

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2015144155, 14.03.2014

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/790,364

(43) Дата публикации заявки: 24.04.2017 Бюл. № 12

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015(86) Заявка РСТ:
US 2014/026998 (14.03.2014)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/152144 (25.09.2014)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр. 3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"

(71) Заявитель(и):

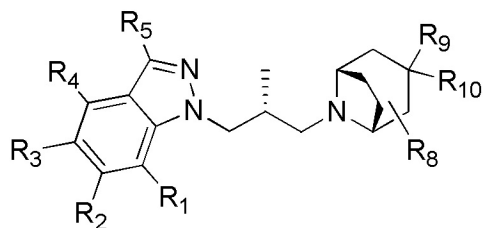
АКАДИЯ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНК.
(US),
ЭЛЛЕРГЕН, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

БЕРШТЕЙН Итан С. (US),
ЭСКИЛДСЕН Йерген (DK),
ОЛЬССОН Роджер (SE),
ЛУРС Лорен М. (US),
УИЛЕР Ларри А. (US),
ГИЛ Дэниел В. (US)(54) **МУСКАРИНОВЫЕ АГОНИСТЫ**

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы, стереоизомеры и пролекарства, где:

каждый из R₁, R₂, R₃ и R₄ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, необязательно замещенного C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₆алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆алкинила, необязательно замещенного C₁₋₆алкокси и необязательно замещенного C₁₋₆гетероалкила;R₅ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксигруппы, необязательно замещенного C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₂₋₆алкенила, необязательно замещенного C₂₋₆алкинила и необязательно замещенного C₁₋₆алкокси;R₈ присутствует 0, 1 или 2 раза и независимо выбран из группы, состоящей из

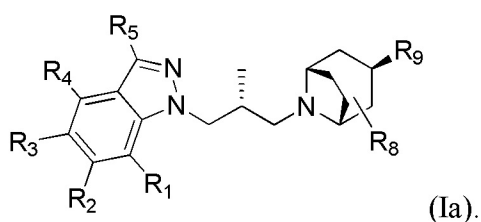
галогена, гидроксигруппы, необязательно замещенного C_{1-6} алкила и необязательно замещенного $-O-C_{1-6}$ алкила;

R_9 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенилокси, необязательно замещенного C_{2-6} алкинилокси, необязательно замещенного C_{1-6} гетероалкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкенил- C_{1-6} алкила и необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилокси; и

R_{10} представляет собой водород;

или R_9 и R_{10} вместе образуют необязательно замещенный C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкилиден.

2. Соединение по п. 1, где соединение формулы (I) выбрано из соединения формулы (Ia):



3. Соединение по п. 1, где каждый из R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила и необязательно замещенного C_{1-6} алкокси; и

R_9 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного C_{2-6} алкенилокси, необязательно замещенного C_{2-6} алкинилокси, необязательно замещенного C_{1-6} гетероалкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкенил- C_{1-6} алкила и необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилокси.

4. Соединение по п. 3, где R_1 представляет собой водород, а каждый из R_2 , R_3 и R_4 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, необязательно замещенного C_{1-6} алкила и необязательно замещенного C_{1-6} алкокси.

5. Соединение по п. 1, где R_1 , R_2 , R_3 и R_4 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, Br, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$ и $-OCH_3$.

6. Соединение по п. 5, где R_1 , R_3 и R_4 представляют собой водород, а R_2 выбран из группы, состоящей из водорода, F, $-CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$ и $-OCH_3$.

7. Соединение по п. 6, где R_2 представляет собой водород, F или $-CH_3$.

8. Соединение по п. 1, где R_5 представляет собой водород или метил.

9. Соединение по п. 1, где R_9 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкокси, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкил- C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенилокси, C_{2-6} алкинилокси и C_{3-6} циклоалкилокси.

10. Соединение по п. 1, где R_9 выбран из группы, состоящей из

пропокси, циклопропилметокси, циклобутилметокси, аллилокси, метоксиэтила, этоксиэтила, цикlopентилокси и проп-2-инилокси.

11. Соединение по п. 10, где R₉ выбран из группы, состоящей из циклопропилметокси, аллилокси и метоксиэтила.

12. Соединение по п. 1, где R₉ и R₁₀ вместе образуют необязательно замещенный C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкилиден.

13. Соединение по п. 12, где необязательно замещенный C₁₋₆алкокси-C₁₋₆алкилиден представляет собой метоксиэтилиден.

14. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

1-(3-((1R,3r,5S)-3-(циклопропилметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(циклопропилметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(циклопропилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-метил-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(аллилокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(циклопропилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-(трифторметил)-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(циклопропилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-фтор-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(аллилокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-фтор-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(2-метоксиэтил)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-фтор-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(циклопропилметокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазол-6-ил)метанола;

1-((R)-3-(3-(циклопропилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-метокси-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-метил-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-метоксиэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-метокси-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(циклопентилокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(циклобутилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(циклопропилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-3-метил-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(циклопропилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-7-метил-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(проп-2-инилокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(пропокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-метоксиэтилиден)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-

метилпропил)-1H-индазола;

1-((R)-3-(3-(циклопропилметокси)-8-аза-бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-5-метил-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(проп-2-инилокси)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-метокси-1H-индазола;

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-этоксиэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-1H-индазола и

1-((R)-3-((1R,3R,5S)-3-(2-этоксиэтил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-2-метилпропил)-6-метил-1H-индазола.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-14 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа или пролекарства.

16. Способ повышения активности мускаринового рецептора, включающий контактирование мускаринового рецептора или системы, содержащей мускариновый рецептор, с эффективным количеством по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-14 или фармацевтической композицией по п. 15.

17. Способ по п. 16, где мускариновый рецептор принадлежит к подтипу мускариновых рецепторов M1 и/или M4.

18. Способ по п. 16, где мускариновый рецептор находится в центральной нервной системе, периферической нервной системе, желудочно-кишечном тракте, сердце, глазу, эндокринных железах или легких.

19. Способ по п. 16, где активность связана с активацией мускаринового рецептора.

20. Способ по п. 16, где соединение представляет собой мускариновый агонист.

21. Способ лечения заболевания или состояния, связанного с мускариновым рецептором, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-14 или фармацевтической композиции по п. 15.

22. Способ по п. 21, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из когнитивных дисфункций, таких как когнитивное нарушение, забывчивость, спутанность сознания, потеря памяти, депрессия, дефицит внимания, дефицит зрительного восприятия, и когнитивных дисфункций, связанных с психическими расстройствами, такими как нервно-психические расстройства, нейродегенеративные нарушения, деменция, возрастное снижение когнитивных способностей и синдром Дауна; нервно-психических расстройств, таких как расстройство сна, депрессия, психоз, галлюцинации, агрессивность, паранойя, шизофрения, синдром дефицита внимания и синдром Жили де ла Туретта; расстройств пищевого поведения, таких как нервная анорексия и булимия; тревожных расстройств, таких как обсессивно-компульсивные расстройства, панические расстройства, фобические расстройства, общие тревожные расстройства и посттравматические стрессовые расстройства; расстройств настроения, таких как клиническая депрессия, биполярное расстройство и депрессивный эпизод тяжелой степени; нейродегенеративных нарушений и состояний, таких как алкоголизм, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная лобарная дегенерация, болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированная деменция, деменция с тельцами Леви, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Пика и прогрессирующий надъядерный паралич; и других заболеваний и нарушений, таких как боль, такая как невропатическая боль;

повышенного внутриглазного давления, глаукомы, глазной гипертензии, сухости глаз, блефарита и заболевания мейбомиевых желез, восстановления чувствительности роговицы, которая была нарушена вследствие хирургической операции на роговице или другой поверхности глаза, аллергического конъюнктивита и атопического и

весеннего кератоконъюнктивита, птеригия, глазных симптомов реакции "трансплантат против хозяина", аллергических заболеваний глаз, атопического кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, увеита, переднего увеита, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Стивенса-Джонсона, рубцового пемфигоида глаз, хронического воспаления поверхности глаза, вызванного вирусной инфекцией, герпетического кератита, розовых угрей на глазу, пингвекулы, а также для предупреждения отторжения трансплантата роговицы.

23. Способ по п. 22, где заболевание или состояние выбрано из повышенного внутриглазного давления, глаукомы, глазной гипертензии, сухости глаз, блефарита и заболевания мейбомиевых желез, восстановления чувствительности роговицы, которая была нарушена вследствие хирургической операции на роговице или другой поверхности глаза, аллергического конъюнктивита, а также атопического и весеннего кератоконъюнктивита, птеригия, глазных симптомов реакции "трансплантат против хозяина", аллергических заболеваний глаз, атопического кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, увеита, переднего увеита, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Стивенса-Джонсона, рубцового пемфигоида глаз, хронического воспаления поверхности глаза, вызванного вирусной инфекцией, герпетического кератита, розовых угрей на глазу, пингвекулы, а также для предупреждения отторжения трансплантата роговицы.

24. Способ по п. 23, где заболевание выбрано из группы, состоящей из глаукомы, сухости глаз, блефарита, а также заболевания мейбомиевых желез и синдрома Шегрена.

25. Способ по п. 24, где заболевание представляет собой глаукому.

26. Способ по п. 21, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из возрастной макулодистрофии, влажной

формы макулодистрофии, сухой формы макулодистрофии, географической атрофии, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, опухолей, окклюзии вен сетчатки, невропатии зрительного нерва, ишемической невропатии глаза, неврита зрительного нерва, пигментного ретинита и неврита, вторичного по отношению к рассеянному склерозу.

