁₇ представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, хлор, фтор, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси или CN.

Подпункт 33. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 32, где R₁₇ представляет собой метил или CN.

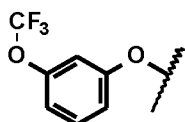
Подпункт 34. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 30-33, где R₁₇ находится в *пара*-положении.

Подпункт 35. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-34, где R₁₈ представляет собой H.

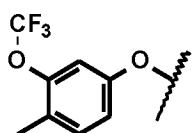
Подпункт 36. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-29, где R₁₇ представляет собой H, и R₁₈ представляет собой H.

Подпункт 37. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 36, где R₁₆ находится в *мета*-положении.

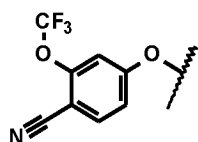
Подпункт 38. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-37, где V представляет собой:



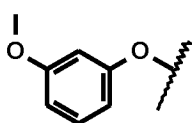
Подпункт 39. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-37, где V представляет собой:



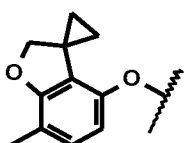
Подпункт 40. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-37, где V представляет собой:



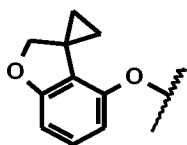
Подпункт 41. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6 или 25-37, где V представляет собой:



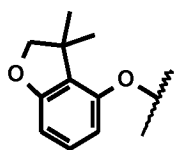
Подпункт 42. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-24, где V представляет собой:



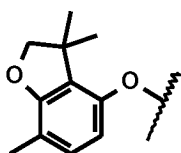
Подпункт 43. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-24, где V представляет собой:



Подпункт 44. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-24, где V представляет собой:



Подпункт 45. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-24, где V представляет собой:



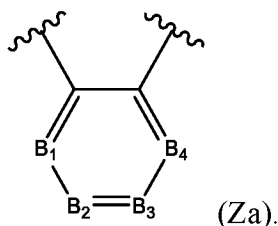
Подпункт 46. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-45, где W представляет собой N, и X и Y представляют собой СН.

Подпункт 47. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-45, где W представляет собой N, X представляет собой N, и Y представляет собой СН.

Подпункт 48. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-45, где W представляет собой N, X представляет собой СН, и Y представляет собой N.

Подпункт 49. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-45, где W и X представляют собой СН, и Y представляет собой N.

Подпункт 50. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-49, где Z представляет собой группу (Za):



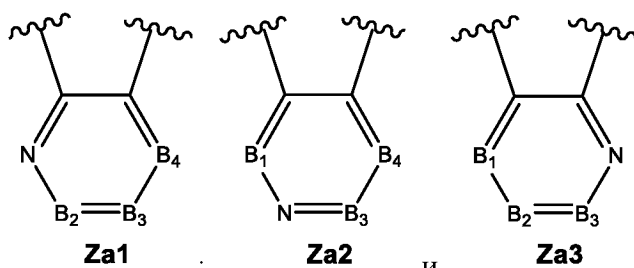
Подпункт 51. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 50, где B₁ представляет собой N.

Подпункт 52. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 50, где B₂ представляет собой N.

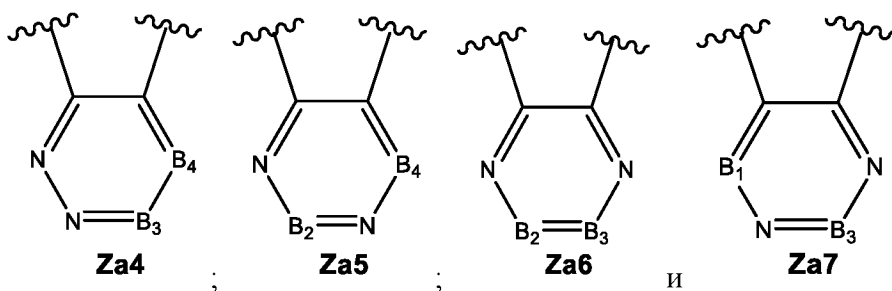
Подпункт 53. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 50, где B₃ представляет собой N.

Подпункт 54. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 50, где B₄ представляет собой N.

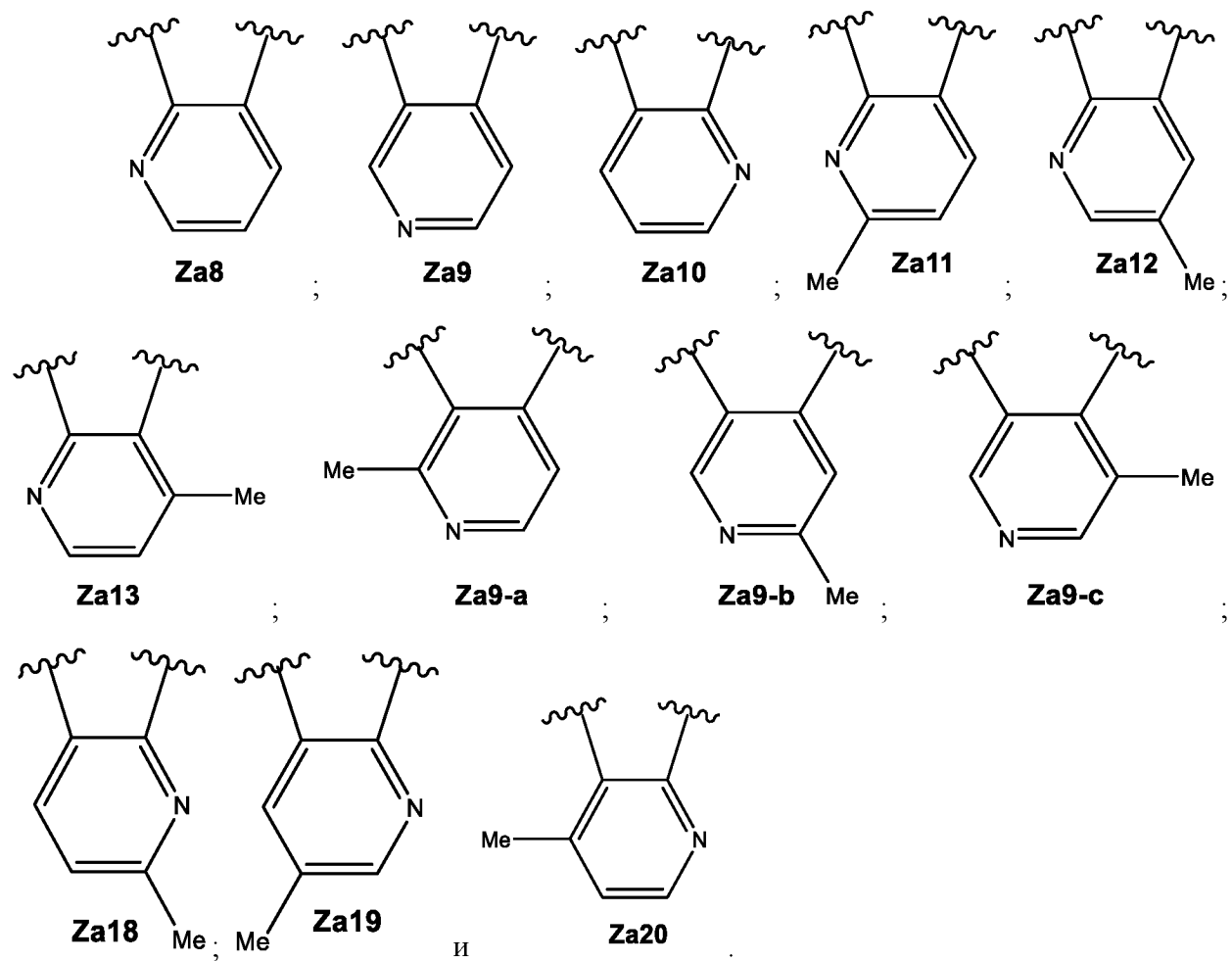
Подпункт 55. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 50, где (Za) выбран из группы, состоящей из:



