



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2007128062/04, 21.12.2005

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.12.2005

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 22.12.2004 US 60/637,771

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2009 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 20.05.2011 Бюл. № 14

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: WO 2004029050 A1, 08.04.2004. RYO

TATSUMI et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 14, 2004, 3781-3784. JOHN E. MACOR et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 11, 2001, 319-321. RU 2143432 C1, 27.12.1999.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 23.07.2007(86) Заявка РСТ:
 US 2005/046256 (21.12.2005)(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2006/069097 (29.06.2006)

Адрес для переписки:
 101000, Москва, М.Златоустинский пер., 10,
 кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пov.
 И.А.Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

НГУЙЕН Трук Мин (US),
 СЕ Вэньге (US),
 ШУМАХЕР Ричард (US),
 ХЕРБЕРТ Брайан (US),
 ТЕХИМ Ашок (US)

(73) Патентообладатель(и):

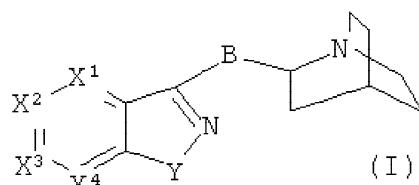
МЕМОРИ ФАРМАСЬЮТИКЛЗ
 КОРПОРЕЙШН (US)

R U 2 4 1 8 7 9 7 C 2

(54) ЛИГАНДЫ НИКОТИНОВОГО РЕЦЕПТОРА АЛЬФА-7, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И
 ПРИМЕНЕНИЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединению
 формулы I



где X^1-X^4 каждый независимо означает CR^1 , B означает $-C(O)-O-$ или $-C(O)-NH-CH_2-$, Y

означает S или NH, R¹ означает H, C₁-C₄алкокси, незамещенный или замещенный один или несколько раз F, или Het, и Het означает гетероциклическую группу, полностью насыщенную, частично насыщенную или полностью ненасыщенную, содержащую в цикле 5-10 атомов, из которых по меньшей мере один атом означает N, O или S, незамещенную или замещенную один или несколько раз C₁-C₈алкилом, или к его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также относится к

фармацевтической композиции для селективного активирования/стимулирования никотиновых рецепторов α -7 на основе указанного соединения, а также к их применению для лечения пациента, страдающего от психотического заболевания, нейродегенеративного заболевания, включающего дисфункцию холинергической системы, и/или состояния недостаточности памяти, и/или недостаточности познавательных способностей. 21 н. и 31 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 418 797⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2007128062/04, 21.12.2005

(24) Effective date for property rights:
21.12.2005

Priority:

(30) Priority:
22.12.2004 US 60/637,771

(43) Application published: 27.01.2009 Bull. 3

(45) Date of publication: 20.05.2011 Bull. 14

(85) Commencement of national phase: 23.07.2007

(86) PCT application:
US 2005/046256 (21.12.2005)

(87) PCT publication:
WO 2006/069097 (29.06.2006)

Mail address:

101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., 10, kv.15,
"EVROMARKPAT", pat.pov. I.A.Veselitskoj, reg.
№ 11

(72) Inventor(s):

NGUJEN Truk Min (US),
SE Vehn'ge (US),
ShUMAKhER Richard (US),
KhERBERT Brajan (US),
TEKhIM Ashok (US)

(73) Proprietor(s):

MEMORI FARMAS'JuTIKLZ KORPOREJShN
(US)

RU 2 4 1 8 7 9 7 C 2

(54) LIGANDS OF NICOTINE RECEPTOR α , THEIR OBTAINING AND APPLICATION

(57) Abstract:

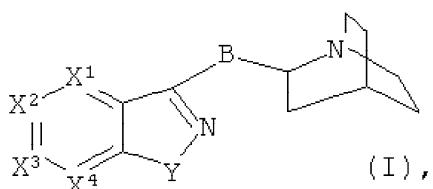
FIELD: medicine, pharmaceutics.

SUBSTANCE: invention relates to compound of formula I

represents S or NH, R¹ represents H, C₁-C₄alkoxy, unsubstituted or substituted by once or several times with F, or Het, and Het stands for heterocyclic group, fully saturated, partly saturated or fully unsaturated, containing in cycle 5-10 atoms, of which at least one atom represents N, O or S, unsubstituted or substituted once or several times with C₁-C₈alkyl, or to its pharmaceutically acceptable salt.

EFFECT: obtaining pharmaceutical composition for selective activation/stimulation of nicotine receptors $\alpha 7$ on the basis of said compound, as well as to their application for treatment of patient, suffering from psychotic disease, neurodegenerative disease, including cholinergic system dysfunction and/or condition of memory failure and/or failure of cognitive abilities.

52 cl, 38 ex



where

X¹-X⁴ each independently represent CR¹, B represents -C(O)-O- or -C(O)-NH-CH₂-; Y

RU 2 4 1 8 7 9 7 C 2

Данная заявка испрашивает более ранний приоритет, основанный на предварительной заявке США сер. номер 60/637771, зарегистрированной 22 декабря 2004 г., полное описание которой включено в описание заявки в качестве ссылки.

5 Область техники, к которой относится изобретение

В общем случае настоящее изобретение относится к лигандам никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR), к активации nAChR и к лечению патологических состояний, ассоциированных с недостаточной или нарушенной 10 функцией никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, прежде всего мозга. Кроме того, изобретение относится к новым соединениям, которые действуют в качестве лигандов $\alpha 7$ nAChR, к способам получения таких соединений, к композициям, включающим такие соединения, и к способам их применения.