27. Способ по п. 21, где мускариновый рецептор представляет собой мускариновый рецептор подтипа M1.

28. Способ по п. 21, где соединение представляет собой агонист мускаринового рецептора.

29. Способ по п. 21, где соединение повышает секрецию слез.

30. Соединение по любому из пп. 1-14 или фармацевтическая композиция по п. 15 для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из когнитивных дисфункций, таких как когнитивное нарушение, забывчивость, спутанность сознания, потеря памяти, депрессия, дефицит внимания, дефицит зрительного восприятия, и когнитивных дисфункций, связанных с психическими расстройствами, такими как нервно-психические расстройства, нейродегенеративные нарушения, деменция, возрастное снижение когнитивных способностей и синдром Дауна; нервно-психических расстройств, таких как расстройство сна, депрессия, психоз, галлюцинации, агрессивность, паранойя, шизофрения, синдром дефицита внимания и синдром Жилия де ла Туретта; расстройств пищевого поведения, таких как нервная анорексия и булимия; тревожных расстройств, таких как обсессивно-компульсивные расстройства, панические расстройства, фобические расстройства, общие тревожные расстройства и посттравматические стрессовые расстройства; расстройств настроения, таких как клиническая депрессия, биполярное расстройство и депрессивный эпизод тяжелой степени; нейродегенеративных нарушений и состояний, таких как алкоголизм, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная лобарная дегенерация,

болезнь Хантингтона, ВИЧ-ассоциированная деменция, деменция с тельцами Леви, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Пика и прогрессирующий надъядерный паралич; и других заболеваний и нарушений, таких как боль, такая как невропатическая боль;

повышенного внутриглазного давления, глаукомы, глазной гипертензии, сухости глаз, блефарита и заболевания мейбомиевых желез, восстановления чувствительности роговицы, которая была нарушена вследствие хирургической операции на роговице или другой поверхности глаза, аллергического конъюнктивита и атопического и весеннего кератоконъюнктивита, птеригия, глазных симптомов реакции "трансплантат против хозяина", аллергических заболеваний глаз, атопического кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, увеита, переднего увеита, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Стивенса-Джонсона, рубцового пемфигоида глаз, хронического воспаления поверхности глаза, вызванного вирусной инфекцией, герпетического кератита, розовых угрей на глазу, пингвекулы, и для предупреждения отторжения трансплантата роговицы.

31. Соединение по п. 30, где заболевание или состояние выбрано из повышенного внутриглазного давления, глаукомы, глазной гипертензии, сухости глаз, блефарита и заболевания мейбомиевых желез, восстановления чувствительности роговицы, которая была нарушена вследствие хирургической операции на роговице или другой поверхности глаза, аллергического конъюнктивита и атопического и весеннего кератоконъюнктивита, птеригия, глазных симптомов реакции "трансплантат против хозяина", аллергических заболеваний глаз, атопического кератоконъюнктивита, весеннего кератоконъюнктивита, увеита, переднего увеита, болезни Бехчета, синдрома Шегрена, синдрома Стивенса-Джонсона, рубцового пемфигоида глаз, хронического воспаления поверхности глаза, вызванного вирусной инфекцией, герпетического кератита, розовых угрей на глазу, пингвекулы, и для предупреждения отторжения трансплантата роговицы.

32. Соединение по п. 31, где заболевание выбрано из группы, состоящей из глаукомы, сухости глаз, блефарита, а также заболевания мейбомиевых желез и синдрома Шегрена.

33. Соединение по п. 32, где заболевание представляет собой глаукому.

34. Соединение по п. 30, где заболевание или состояние выбрано из группы, состоящей из возрастной макулодистрофии,

влажной формы макулодистрофии, сухой формы макулодистрофии, географической атрофии, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, опухолей, окклюзии вен сетчатки, невропатии зрительного нерва, ишемической невропатии глаза, неврита зрительного нерва, пигментного ретинита и неврита, вторичного по отношению к рассеянному склерозу.

35. Соединение по любому из пп. 1-14, где соединение представляет собой мускариновый агонист.

36. Соединение по любому из пп. 1-14, где соединение повышает секрецию слез.

37. Способ получения нейропротекторного эффекта у субъекта путем введения эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-14 или фармацевтической композиции по п. 15.

38. Способ по п. 37, где нейропротекторный эффект применяют для лечения возрастной макулодистрофии, влажной формы макулодистрофии, сухой формы макулодистрофии, географической атрофии, диабетической ретинопатии, диабетического макулярного отека, опухолей, окклюзии вен сетчатки, невропатии зрительного нерва, ишемической невропатии зрительного нерва, неврита зрительного нерва, пигментного ретинита и неврита, вторичного по отношению к рассеянному склерозу.