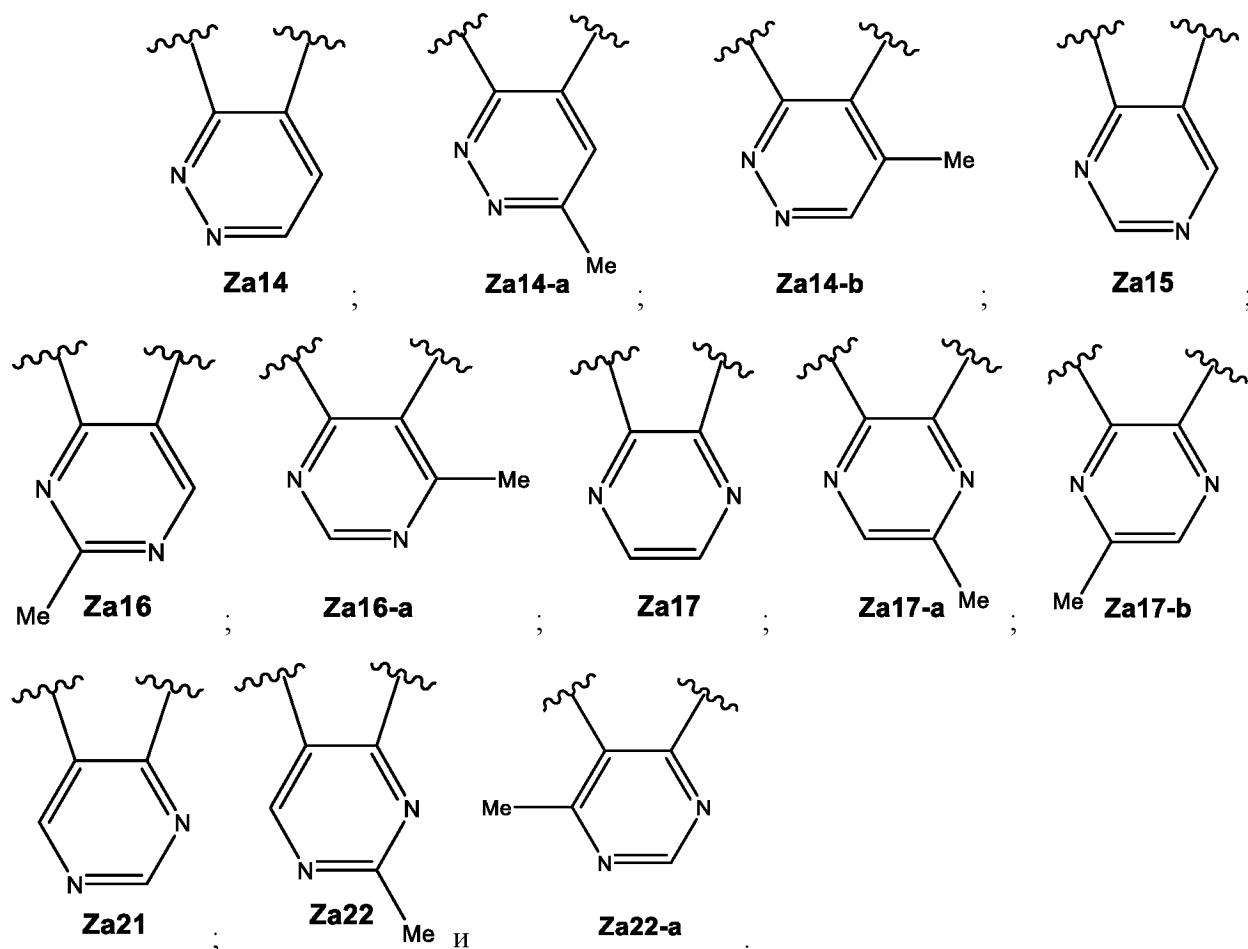
Подпункт 56. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 50, где (Za) выбран из группы, состоящей из:



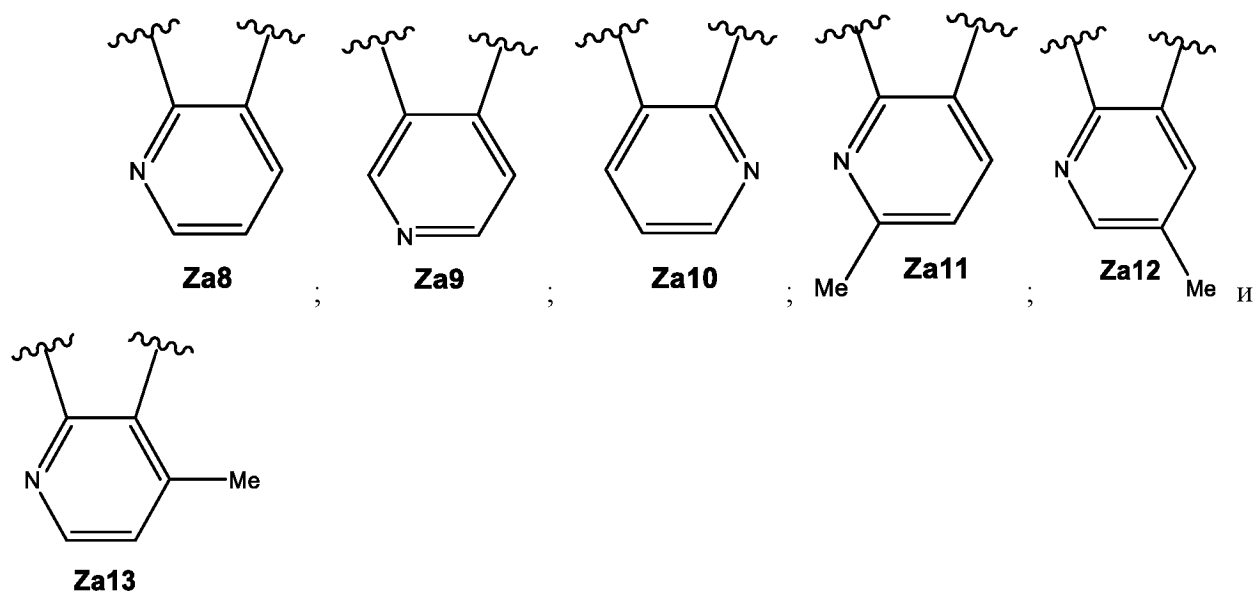
Подпункт 57. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 55, где (Za) выбран из группы, состоящей из:



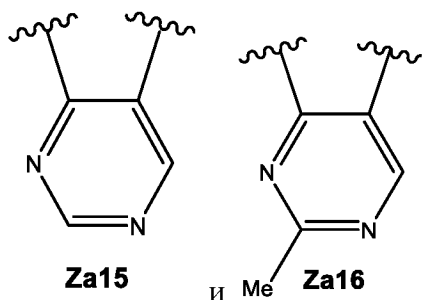
Подпункт 58. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 56, где (Za) выбран из группы, состоящей из:



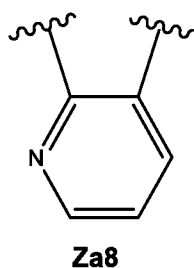
Подпункт 59. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 57, где (Za) выбран из группы, состоящей из:



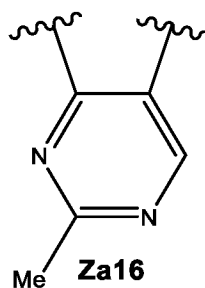
Подпункт 60. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 58, где (Za) выбран из группы, состоящей из:



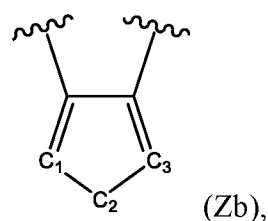
Подпункт 61. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 59, где (Za) представляет собой:



Подпункт 62. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 60, где (Za) представляет собой:



Подпункт 63. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-49, где Z представляет собой группу (Zb):

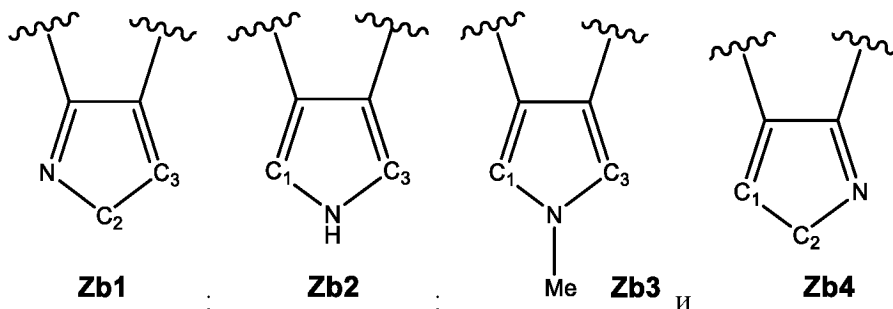


где:

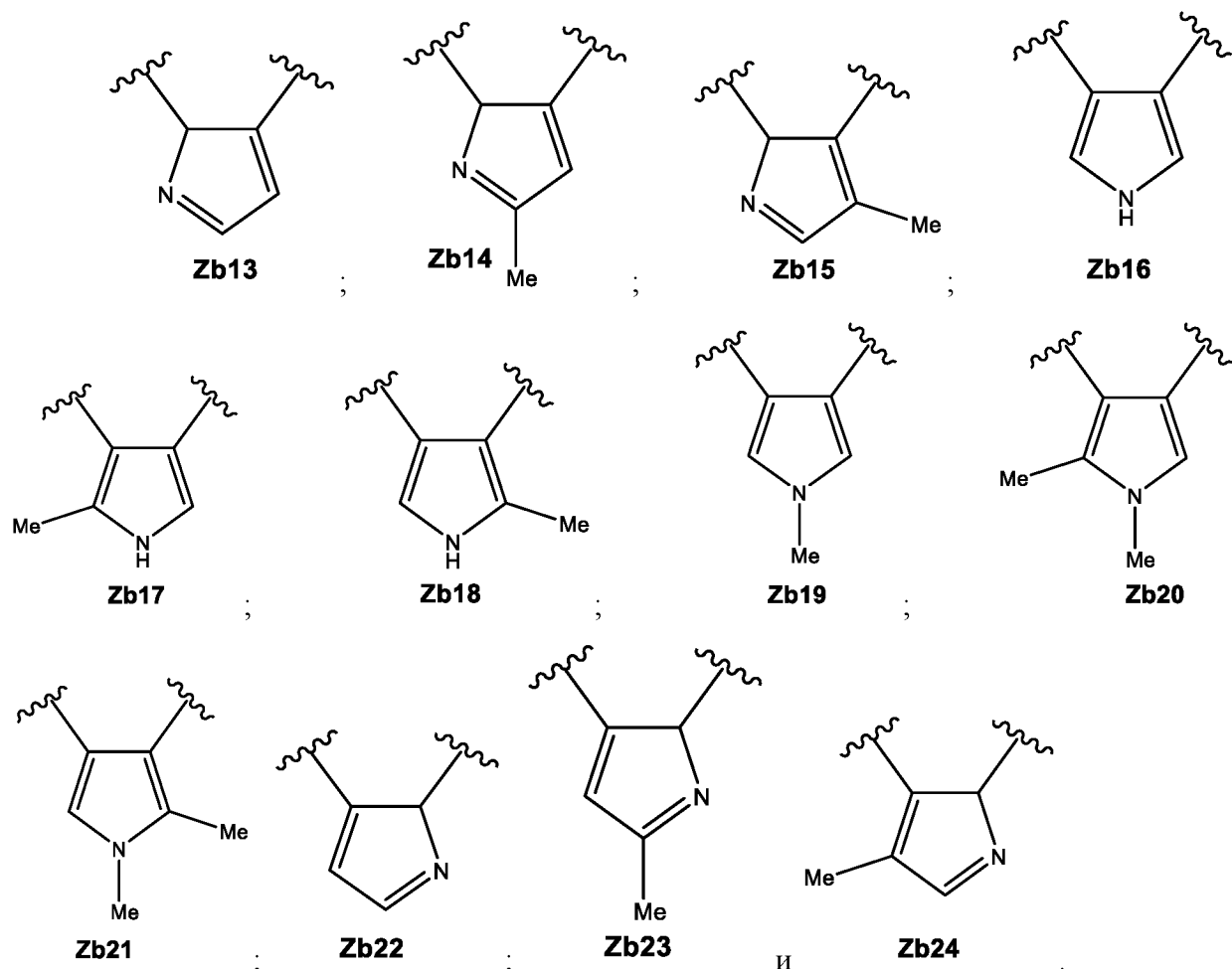
каждый из C₁ и C₃ независимо выбран из CH, C(Me) и N; и

C₂ представляет собой NH или N(Me); и где в случае, когда один из C₁ и C₃ представляет собой N, другой представляет собой CH или C(Me).

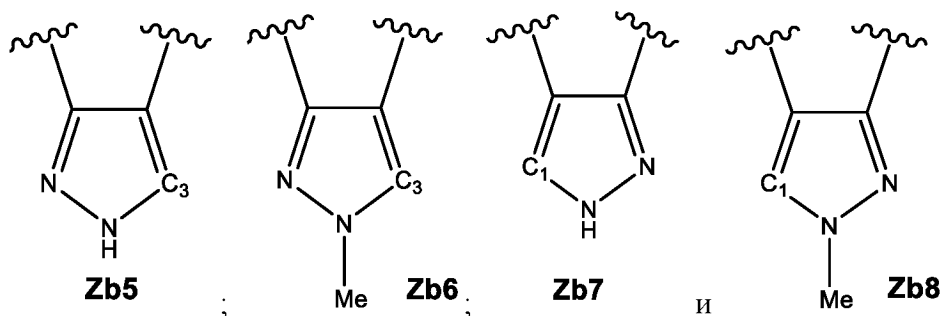
Подпункт 64. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 63, где (Zb) выбран из группы, состоящей из:



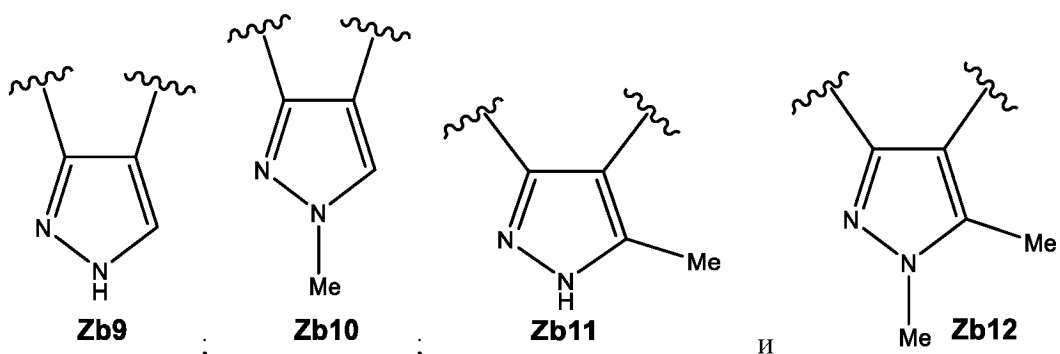
Подпункт 65. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 63, где (Zb) выбран из группы, состоящей из:



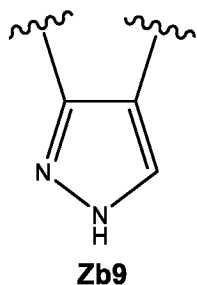
Подпункт 66. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 63, где (Zb) выбран из группы, состоящей из:



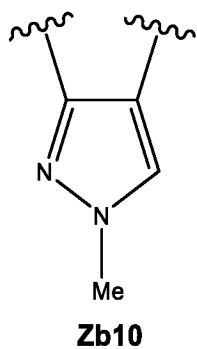
Подпункт 67. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 66, где (Zb) выбран из группы, состоящей из:



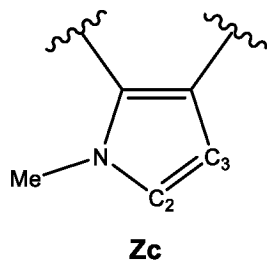
Подпункт 68. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 67, где (Zb) представляет собой:



Подпункт 69. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 68, где (Zb) представляет собой:



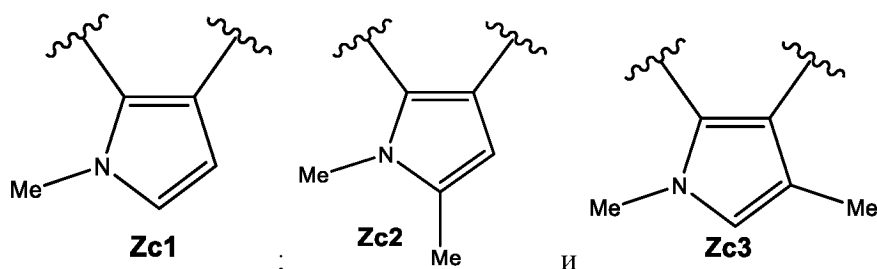
Подпункт 70. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-49, где *Z* представляет собой группу (*Zc*):



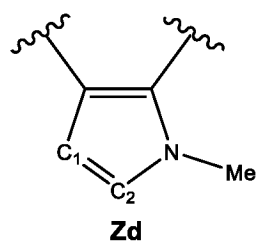
где:

C_2 представляет собой N, CH или C(Me), а C_3 представляет собой CH или C(Me); где в случае, когда один из C_2 или C_3 представляет собой C(Me), другой представляет собой CH.

Подпункт 71. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 70, где *Zc* выбран из группы, состоящей из:



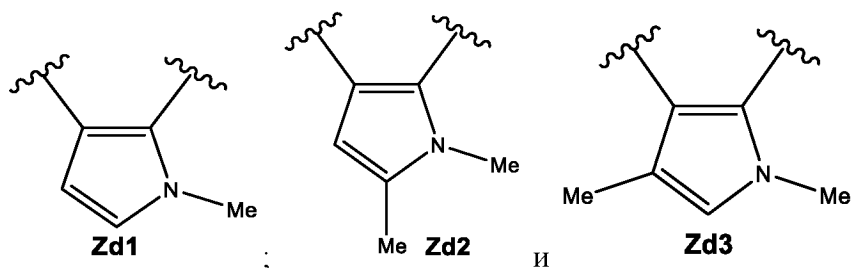
Подпункт 72. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-49, где *Z* представляет собой группу (*Zd*):



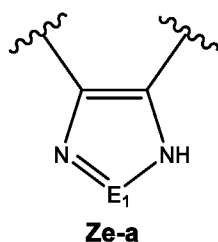
где:

C_1 представляет собой CH или C(Me), а C_2 представляет собой N, CH или C(Me); где в случае, когда один из C_1 или C_2 представляет собой C(Me), другой представляет собой CH.