Предпосылки создания изобретения

15 Существует два типа рецепторов нейромедиатора ацетилхолина: мускариновые рецепторы и никотиновые рецепторы, которые функционируют благодаря селективному действию мускарина и никотина соответственно. Мускариновые рецепторы сопряжены с G-белком. Никотиновые рецепторы являются членами 20 семейства лиганд-управляемых ионных каналов. При активации такого рецептора возрастает проводимость ионов через никотиновые ионные каналы.

Белок никотинового рецептора α -7 образует *in vitro* гомопентамерный канал, 25 высоко проницаемый для многих катионов (например, Ca^{++}). Каждый никотиновый рецептор α -7 включает 4 трансмембранных домена, получивших названия M1, M2, M3 и M4. Принято считать, что домен M2 образует стенки канала. Анализ аминокислотной последовательности свидетельствует о высокой консервативности никотинового рецептора α -7 в процессе эволюции. В настоящее время определена первичная структура формирующего канал домена M2 цыпленка и человека. Более 30 подробно структура и функция рецептора α -7 описаны в следующих публикациях: Revah и др., *Nature*, 353, 846-849 (1991), Galzi и др., *Nature* 359, 500-505 (1992), Fucile и др., *PNAS* 97(7), 3643-3648 (2000), Briggs и др., *Eur. J. Pharmacol.*, 366 (2-3), 301-308 (1999), и Gopalakrishnan и др., *Eur. J. Pharmacol.*, 290(3), 237-246 (1995).

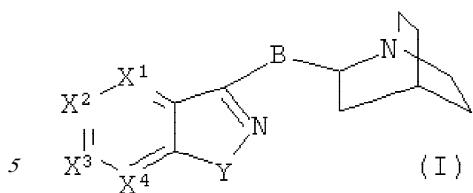
35 Никотиновый рецепторный канал α -7 экспрессируется в различных отделах мозга и, как полагают, принимает участие во многих важных биологических процессах в центральной нервной системе (ЦНС), включая обучение и память. Никотиновые рецепторы α -7 локализованы на пресинаптических и постсинаптических окончаниях и, как полагают, принимают участие в модулировании синаптической передачи сигнала. 40 Следовательно, разработка новых соединений, которые действуют в качестве лигандов nAChR α -7, представляет интерес в связи с лечением патологических состояний, ассоциированных с недостаточной или нарушенной функцией никотиновых ацетилхолиновых рецепторов.

Краткое изложение сущности изобретения

45 Настоящее изобретение относится к новым соединениям, которые действуют в качестве лигандов nAChR α -7, к способам получения таких соединений, к композициям, включающим такие соединения, и к способам их применения.

Подробное описание предпочтительных вариантов осуществления изобретения

50 Настоящее изобретение включает соединения формулы I:



где X^1 - X^4 каждый независимо означает N или CR^1 , причем по меньшей мере один из X^1 - X^4 означает N,

10 В означает $-C(O)-O-$ или $-C(O)-NH-CH_2-$,

Y означает O, S или NH,

R^1 означает H,

15 C_1 - C_4 алкил или C_2 - C_4 алкенил, который в каждом случае незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, OR^2 , NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 - C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, Ar, Het, или их комбинации (например, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , C_2H_3 или C_3H_5),

20 C_2 - C_4 алкинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, OR^2 , NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 - C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, $Si(C_1-C_6\text{алкил})_3$, Ar, Het, или их комбинации (например, C_2H , C_3H_3),

25 C_1 - C_4 алкокси, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, OR^2 , NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 - C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, Ar, Het, или их комбинации (например, OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 , $OCHF_2$);

30 Ar, Het, галоген (например, F, Cl, Br, I), CN, NO_2 , NR^3R^4 , SR^4 , SOR^4 , SO_2R^4 , $SO_2NR^3R^4$, $NR^3SO_2R^4$, $CONR^3R^4$, $CSNR^3R^4$, $COOR^4$, NR^3COR^4 , NR^3CSR^4 , $NR^3CONR^3R^4$, $NR^3CSNR^3R^4$, NR^3COOR^4 , NR^3CSOR^4 , $OCONR^3R^4$ или $OCSNR^3R^4$;

35 R^2 означает H,

35 C_1 - C_6 алкил, C_3 - C_8 циклоалкил или C_4 - C_8 циклоалкилалкил, в каждом случае незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, OH, C_1 - C_4 алкокси, NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 - C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, Ar, Het, или их комбинации (например, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентилметил, циклопропилметил и т.п.),

40 R^3 и R^4 каждый независимо означает H,

45 C_1 - C_6 алкил или C_3 - C_6 алкенил, который в каждом случае незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, C_1 - C_6 алкокси, моно(C_1 - C_6 алкил)амино, ди(C_1 - C_6 алкил)амино (например, диэтиламино), C_3 - C_8 циклоалкил, Ar, Het, или их комбинации (например, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , C_2H_3 или C_3H_5), C_3 - C_6 алкинил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, C_1 - C_6 алкокси, моно(C_1 - C_6 алкил)амино, ди(C_1 - C_6 алкил)амино (например, диэтиламино), C_3 - C_8 циклоалкил, $Si(C_1-C_6\text{алкил})_3$, Ar, Het, или их комбинации (например, C_2H , C_3H_3),