Подпункт 73. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 72, где (*Zd*) выбран из группы, состоящей из:



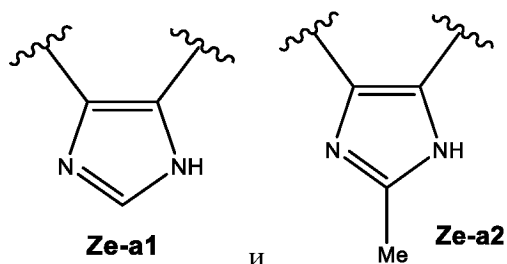
Подпункт 74. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-49, где Z представляет собой группу (Ze-a):



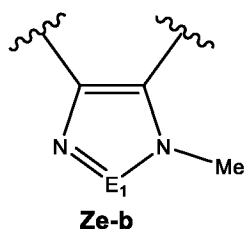
где:

E₁ представляет собой СН или СMe.

Подпункт 75. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 74, где (Ze-a) выбран из группы, состоящей из:



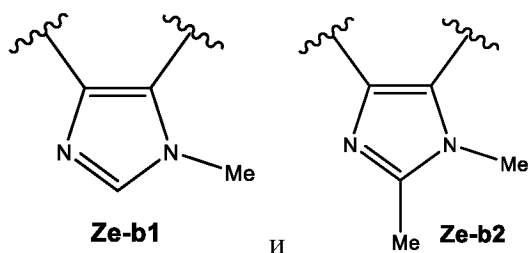
Подпункт 76. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-49, где Z представляет собой группу (Ze-b):



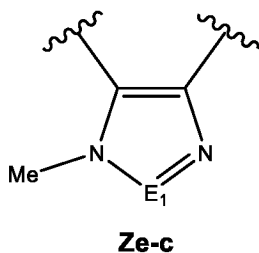
где

E₁ представляет собой СН или С(Me).

Подпункт 77. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 76, где (Ze-b) выбран из группы, состоящей из:



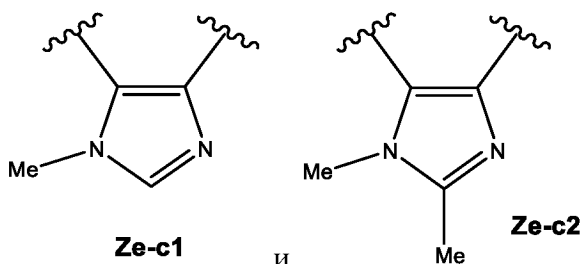
Подпункт 78. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-49, где Z представляет собой группу (Ze-c):



где:

E₁ представляет собой CH или C(Me).

Подпункт 79. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно подпункту 76, где (Ze-c) выбран из группы, состоящей из:



Подпункт 80. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, которое выбрано из группы, состоящей из:

3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

7-метил-3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

7-метил-3-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-[3-(трифторметокси)фенокси]пиразин-2-ил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-2-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(2-{2Н-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}пиримидин-5-ил)-1Н,2Н,3Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

4-[[5-(2-оксо-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2-пиридил]окси]-2-(трифторметокси)бензонитрила;

7-метил-3-(2-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиримидин-5-ил)-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

2-метил-6-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-4Н-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

2-метил-6-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-4Н-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

6-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-4Н-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

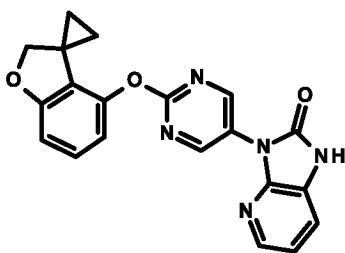
2-метил-6-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиримидин-5-ил)-4Н-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

2-метил-6-(2-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиримидин-5-ил)-4Н-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

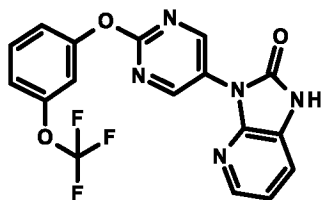
- 3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она;
- 2-метил-9-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;
- 2-метил-9-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;
- 2-метил-9-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-7Н-пурин-8-она;
- 2-метил-9-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;
- 9-[6-(3-метоксифенокси)-3-пиридил]-2-метил-7Н-пурин-8-она;
- 9-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-7Н-пурин-8-она;
- 9-[6-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-7Н-пурин-8-она;
- 3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)оксипиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-она;
- 3-[2-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-она;
- 3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-она;
- 6-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-2,4-дигидроимидазо[4,5-с]пиразол-5-она;
- 3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1Н-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она;
- 1-(6-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-3Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-она;
- 5-метил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-она;
- 6-метил-3-(5-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-имидазо[4,5-в]пиридин-2-она и
- 3-[2-[(3,3,7-триметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо-[4,5-в]пиридин-2-она.

Подпункт 81. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, которое представляет собой 3-(2-{2Н-

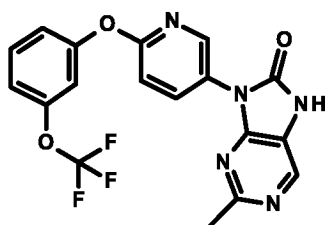
спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}пиримидин-5-ил)-1Н,2Н,3Н-имидазо[4,5-
b]пиридин-2-он:



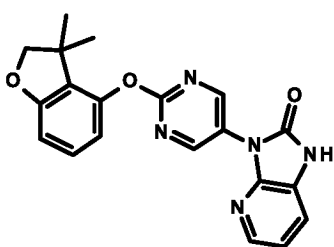
Подпункт 82. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, которое представляет собой 3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он:



Подпункт 83. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, которое представляет собой 2-метил-9-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7Н-пурин-8-он:



Подпункт 84. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-6, которое представляет собой 3-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1Н-имидазо[4,5-b]пиридин-2-он:



Подпункт 85. Соединение согласно любому из подпунктов 81-84, где соединение находится в виде фармацевтически приемлемой соли.

Подпункт 86. Соединение согласно любому из подпунктов 81-84, где соединение не находится в виде соли.

Подпункт 87. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, его фармацевтически приемлемую соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-86 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Подпункт 88. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-86 или фармацевтическая композиция согласно подпункту 87 для применения в качестве лекарственного средства.

Подпункт 89. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-86 или фармацевтическая композиция для применения согласно подпункту 87 для применения в профилактике или лечении заболевания или расстройства, выбранного из группы, состоящей из нарушений слуха, шизофрении, депрессии и расстройств настроения, биполярного расстройства, злоупотребления психоактивными веществами, тревожных расстройств, расстройств сна, гиперакузии и нарушений слухового восприятия, болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха, расстройств контроля над импульсами, расстройств личности, синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, расстройств аутистического спектра, расстройств пищевого поведения, нарушения познавательной способности, атаксии, боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль, деменции с тельцами Леви и болезни Паркинсона.

Подпункт 90. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное согласно любому из подпунктов 1-86 или фармацевтическая композиция для применения согласно подпункту 87 для применения в профилактике или лечении прогрессирующей миоклонической эпилепсии, включая ПМЭ, связанную с мутациями гена KCNC1, нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, синдрома ломкой X-хромосомы, шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами или боли.

Подпункт 91. Применение соединения, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата и/или его производного согласно любому из подпунктов 1-86 или фармацевтической композиции для применения согласно подпункту 87 в изготовлении лекарственного средства.

Подпункт 92. Применение согласно подпункту 91 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения прогрессирующей миоклонической эпилепсии, включая ПМЭ, связанную с мутациями гена KCNC1, нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, синдрома ломкой X-хромосомы, шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами или боли.

Подпункт 93. Способ профилактики или лечения прогрессирующей миоклонической эпилепсии, включая ПМЭ, связанную с мутациями гена KCNC1, нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, синдрома ломкой X-хромосомы, шизофрении, злоупотребления психоактивными веществами или боли, включающий введение субъекту соединения, его фармацевтически приемлемой соли, его сольвата и/или его производного согласно любому из подпунктов 1-86 или фармацевтической композиции для применения согласно подпункту 87.

Подпункт 94. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-93 для применения в профилактике или лечении прогрессирующей миоклонической эпилепсии.