50 C_3 - C_8 циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, C_1 - C_6 алкокси, моно(C_1 - C_6 алкил)амино, ди(C_1 - C_6 алкил)амино (например, диэтиламино), C_3 -

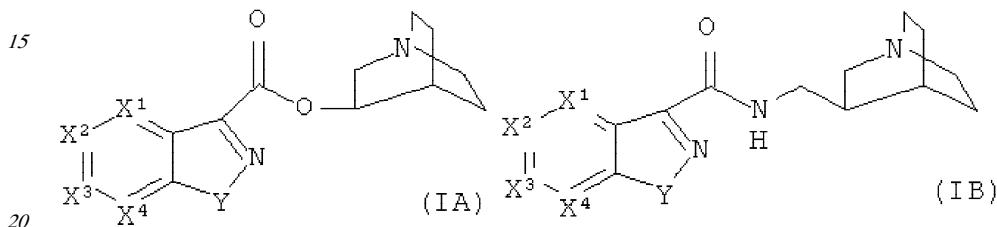
С₈циклоалкил, Ar, Het, или их комбинации (например, циклопропил, циклобутил, циклопентил),

С₄-С₁₀циклоалкилалкил, незамещенный или замещенный в циклоалкильной группе одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, С₁-С₆алкокси, моно(С₁-С₆алкил)амино, ди(С₁-С₆алкил)амино (например, диэтиламино), С₃-С₈циклоалкил, Ar, Het, или их комбинации, и/или замещенный в алкильной группе одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей F, Cl, Br, I, CN, С₁-С₆алкокси, моно(С₁-С₆алкил)амино, ди(С₁-С₆алкил)амино (например, диэтиламино), С₃-С₈циклоалкил, Ar, Het, или их

комбинации (например, циклопентилметил, циклопропилметил и т.п.), Ar или Het, Ar означает С₆-С₁₀арил, незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей С₁-С₈алкил, С₂-С₈алкенил, С₂-С₈алкинил, С₃-С₈циклоалкил, С₄-С₁₀циклоалкилалкил, С₁-С₈алкокси, галоген (F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), амино, циано, гидроксил, нитро, галоген(С₁-С₈)алкил, галоген(С₁-С₈)алкокси, гидрокси(С₁-С₈)алкил, гидрокси(С₂-С₈)алкокси, С₃-С₈алкенилокси, моно(С₁-С₈алкил)амино, ди(С₁-С₈алкил)амино, С₃-С₇циклоалкиламино, С₄-С₈циклоалкилалкиламино, карбокси, алcoxикарбонил, алкиламинокарбонил, ациламидо (например, ацетамило), ацилокси (например, ацетокси), С₁-С₈алкилтио, С₁-С₈алкилсульфинил, С₁-С₈алкилсульфонил, сульфо, сульфониламино, С₆-С₁₀арил (например, фенил, нафтил, бифенил), незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген (F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), С₁-С₈алкил, галоген(С₁-С₈)алкил, С₁-С₄алкокси, амино, моно(С₁-С₈алкил)амино, ди(С₁-С₈алкил)амино, циано, гидрокси, нитро, оксо или тио; гетероциклическую группу, полностью насыщенную, частично насыщенную или полностью ненасыщенную, содержащую в цикле 5-10 атомов, из которых по меньшей мере один атом означает N, O или S, незамещенную или замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген (F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), С₁-С₈алкил, галоген(С₁-С₈)алкил, С₁-С₄алкокси, амино, моно(С₁-С₈алкил)амино, ди(С₁-С₈алкил)амино, циано, гидрокси, нитро, оксо или тио, или их комбинации, а Het означает гетероциклическую группу (например, фурил, тиенил, метилтиенил, битиенил, бензилпиразол, тиазолил, метилтиазолил, имидазолил, метилимидазолил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил), полностью насыщенную, частично насыщенную или полностью ненасыщенную, содержащую в цикле 5-10 атомов, из которых по меньшей мере один атом означает N, O или S, незамещенную или замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей С₁-С₈алкил, С₂-С₈алкенил, С₂-С₈алкинил, С₃-С₈циклоалкил, С₄-С₁₀циклоалкилалкил, С₁-С₈алкокси, галоген (F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), амино, циано, гидроксил, нитро, галоген(С₁-С₈)алкил, галоген(С₁-С₈)алкокси, гидрокси(С₁-С₈)алкил, гидрокси(С₂-С₈)алкокси, С₃-С₈алкенилокси, моно(С₁-С₈алкил)амино, ди(С₁-С₈алкил)амино, С₃-С₇циклоалкиламино, С₄-С₈циклоалкилалкиламино, карбокси, алcoxикарбонил, алкиламинокарбонил, ациламидо (например, ацетамило), ацилокси (например, ацетокси), С₁-С₈алкилтио, С₁-С₈алкилсульфинил, С₁-С₈алкилсульфонил, сульфо, сульфониламино, С₆-С₁₀арил (например, фенил, нафтил, бифенил), незамещенный или замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген (F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), С₁-С₈алкил,

галоген(C_1 - C_8)алкил, C_1 - C_4 алкокси, амино, моно(C_1 - C_8 алкил)амино, ди(C_1 - C_8 алкил)амино, циано, гидрокси, нитро, оксо или тио, гетероциклическую группу, полностью насыщенную, частично насыщенную или полностью ненасыщенную, содержащую в цикле 5-10 атомов, из которых по меньшей мере один атом означает N, 5 О или S, незамещенную или замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген (F, Cl, Br или I, предпочтительно F или Cl), C_1 - C_8 алкил, галоген(C_1 - C_8)алкил, C_1 - C_4 алкокси, амино, моно(C_1 - C_8 алкил)амино, ди(C_1 - C_8 алкил)амино, циано, гидрокси, нитро, оксо или тио, или их комбинации, 10 и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты (например, гидраты), или сольваты их фармацевтически приемлемых солей.