Подпункт 95. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-91 для применения в профилактике или лечении прогрессирующей миоклонической эпилепсии, связанной с мутациями гена KCNC1.

Подпункт 96. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно подпункту 94 для применения в профилактике или лечении ювенильной прогрессирующей миоклонической эпилепсии.

Подпункт 97. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-93 для применения в профилактике или лечении потери слуха.

Подпункт 98. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-93 для применения в профилактике или лечении шума в ушах.

Подпункт 99. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому

из подпунктов 1-93 для применения в профилактике или лечении синдрома ломкой X-хромосомы.

Подпункт 100. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-93 для применения в профилактике или лечении шизофрении.

Подпункт 101. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-93 для применения в профилактике или лечении злоупотребления психоактивными веществами.

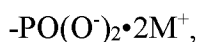
Подпункт 102. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-93 для применения в профилактике или лечении боли, такой как невропатическая боль, воспалительная боль и смешанная боль.

Подпункт 103. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-102 для применения в профилактике.

Подпункт 104. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-103 для применения в лечении.

Подпункт 105. Производное согласно любому из подпунктов 1-104, функционализированное по вторичному атому азота мочевины группой L, где L выбрана из группы:

-PO(OH)O⁻•M⁺, где M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный противоион,



-PO(O⁻)₂•D²⁺, где D²⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный противоион,



Подпункт 106. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-105 для применения у человека.

Подпункт 107. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно подпункту 106 для применения у человека в возрасте до 18 лет.

Подпункт 108. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно подпункту 107 для применения у человека в возрасте от 4 до 17 лет.

Подпункт 109. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно подпункту 106 для применения у человека в возрасте от 18 до 65 лет.

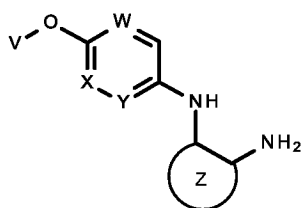
Подпункт 110. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно подпункту 106 для применения у человека в возрасте 66 лет или старше.

Подпункт 111. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-110 для введения в количестве от 5 до 250 мг в сутки.

Подпункт 112. Соединение, его фармацевтически приемлемая соль, его сольват и/или его производное, фармацевтическая композиция, применение или способ согласно любому из подпунктов 1-111 для введения в течение по меньшей мере трех месяцев.

Подпункт 113. Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из:

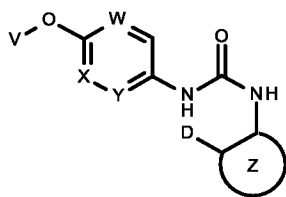
- соединения формулы (II):



(II)

где V, W, X, Y и Z, B₁, B₂, B₃ и B₄ являются такими, как определено для соединения формулы (I);

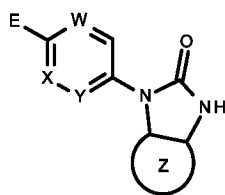
- соединения формулы (III):



(III)

где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I;

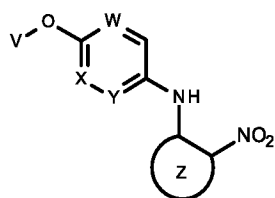
- соединения формулы (IV):



(IV)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

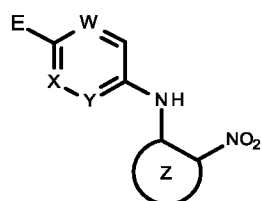
- соединения формулы (VI):



(VI)

где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединение формулы (I);

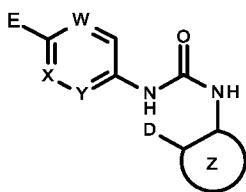
- соединения формулы (IX):



(IX)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

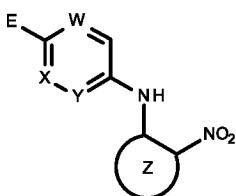
- соединения формулы (X):



(X)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), E представляет собой галоген, такой как F или Cl, а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I; и

- соединения формулы (XIII):

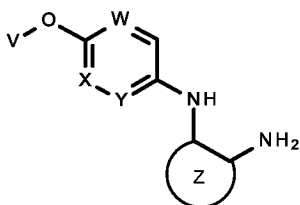


(XIII)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

или его соль, например его фармацевтически приемлемая соль.

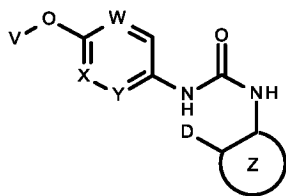
Подпункт 114. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или производного, включающий взаимодействие соединения формулы (II):



(II)

или его соли, где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), с агентом карбонилирования, таким как трифосген или карбонилдиимидазол.

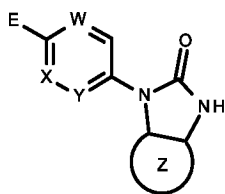
Подпункт 115. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или производного, включающий взаимодействие соединения формулы (III):



(III)

или его соли, где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I, в условиях реакции перекрестного сочетания, катализируемого металлами.

Подпункт 116. Способ получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, и/или сольвата, и/или производного, включающий взаимодействие соединения формулы (III):



(IV)

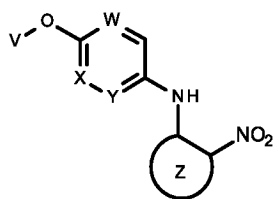
или его соли, где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl, с соединением формулы (V):



(V)

или его солью, где V является таким, как определено по п.1.

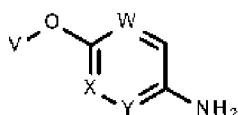
Подпункт 117. Способ получения соединения формулы (II) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (VI):



(VI)

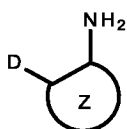
или его соли, где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), в восстановительных условиях (например в присутствии порошка Fe и хлорида аммония).

Подпункт 118. Способ получения соединения формулы (III) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (VII):



(VII)

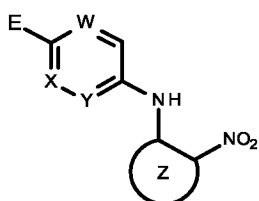
или его соли, где V, W, X и Y являются такими, как определено для соединения формулы (I), с соединением формулы (VIII):



(VIII)

или его солью, где Z является таким, как определено для соединения формулы (I), а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I.

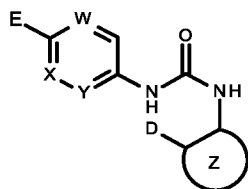
Подпункт 119. Способ получения соединения формулы (IV) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (IX):



(IX)

или его соли, где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как Cl или F, с агентом карбонилирования, таким как трифосген или карбонилдиимидазол.

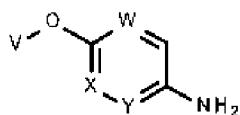
Подпункт 120. Способ получения соединения формулы (IV) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (X):



(X)

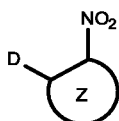
или его соли, где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), E представляет собой галоген, такой как F или Cl, а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I, в условиях реакции перекрестного сочетания, катализируемого металлами.

Подпункт 121. Способ получения соединения формулы (VI) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (VII):



(VII)

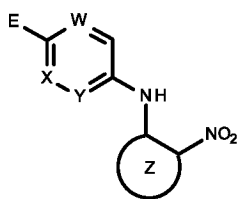
или его соли, где V, W, X и Y являются такими, как определено для соединения формулы (I), с соединением формулы (XI):



(XI)

или его солью, где Z является таким, как определено для соединения формулы (I), а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I.

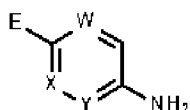
Подпункт 122. Способ получения соединения формулы (IX) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (XIII):



(XIII)

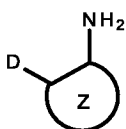
или его соли, где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl, в восстановительных условиях (например в присутствии порошка Fe и хлорида аммония).

Подпункт 123. Способ получения соединения формулы (X) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (XIV):



(XIV)

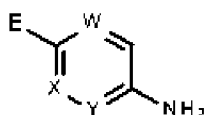
или его соли, где W, X и Y являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl, с соединением формулы (VIII):



(VIII)

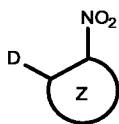
или его солью, где Z является таким, как определено по п.1, а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I.

Подпункт 124. Способ получения соединения формулы (IX) или его соли, включающий взаимодействие соединения формулы (XIV):



(XIV)

или его соли, где W, X и Y являются такими, как определено для соединения формулы (I), а E представляет собой галоген, такой как F или Cl, с соединением формулы (XI):



(XI)

или его солью, где Z является таким, как определено для соединения формулы (I), а D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I.

Ссылки

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

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

Andrade-Talavera et al., *J.Physiol.* (2020) 598, 3711-3725.