Другим объектом изобретения являются соединения формулы I, выбранные из формул IA и IB



Еще одним объектом изобретения являются соединения, выбранные из формул I, IA и IB, где

R^1 означает H,

25 CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , C_2H_3 или C_3H_5 , который в каждом случае незамещен или замещен одной или несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, OR^2 , NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 - C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, Ar, Het или их комбинациями,

C_2H или C_3H_3 , который в каждом случае незамещен или замещен одной или

30 несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, OR^2 , NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 - C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, $Si(C_1-C_6\text{алкил})_3$, Ar, Het или их комбинациями,

OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 или $OCHF_2$, который в каждом случае незамещен или замещен одной или несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, OR^2 , NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 -

35 C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, Ar, Het или их комбинациями,

Ar, Het,

F , Cl, Br, I, CN, NO_2 , NR^3R^4 , SR^4 , SOR^4 , SO_2R^4 , $SO_2NR^3R^4$, $NR^3SO_2R^4$, $CONR^3R^4$, $CSNR^3R^4$, $COOR^4$, NR^3COR^4 , NR^3CSR^4 , $NR^3CONR^3R^4$, $NR^3CSNR^3R^4$, NR^3COOR^4 , 40 NR^3CSOR^4 , $OCONR^3R^4$ или $OCSNR^3R^4$,

R^2 означает H,

CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентилметил или циклопропилметил, который в каждом случае незамещен или замещен одной или 45 несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, OH, C_1 - C_4 алкокси, NR^3R^4 , SH, SR^3 , SOR^3 , C_3 - C_8 циклоалкил, SO_2R^3 , $SO_2NR^3R^4$, Ar, Het или их комбинациями,

R^3 и R^4 каждый независимо означает H,

50 CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , C_2H_3 или C_3H_5 , который в каждом случае незамещен или замещен одной или несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, C_1 - C_6 алкокси, моно(C_1 - C_6 алкил)амино, ди(C_1 - C_6 алкил)амино, C_3 - C_8 циклоалкил, Ar, Het или их комбинациями,

C_2H или C_3H_3 , который в каждом случае незамещен или замещен одной или несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, C_1 - C_6 алкокси, моно(C_1 - C_6 алкил)амино, ди(C_1 -

С₆алкил)амино, С₃-С₈циклоалкил, Si(С₁-С₆алкил)₃, Ar, Het или их комбинациями,

циклогексил, циклобутил или циклопентил, который в каждом случае незамещен или замещен одной или несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, С₁-С₆алкокси, моно(С₁-С₆алкил)амино, ди(С₁-С₆алкил)амино, С₃-С₈циклоалкил, Ar, Het или их комбинациями,

циклогексилметил или циклогексилметил, который в каждом случае незамещен или замещен в циклоалкильной группе одной или несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, С₁-С₆алкокси, моно(С₁-С₆алкил)амино, ди(С₁-С₆алкил)амино, С₃-С₈циклоалкил, Ar, Het или их комбинациями, и/или замещен в алкильной группе одной или

несколькими группами F, Cl, Br, I, CN, С₁-С₆алкокси, моно(С₁-С₆алкил)амино, ди(С₁-С₆алкил)амино, С₃-С₈циклоалкил, Ar, Het или их комбинациями,

Ar или Het,

Ar означает фенил, нафтил или бифенил, который в каждом случае незамещен или замещен одной или несколькими группами галоген, С₁-С₈алкил, гидрокси, С₁-С₈алкокси, нитро, амино, моно(С₁-С₈алкил)амино, ди(С₁-С₈алкил)амино, гидрокси(С₁-С₈алкил), гидрокси(С₁-С₈алкокси), карбокси, циано, С₂-С₉алкоксикарбонил, С₁-С₈алкилтио, С₁-С₈алкилсульфинил, С₁-С₈алкилсульфонил, фенокси, ацетокси или их комбинациями, а Het означает фурил, тиенил, битиенил, бензилпиразолил, тиазолил,

имидазолил, метилимидазолил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидропиранил или тетрагидропиранил, который в каждом случае незамещен или замещен одной или несколькими группами галоген, С₁-С₈алкил, гидрокси, С₁-С₈алкокси, нитро, амино, моно(С₁-С₈алкил)амино, ди(С₁-С₈алкил)амино, гидрокси(С₁-С₈алкил), гидрокси(С₁-С₈алкокси), карбокси, циано, С₂-С₉алкоксикарбонил, С₁-С₈алкилтио, С₁-С₈алкилсульфинил, С₁-С₈алкилсульфонил, фенокси, ацетокси или их комбинациями, и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты (например, гидраты), или сольваты их фармацевтически приемлемых солей.

В описании заявки алкил означает алифатический углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно содержащий от 1 до 4 атомов углерода, если не указано иное. Примеры алкильных групп включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, втор-бутил и трет-бутил. Кроме того, алкильная группа может содержать заместители.

В описании заявки алкенил означает алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно содержащий от 2 до 6, прежде всего от 2 до 4 атомов углерода, если не указано иное, в котором по меньшей мере одна группа CH₂CH₂ заменена на группу CH=CH. Примеры алкенильных групп включают этиенил, пропенил, бутенил и т.п. Кроме того, алкенильная группа может содержать заместители.

В описании заявки алкинил означает алкильный радикал с прямой или разветвленной цепью, предпочтительно содержащий от 2 до 6, прежде всего от 2 до 4 атомов углерода, если не указано иное, в котором по меньшей мере одна группа CH₂CH₂ заменена на группу C≡C. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропинил, бутинил и т.п. Кроме того, алкинильная группа может содержать заместители.

Алкокси означает алкил-O-группы, в которых алкильная группа предпочтительно содержит 1-4 атома углерода, если не указано иное. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, изобутокси и втор-бутокси.

Циклоалкил означает циклический, бициклический или трициклический насыщенный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 8 атомов углерода, если не указано иное. Пригодные циклоалкильные группы включают циклогексил,

циклобутил, циклопентил и циклогексил. Другие пригодные циклоалкильные группы включают спиропентил, бицикло[2.2.1]гептил и бицикло[2.2.2]октил.

5 Циклоалкильные группы могут содержать заместители, например F, Cl, Br, C₁-C₄алкил, C₁-C₄алкокси, гидроксил, амино, моно(C₁-C₄алкил)амино и/или ди(C₁-C₄алкил)амино.

Циклоалкилалкил означает циклоалкилалкильные радикалы, в которых циклоалкил и алкил имеют значения, указанные выше. Примеры таких радикалов включают циклопропилметил и циклопентилметил.

10 Циклоалкилокси означает циклоалкилокси радикалы, в которых циклоалкил имеет значения, указанные выше. Примеры таких радикалов включают циклопропилокси и циклопентилокси.

15 Аг в качестве группы или заместителя или в составе группы или заместителя означает ароматический карбоциклический радикал, содержащий 6-10 атомов углерода, если не указано иное. Пригодные арильные группы включают фенил, нафтил и бифенил. Замещенные арильные группы включают вышеуказанные арильные группы, замещенные одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, включающей галоген, алкил, гидрокси, алкокси, нитро, амино, 20 алкиламино, диалкиламино, гидроксиалкил, гидроксиалкокси, карбокси, циано, ацил, алкоксикарбонил, алкилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, фенокси и ацилокси (например, ацетокси).

25 Нет означает насыщенную, частично насыщенную или полностью ненасыщенную гетероциклическую группу, содержащую один, два или три цикла и включающую в цикле 5-10 атомов, из которых по меньшей мере один атом означает N, O или S. Предпочтительно гетероциклическая группа содержит в цикле 1-3 гетероатома, выбранных из N, O и S. Пригодные насыщенные и частично насыщенные гетероциклические группы включают, без ограничения перечисленным, 30 тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, изоксазолинил и т.п. Пригодные гетероарильные группы включают, без ограничения перечисленным, фурил, тиенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиридинил, пиримидинил, индолил, хинолинил, изохинолинил, нафтиридинил и т.п. Другими примерами пригодных 35 гетероциклических групп являются 2-хинолинил, 1,3-бензодиоксил, 2-тиенил, 2-бензофуранил, 2-бензотиофенил, 3-тиенил, 2,3-дигидро-5-бензофуранил, 4-индолил, 4-пиридинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил, 1,4-бензодиоксан-6-ил, 3-индолил, 2-пирролил, 3,4-1,2-бензопиран-6-ил, 5-индолил, 1,5-бензоксепин-8-ил, 3-пиридинил, 6-кумаринил, 5-40 бензофуранил, 2-изоимидазол-4-ил, 3-пиразолил, 3-карбазолил, 2-тиазолил, 2-оксазолил и 2-имидацолил.

45 Замещенные гетероциклические группы означают гетероциклические группы, указанные выше, замещенные в одном или нескольких положениях, например группами галоген, арил, алкил, гидрокси, алкокси, циано, трифторметил, нитро, оксо, амино, алкиламино и диалкиламино.

50 Радикалы, замещенные одним или несколькими заместителями, предпочтительно содержат 1-3 заместителя, прежде всего 1 или 2 вышеуказанных заместителя. Галогензамещенные радикалы, такие как галогеналкилы, предпочтительно фторированы и включают полностью галогенированные радикалы, такие как трифторметил.

В другом объекте изобретения X¹ предпочтительно означает CH.

В другом объекте изобретения X² означает CH или CR¹. Например, X² означает CH или CR¹, где R¹ означает Het (например, тиазолил, замещенный тиазолил, такой как

алкилтиазолил (например, метилтиазолил), тетрагидропирианил или дигидропирианил), C_1 - C_4 алкокси (например, $-OCH_3$), или замещенный C_1 - C_4 алкокси (например, $-OCF_3$ или $OCHF_2$).

5 В другом объекте изобретения X^3 означает CH или CR^1 . Например, X^3 означает CH или CR^1 , где R^1 означает Het (например, тиазолил, замещенный тиазолил, такой как алкилтиазолил (например, метилтиазолил), тетрагидропирианил или дигидропирианил), C_1 - C_4 алкокси (например, $-OCH_3$), или замещенный C_1 - C_4 алкокси (например, $-OCF_3$ или $OCHF_2$).