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

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

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

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

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

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

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

Boddum et al., *Neuropharm.* (2017) 118, 102-112

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Darnell *et al.*, *Cell* 2001, 107, 489-499

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

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

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

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

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

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

- El-Hassar et al., *J Neurosci.* 2019 39, 4797-4813
- Espinosa F *et al.* Alcohol Hypersensitivity, Increased Locomotion, and Spontaneous Myoclonus in Mice Lacking the Potassium Channels Kv3.1 and Kv3.3. *J. Neurosci.* 2001 Sep;**21**(17):6657-6665.
- Espinosa F *et al.* Ablation of Kv3.1 and Kv3.3 Potassium Channels Disrupts Thalamocortical Oscillations *In Vitro* and *In Vivo*. *J. Neurosci.* 2008 May;**28**(21):5570-5581.
- Figueroa K *et al.* KCNC3: phenotype, mutations, channel biophysics – a study of 260 familial ataxia patients. *Human Mutation.* 2010;**31**:191-196.
- Finnerup NB *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2015 Feb;**14**(2):162-73.
- Fisahn A. Kainate receptors and rhythmic activity in neuronal networks: hippocampal gamma oscillations as a tool. *J. Physiol.* 2005 Oct;**561**(1):65-72.
- Glait L *et al.* Effects of AUT00063, a Kv3.1 channel modulator, on noise-induced hyperactivity in the dorsal cochlear nucleus. *Hear Res.* 2018 Apr;**361**:36-44
- Greene TW, Wuts, PG. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 2006, 4th Edition, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA.
- Joho RH *et al.* Increased γ - and Decreased δ -Oscillations in a Mouse Deficient for a Potassium Channel Expressed in Fast-Spiking Interneurons. *J. Neurophysiol.* 1999 Jun;**82**:1855-1864.
- Joho RH, Hurlock EC. The Role of Kv3-type Potassium Channels in Cerebellar Physiology and Behavior. *Cerebellum* 2009 Feb;**8**:323-333.
- Jung D *et al.* Age-related changes in the distribution of Kv1.1 and Kv3.1 in rat cochlear nuclei. *Neurol. Res.* 2005;**27**:436-440.
- Kasten MR *et al.* Differential regulation of action potential firing in adult murine thalamocortical neurons by Kv3.2, Kv1, and SK potassium and N-type calcium channels. *J. Physiol.* 2007;**584**(2):565-582.
- Kaczmarek L *et al.* Regulation of the timing of MNTB neurons by short-term and long-term modulation of potassium channels. *Hearing Res.* 2005;**206**:133-145.
- Lau D *et al.* Impaired Fast-Spiking, Suppressed Cortical Inhibition, and Increased Susceptibility to Seizures in Mice Lacking Kv3.2 K⁺ Channel Proteins. *J. Neurosci.* 2000 Dec;**20**(24):9071-9085.
- Leger et al., *European Neuropsychopharmacology* Volume 25, Supplement 2, September 2015, Page S480

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Parekh et al., *Neuropsychopharmacology* volume 43, pages 435-444 (2018)

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

Pirbhoy et al., *Journal of Neurochemistry* 2020 Volume 155, Issue 5 Pages 538-558

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Strumbos et al., *J Neurosci.* 2010 30, 10263-10271

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

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

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

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

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

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

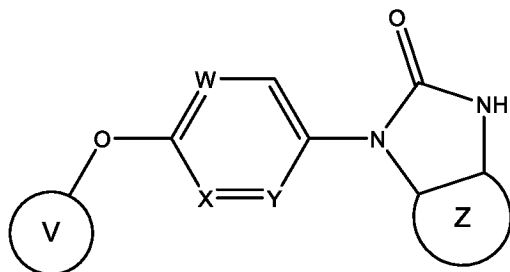
Yanagi M *et al.* Kv3.1-containing K(+) channels are reduced in untreated schizophrenia and normalized with antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry.* 2014. 19(5):573-9.

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

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

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

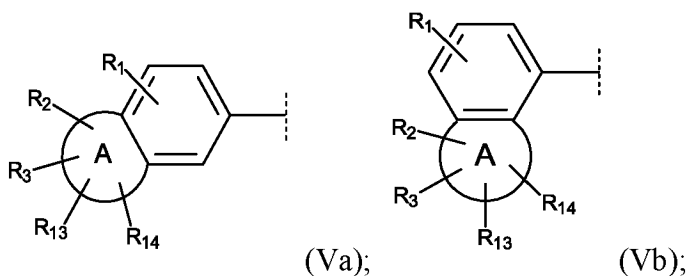
1. Соединение формулы (I):



где:

V представляет собой группу (Va), группу (Vb) или группу (Vc);

где группа (Va) и группа (Vb) представляют собой:



где:

R₁ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галоген, галогенC₁₋₄алкил, CN, C₁₋₄алкокси или галогенC₁₋₄алкокси;

R₂ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₃₋₅спирокарбоцикл, галогенC₁₋₄алкил или галоген;

R₃ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкил, галоген; или R₃ отсутствует;

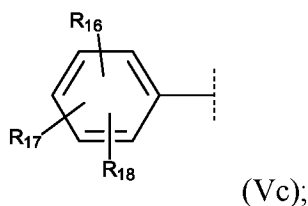
R₁₃ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкил, галоген; или R₁₃ отсутствует;

R₁₄ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галогенC₁₋₄алкил, галоген; или R₁₄ отсутствует;

A представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O; где указанный гетероцикл возможно конденсирован с циклопропильной группой, или циклобутильной группой, или циклопентильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

где R₂ и R₃ могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца; R₂ может быть присоединен к атому конденсированного кольца; и где R₁₃ и R₁₄ могут быть присоединены к одному и тому же или разным атомам кольца;

где группа (Vc) представляет собой:



где:

R_{16} представляет собой галоген, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген C_{1-4} алкил, галоген C_{1-4} алкокси или CN;

R_{17} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси или галоген C_{1-4} алкокси;

R_{18} представляет собой H, галоген, CN, C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси;

W представляет собой N или CH;

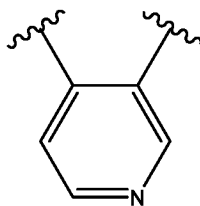
X представляет собой N или CH;

Y представляет собой N или CH;

где по меньшей мере один из W, X и Y представляет собой CH, и когда один из X и Y представляет собой N, другой представляет собой CH;

Z представляет собой 5-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, и где один из атомов азота и один из атомов углерода могут быть независимо возможно замещены метилом; или Z представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий один или два атома азота, где один из атомов углерода может быть возможно замещен метилом;

и



при условии, что Z не представляет собой ;
или его соль, и/или сольват, и/или производное.

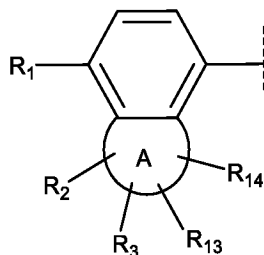
2. Фармацевтически приемлемая соль, и/или сольват, и/или производное соединения формулы (I) по п. 1.

3. Фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) по п. 1.

4. Фармацевтически приемлемый сольват соединения формулы (I) по п. 1.

5. Соединение формулы (I) по п. 1.

6. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-5, где V представляет собой группу (Vb), и где (Vb) представляет собой:

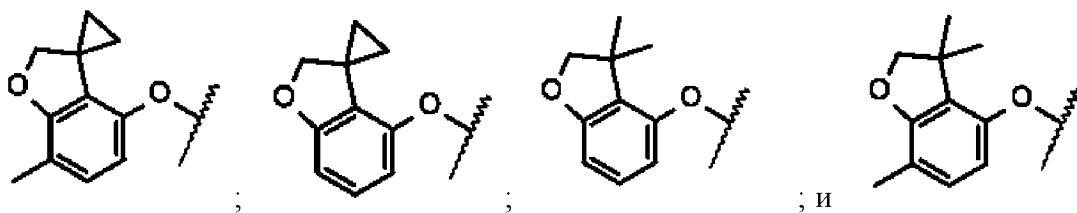


7. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 6, где R_1 представляет собой H или метил.

8. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 6 или 7, где R_2 представляет собой C_3 спирокарбоцикл.

9. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 6 или 7, где R_2 представляет собой метил, и R_3 представляет собой метил.

10. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-6, где V выбрана из группы, состоящей из:



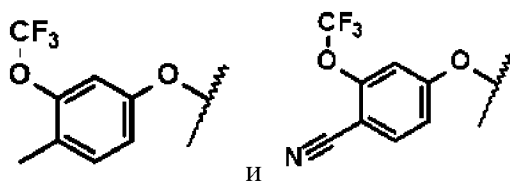
11. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-5, где V представляет собой группу (Vc).

12. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 11, где R_{16} представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, хлор, фтор, метокси, этокси, пропокси, трифторметил, трифторметокси или CN, в частности, R_{16} представляет собой трифторметокси или метокси, и R_{17} представляет собой метил, этил, пропил, бутил, циклопропил, хлор, фтор, метокси, этокси, пропокси, трифторметокси или CN, в частности, R_{17} представляет собой H, или метил, или CN.

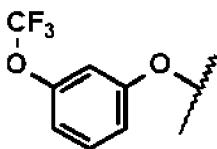
13. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 11, где R_{17} представляет собой H, и R_{18} представляет собой H.

14. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 13, где R_{16} находится в *meta*-положении.

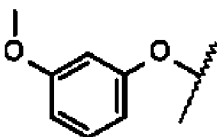
15. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 11, где V выбрана из группы, состоящей из:



16. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 11, где V представляет собой:



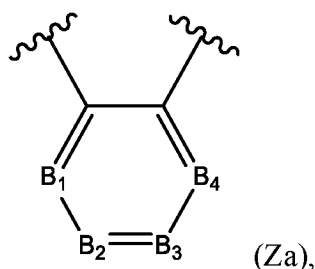
17. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 11, где V представляет собой:



18. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-17, где W представляет собой N, а X и Y представляют собой СН.

19. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-17, где W представляет собой N, X представляет собой N, и Y представляет собой СН.

20. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-19, где Z представляет собой группу (Za):

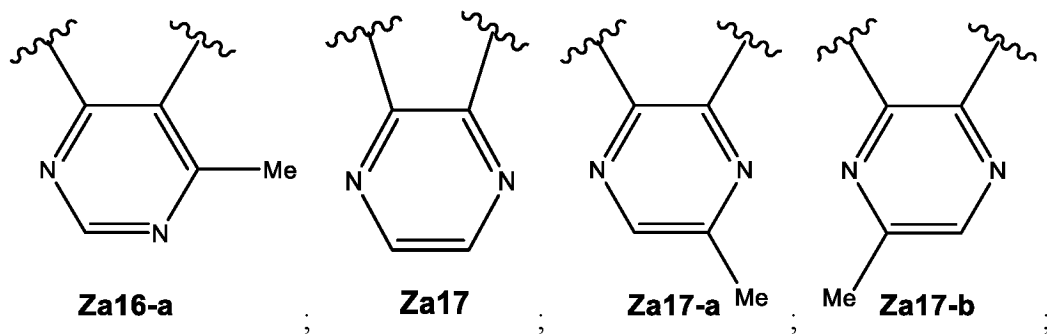
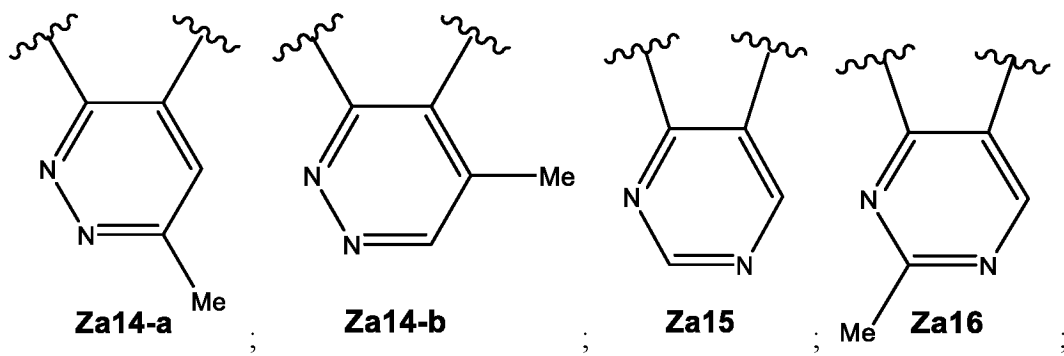
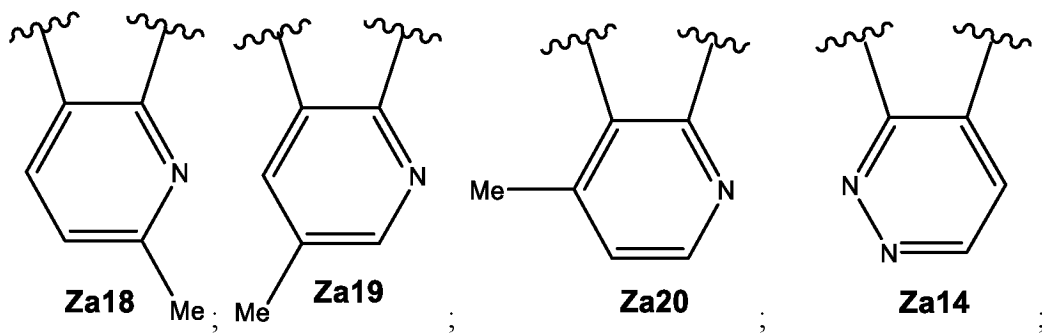
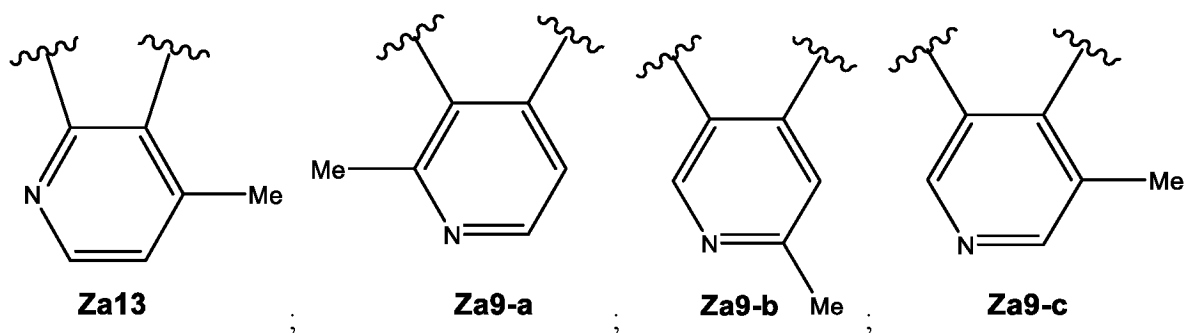
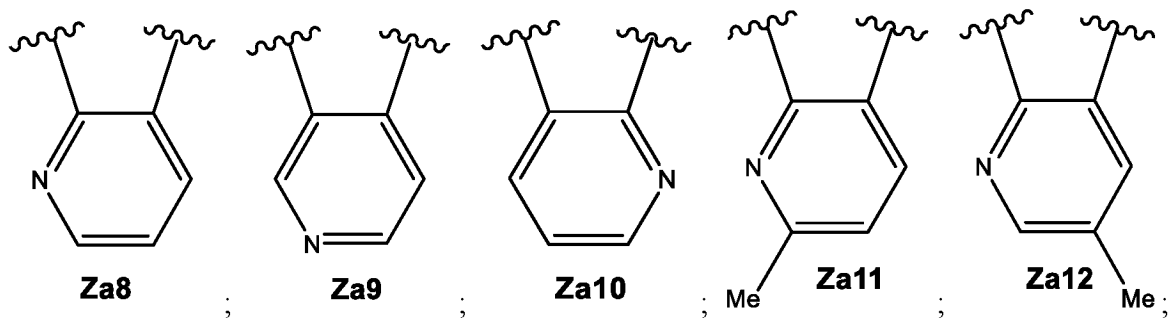


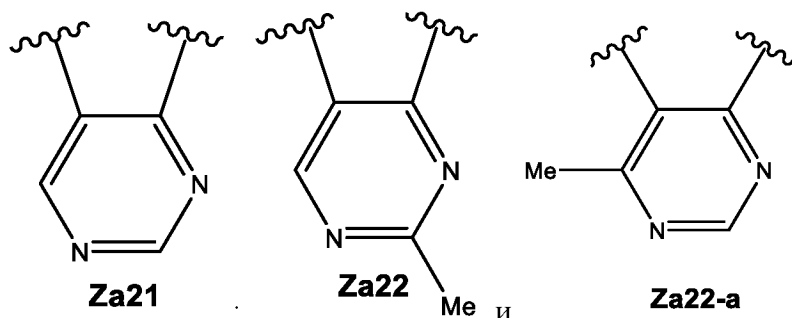
где:

каждый B_1 , B_2 , B_3 и B_4 независимо выбран из N, СН и C(Me);

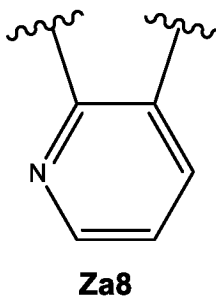
где один или два из B_1 , B_2 , B_3 и B_4 представляют собой N, и только один из B_1 , B_2 , B_3 и B_4 может представлять собой C(Me); и где в случае, когда B_1 , B_2 и B_4 представляют собой СН или C(Me), B_3 не является N;