10 В другом объекте изобретения X^4 означает CH или CR^1 . Например, X^4 означает CH или CR^1 , где R^1 означает замещенный или незамещенный C_1 - C_4 алкокси (например, $-OCF_3$ или $OCHF_2$). Более предпочтительно X^4 означает CH .

15 В другом объекте изобретения X^1 - X^4 каждый означает CH или CR^1 , где R^1 отличен от H . В еще одном объекте изобретения X^1 и X^4 каждый означает CH . В еще одном объекте изобретения X^2 означает CR^1 , где R^1 отличен от H , а X^1 , X^3 и X^4 каждый означает CH . В еще одном объекте изобретения X^3 означает CR^1 , где R^1 отличен от H , а X^1 , X^2 и X^4 каждый означает CH . Кроме того, в еще одном объекте изобретения X^4 означает CR^1 , где R^1 отличен от H , а X^1 , X^2 и X^3 каждый означает CH .

20 В другом объекте изобретения предпочтительные группы R^1 включают H и Het (например, тиазолил, замещенный тиазолил, такой как алкилтиазолил (например, метилтиазолил), тетрагидропирианил или дигидропирианил), C_1 - C_4 алкокси (например, $-OCH_3$), или замещенный C_1 - C_4 алкокси (например, $-OCF_3$ или $OCHF_2$).

25 В другом объекте изобретения Y предпочтительно означает N или S , прежде всего N .

Согласно другому объекту изобретения, включающему соединение и/или способ, соединения формулы I выбирают из группы, включающей

30 (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

4-метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-

35 1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

4-метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

40 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

45 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(дифторметокси)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(дифторметокси)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

50 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(тетрагидро-2H-пуран-4-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(тетрагидро-2H-пуран-4-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

⁵ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

¹⁰ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(3,6-дигидро-2Н-пуран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

¹⁵ 4-метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

²⁰ 4-метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

²⁵ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(тетрагидро-2Н-пуран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(тетрагидро-2Н-пуран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

³⁰ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

³⁵ (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1,2-бензизотиазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

⁴⁰ (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат N-1-(азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-5-трифторметокси-1Н-индазол-3-карбоксамида,

N-(1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-5-трифторметокси-1Н-индазол-3-карбоксамид,

⁴⁵ формиат N-1-(азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-6-метокси-1Н-индазол-3-карбоксамида и

N-1-(азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-6-метокси-1Н-индазол-3-карбоксамид,

причем вышеуказанные соли соединений могут также присутствовать в форме другой фармацевтически приемлемой соли, а вышеуказанные свободные основания могут также присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли,

⁵⁰ причем вышеуказанные соединения (в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли) могут также присутствовать в форме сольваты (такого как гидрат),

причем вышеуказанные соединения (в форме свободного основания или его сольвата или в форме фармацевтически приемлемой соли или ее сольвата) могут также присутствовать в форме полиморфной модификации, а если соединение хирально, то оно может присутствовать в форме смеси энантиомеров, такой как рацемат или смесь 5 диастереомеров, или оно может присутствовать в форме индивидуального энантиомера или индивидуального диастереомера.

Согласно другому объекту изобретения, включающему соединение и/или способ, соединения формулы I выбирают из группы, включающей

10 формиат 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-этокси-1,2-бензисотиазоле-3-карбоновой кислоты,

15 (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-этокси-1,2-бензисотиазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил-5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

20 (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

25 (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 7-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

30 (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 7-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

35 (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

40 (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 7-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

45 (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 7-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

50 (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-

индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-

индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-

индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты и

(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты,

15 причем вышеуказанные соли соединений могут также присутствовать в форме другой фармацевтически приемлемой соли, а вышеуказанные свободные основания могут также присутствовать в форме фармацевтически приемлемой соли,

20 причем вышеуказанные соединения (в форме свободного основания или в форме фармацевтически приемлемой соли) могут также присутствовать в форме сольвата (такого как гидрат),

25 причем вышеуказанные соединения (в форме свободного основания или его сольвата или в форме фармацевтически приемлемой соли или ее сольвата) могут также присутствовать в форме полиморфной модификации, а если соединение хирально, то оно может присутствовать в форме смеси энантиомеров, такой как рацемат или смесь диастереомеров, или оно может присутствовать в форме индивидуального энантиомера или индивидуального диастереомера.

30 Предпочтительный объект изобретения включает фармацевтические композиции, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель и необязательно другой активный агент, указанный ниже, способ стимулирования или активации ингибиования никотиновых рецепторов α -7, причем указанную активность оценивают, например, обычным методом анализа или методом анализа, описанным в заявке, *in vitro* или *in vivo* (в организме животных, например, на 35 модели животных, или в организме млекопитающего или человека), способ лечения неврологического синдрома, например потери памяти, прежде всего долговременной памяти, нарушения или потери познавательных способностей, нарушения памяти и т.п., способ лечения патологического состояния, модулируемого активностью никотинового рецептора α -7, у млекопитающего, например у человека, например, 40 состояния, указанного в данном контексте.

Соединения по настоящему изобретению получают известными методами.

Некоторые из известных способов, которые можно использовать для получения 45 указанных соединений, описаны ниже. Все исходные материалы являются известными соединениями или их можно получить из известных исходных материалов.

Синтез подобных соединений описан в заявках US, сер. номер 10/669645, зарегистрированной 25 сентября 2003 г., и сер. номер 11/089533, зарегистрированной 25 марта 2005 г., полное содержание которых включено в 50 описание в качестве ссылки.

Кислоты, которые можно использовать для получения сложных эфиров бициклических оснований, являются коммерческими препаратами. Кроме того, их можно получить по известным методикам, описанным в литературе, или как описано

ниже. Например, 7-трифторметоксииндазол-3-карбоновая кислота является коммерческим препаратом. 5-Нитроиндазол-3-карбоновую кислоту можно получить нитрованием индазол-3-карбоновой кислоты (Kamm O., Segur J.B., Org. Syn. Coll., 1, 372 (1941)). Броминдиндазолкарбоновые кислоты и 5-трифторметоксииндазол-3-карбоновую кислоту можно получить из соответствующих изатинов основным гидролизом, диазотированием и восстановлением (Snyder H.R. и др., J. Am. Chem. Soc., 74, 2009 (1952)). 3-Замещенные бензизотиазолкарбоновые кислоты можно получить из соответствующих тиофенолов по реакции с оксалилхлоридом и хлористым алюминием с последующей обработкой гидроксиламином, пероксидом водорода и гидроксидом натрия. Тиазолзамещенные индазолкарбоновые кислоты можно получить из броминдиндазолкарбоновых кислот этерификацией, конденсацией в присутствии палладия с соответствующим цинктиазоловым реагентом (Reeder M.R. и др., Org. Proc. Res. Devel., 7, 696(2003)) и омылением. Аналогичным образом получают оксазолзамещенные индазолкарбоновые кислоты. Дигидропиран- и терагидропиранзамещенные индазолкарбоновые кислоты получают из бромзамещенных кислот этерификацией, заменой галогена на металл и конденсацией с тетрагидропиран-4-оном, последующей дегидратацией, катализируемой кислотой, или восстановлением в кислотной среде. Некоторые замещенные индазол-3-карбоновые кислоты получают из обычных производных бензола. Например, 5-дифторметоксииндазол-3-карбоновую кислоту получают из 3-бром-4-нитрофенола по реакции с этиловым эфиром дифторуксной кислоты, реакции с диэтиловым эфиром малоновой кислоты, декарбоксилирующим омылением, этерификацией, восстановлением нитрогруппы и диазотированием. Аналогичным образом из 2-бром-5-дифторметоксииндазола получают 6-дифторметоксииндазол-3-карбоновую кислоту. Исходный 2-бром-5-дифторметоксииндазол получают из 4-нитрофенола по следующей последовательности реакций: получение простого эфира, восстановление нитрогруппы и одновременная защита с образованием амида, нитрование, гидролиз амида и реакция Зандмейера с бромидом меди (I). Бициклический амин, который используется при получении производных амида, получают из хинукилидиона по реакции с тозилметилизоцианидом с последующим восстановлением.

Сложные эфиры бициклических оснований получают конденсацией кислот с бициклическим спиртом с использованием трифенилфосфина и дизопропилазодикарбоновой кислоты (Ahn C., Correia R., DeShong P., J. Org. Chem., 67, 1751 (2002)). В другом варианте сложные эфиры бициклических оснований получают по реакции кислот с бициклическим спиртом в присутствии пара-толуолсульфонилхлорида или оксалилхлорида в пиридине (Brewster J.H., Ciotti Jr. C.J., J. Am. Chem. Soc., 77, 6214 (1955)). Амиды бициклических оснований получают конденсацией кислот с бициклическим амином в присутствии НВТУ, НАТУ или НОВт и EDCI в ДМФА, или из кислот сначала получают соответствующие хлорангидриды, а затем проводят реакцию с бициклическим амином (Macor J.E., Gurley D., Lanthorn T., Loch J., Mack R.A., Mullen G., Tran O., Wright N., Macor J.E., Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 319-321 (2001)). Конденсацию обычно проводят при 0°C и при комнатной температуре в течение 18-24 ч. Полученные аддукты выделяют и очищают стандартными методами, такими как хроматография или перекристаллизация, известными специалисту в данной области.

Для специалиста в данной области представляется очевидным, что соединения формул I, IA и IB могут существовать в форме различных таутомеров и

геометрических изомеров. Все указание соединения, включая цис-изомеры, транс-изомеры, смеси диастереомеров, рацематы, нерацемические смеси энантиомеров, практически чистые и чистые энантиомеры, включены в объем настоящего изобретения. Практически чистые энантиомеры содержат не более 5 мас.% соответствующего противоположного энантиомера, предпочтительно не более 2%, наиболее предпочтительно не более 1%.

Оптические изомеры получают разделением рацемических смесей обычными способами, например, получением диастереоизомерных солей с использованием оптически активной кислоты или основания или за счет образованием ковалентных диастереомеров. Примерами пригодных кислот являются винная, диацетилвинная, дibenзоилвинная, дитолуоилвинная и камфорсульфоновая кислоты. Смеси диастереоизомеров разделяют на индивидуальные диастереоизомеры, используя различие в физических и/или химических свойствах, методами, известными специалисту в данной области, например хроматографией или фракционной кристаллизацией. Затем из полученных диастереомерных солей высвобождают оптически активные основания или кислоты. Другой способ разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографии (например, на колонках для хиральной ЖХВР), с получением или без получения производных, позволяющих оптимизировать разделение энантиомеров. Пригодные колонки для хиральной ЖХВР выпускаются фирмой Diacel, например колонки Chiracel OD и Chiracel OJ, обычно селективные. Кроме того, используется разделение с использованием ферментов, с получением или без получения производных. Оптически активные соединения формул I, IA и IB можно также получать из оптически активных исходных материалов хиральным синтезом, исключающим рацемизацию.