и где (Za) выбран из группы, состоящей из:

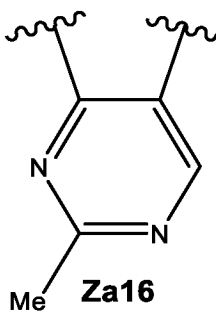




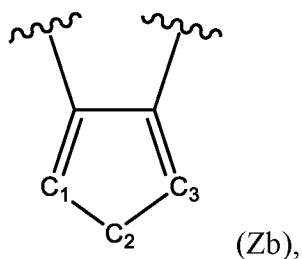
21. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 20, где (Za) представляет собой:



22. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по п. 20, где (Za) представляет собой:



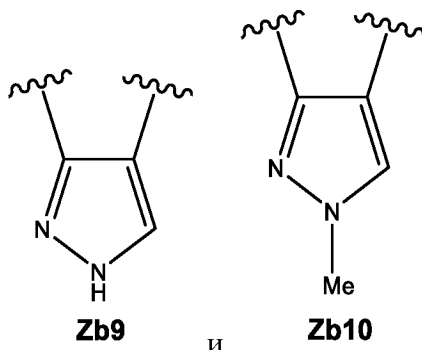
23. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-19, где Z представляет собой группу (Zb):



где:

каждый из C₁ и C₃ независимо выбран из CH, C(Me) и N;

C₂ представляет собой NH или N(Me); и где в случае, когда один из C₁ и C₃ представляет собой N, другой представляет собой CH или C(Me); предпочтительно, где Zb выбран из группы, состоящей из:



24. Соединение по п. 5, выбранное из группы, состоящей из:

3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

7-метил-3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

7-метил-3-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-2-пиридил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиразин-2-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-[3-(трифторметокси)фенокси]пиразин-2-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[5-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-2-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-(2-{2H-спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]окси}пиримидин-5-ил)-1H,2H,3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

4-[[5-(2-оксо-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-3-ил)-2-пиридил]окси]-2-(трифторметокси)бензонитрил;

7-метил-3-(2-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)пиримидин-5-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[2-(3-метоксифенокси)пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

2-метил-6-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-4H-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

2-метил-6-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-4H-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

6-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-4H-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

2-метил-6-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)пиразин-2-ил)-4H-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

2-метил-6-(2-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)пиримидин-5-ил)-4H-имидазо[4,5-c]пиразол-5-она;

3-[2-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-c]пиридин-2-она;

2-метил-9-[6-[3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7H-пурин-8-она;

2-метил-9-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-7H-пурин-8-она;

2-метил-9-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-7H-пурин-8-она;

2-метил-9-[6-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]-3-пиридил]-7H-пурин-8-она;

9-[6-(3-метоксифенокси)-3-пиридил]-2-метил-7H-пурин-8-она;

9-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-7H-пурин-8-она;

9-[6-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридил]-2-метил-7H-пурин-8-она;

3-[2-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси)пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

3-[2-[4-метил-3-(трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]-пиридин-2-она;

3-[2-[(3,3-диметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

6-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-2,4-дигидроимидазо[4,5-с]пиразол-5-она;

3-[6-(7-метилспиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-ил)окси-3-пиридил]-1H-имидазо[4,5-с]пиридин-2-она;

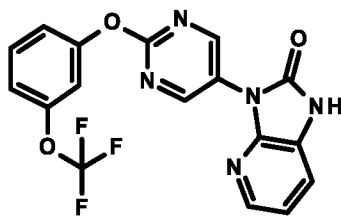
1-(6-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси-3-пиридил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

5-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она;

6-метил-3-(5-спиро[2H-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илоксипиразин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она и

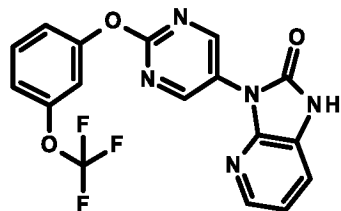
3-[2-[(3,3,7-триметил-2H-бензофуран-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо-[4,5-b]пиридин-2-она.

25. 3-[2-[3-(Трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]-пиридин-2-он:

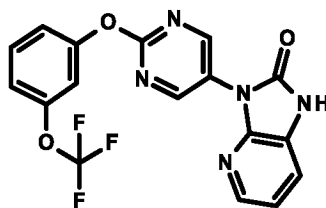


или его соль, и/или сольват.

26. 3-[2-[3-(Трифторметокси)фенокси]пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]-пиридин-2-он:



27. Фармацевтически приемлемая соль 3-[2-[3-(трифторметокси)фенокси]-пиримидин-5-ил]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-она:



28. Производное по любому из пп. 1 или 6-23, функционализированное по вторичному атому азота мочевины группой L, где L выбрана из:

-PO(OH)O⁻•M⁺, где M⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый одновалентный противоион,

-PO(O⁻)₂•2M⁺,

-PO(O⁻)₂•D²⁺, где D²⁺ представляет собой фармацевтически приемлемый двухвалентный противоион,

-CH(R^X)-PO(OH)O⁻•M⁺, где R^X представляет собой водород или C₁-алкил,

-CH(R^X)-PO(O⁻)₂•2M⁺,

-CH(R^X)-PO(O⁻)₂•D²⁺ и

-CO-CH₂CH₂-CO₂•M⁺.

29. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное по любому из пп. 1-28 для применения в качестве лекарственного средства.

30. Применение соединения, его соли, и/или его сольвата, и/или его производного по любому из пп. 1-28 в изготовлении лекарственного средства.

31. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по любому из пп. 1-30 для применения в лечении или профилактике прогрессирующей миоклонической эпилепсии.

32. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по п. 31 для применения в лечении или профилактике прогрессирующей миоклонической эпилепсии.

33. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по п. 31 для применения в лечении или профилактике ювенильной прогрессирующей миоклонической эпилепсии.

34. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по любому из пп. 1-33 для применения у человека.

35. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по п. 34 для применения у человека в возрасте до 18 лет.

36. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по п. 35 для применения у человека в возрасте от 4 до 17 лет.

37. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по п. 34 для применения у человека в возрасте от 18 до 65 лет.

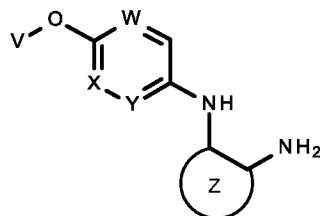
38. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по п. 34 для применения у человека в возрасте 66 лет или старше.

39. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по любому из пп. 29-38 для введения в количестве от 5 до 250 мг в сутки.

40. Соединение, его соль, и/или его сольват, и/или его производное, или применение по любому из пп. 29-39 для введения в течение по меньшей мере трех месяцев.

41. Соединение или его соль, выбранное из группы, состоящей из:

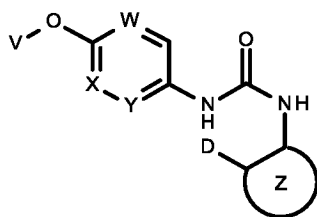
- соединения формулы (II):



(II)

где V, W, X, Y и Z, B₁, B₂, B₃ и B₄ являются такими, как определено для соединения формулы (I);

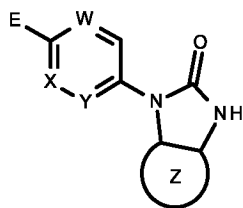
- соединения формулы (III):



(III)

где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), и D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I;

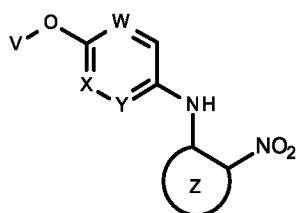
- соединения формулы (IV):



(IV)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), и E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

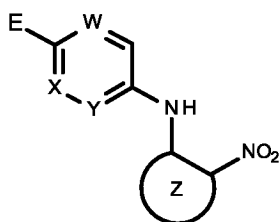
- соединения формулы (VI):



(VI)

где V, W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I);

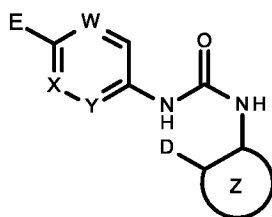
- соединения формулы (IX):



(IX)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), и E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

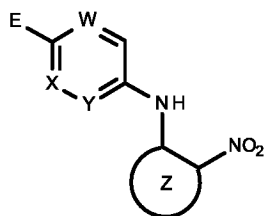
- соединения формулы (X):



(X)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), E представляет собой галоген, такой как F или Cl, и D представляет собой галоген, такой как Cl, Br или I; и

- соединения формулы (XIII):



(XIII)

где W, X, Y и Z являются такими, как определено для соединения формулы (I), и E представляет собой галоген, такой как F или Cl;

или его соль, такая как его фармацевтически приемлемая соль.