Кроме того, для специалиста в данной области представляется очевидным, что соединения можно использовать в формах, обогащенных различными изотопами, например, обогащенных ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C и/или ^{14}C . В одном варианте изобретения соединения дейтерируют. Такие дейтерированные формы получают по методике, описанной в US 5846514 и 6334997. Как описано в US 5846514 и 6334997, дейтерирование может повысить эффективность и пролонгировать действие лекарственных средств.

Замещенные дейтерием соединения синтезируют различными методами, такими, как описанные в следующих публикациях: Dean Dennis C., Editor, *Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development*, Curr., Pharm. Des., 6 (10), cc.110 (2000) (CAN 133:68895 AN 2000:473538 CAPLUS), Kabalka George W., Varma Rajender S., *The synthesis of radiolabeled compounds via organometallic intermediates*, Tetrahedron, 45(21), 6601-6621 (1989) (CODEN: TETRAB ISSN:0040-4020. CAN 112:20527 AN 1990:20527 CAPLUS), и Evans E. Anthony, *Synthesis of radiolabeled compounds*, J. Radioanal. Chem., 64(1-2), 9-32 (1981) (CODEN: JRACBN ISSN:0022-4081, CAN 95:76229 AN 1981:476229 CAPLUS).

Кроме того, настоящее изобретение относится к лекарственным формам соединений, таким как свободные основания и фармацевтически приемлемые соли или пролекарства всех соединений по настоящему изобретению, которые можно получать в форме солей или пролекарств. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, полученные при взаимодействии исходного соединения в форме основания с неорганической или органической кислотой, например соли хлористоводородной кислоты, серной кислоты, фосфорной кислоты, метансульфоновой кислоты, камфорсульфоновой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, янтарной

5 кислоты, лимонной кислоты, муравьиной кислоты, бромистоводородной кислоты, бензойной кислоты, винной кислоты, фумаровой кислоты, салициловой кислоты, миндальной кислоты и угольной кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают также соли, в которых исходное соединение является кислотой и взаимодействует с соответствующим основанием с образованием, например, солей натрия, калия, кальция, магния, аммония и холина. Для специалиста в данной области также представляется очевидным, что кислотно-аддитивные соли заявленных соединений получают по реакции соединений с соответствующими неорганическими

10 или органическим кислотам многими известными методами. В другом варианте соли щелочных и щелочно-земельных металлов получают по реакции соединений по изобретению с соответствующим основанием различными известными методами.

15 Примеры кислотно-аддитивных солей, которые можно получить по реакции с неорганическими или органическими кислотами, включают ацетаты, адипаты, альгинаты, цитраты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бутираты, камфораты, диглюконаты, циклопентанпропионаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, глюкогептANOаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептANOаты, гексаноаты, фумараты, гидробромиды, гидроиодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, 20 лактаты, малеаты, метансульфонаты, никотинаты, 2-нафталинсульфонаты, оксалаты, пальмоаты (пальмитаты?), пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, сукцинаты, тартраты, тиоцианаты, тозилаты, мезилаты и ундеканоаты.

25 Например, фармацевтически приемлемая соль может представлять собой гидрохлорид, гидробромид, формиат, малеат или алкилбензолсульфонат (например, C₁-C₄алкилбензолсульфонат, такой как 4-метилбензолсульфонат).

30 Предпочтительно полученные соли являются фармацевтически приемлемыми солями для введения млекопитающему. Однако фармацевтически неприемлемые соли соединений пригодны в качестве промежуточных соединений, например, для выделения соединений в виде соли и последующего превращения соли в свободное основание при взаимодействии с основным реагентом. При необходимости из свободного основания можно затем получить фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль.

35 Для специалиста в данной области также представляется очевидным, что некоторые из соединений формул I, IA и IB могут существовать в форме различных полиморфных модификаций. Полиморфизм означает способность соединения кристаллизоваться в различных кристаллических или «полиморфных» формах. Полиморфная модификация 40 представляет собой твердую кристаллическую фазу соединения, характеризующуюся по меньшей мере двумя различными типами упаковки кристаллов или полиморфными формами соединения в твердом состоянии. Полиморфные формы любого конкретного соединения характеризуются одинаковой химической формулой или составом, но отличаются по форме кристаллов, которые можно рассматривать как два различных 45 соединения.

50 Для специалиста в данной области также представляется очевидным, что соединения формул I, IA и IB могут существовать в различных сольватированных формах. Сольваты соединений по изобретению образуются также в том случае, если молекулы растворителя включаются в кристаллическую решетку соединения в процессе кристаллизации.

Соединения по изобретению можно вводить отдельно или в качестве активного ингредиента в составе лекарственного препарата. Таким образом, настоящее

изобретение включает фармацевтические композиции соединений формул I, IA или IB, содержащие, например, один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

Методы получения различных лекарственных форм, пригодных для введения соединений по изобретению, описаны во множестве стандартных справочников.

5 Примеры эффективных лекарственных форм и препаратов содержатся, например, в *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (последнее издание). *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (Lieberman, Lachman and Schwartz, изд.) (последнее издание). *Marcel Dekker, Inc.*, а также *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Arthur Osol, изд.), 1553-1593 (последнее издание).

10 Благодаря стимулирующей активности в отношении рецептора α -7 и предпочтительно их высокой селективности соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой организм, нуждающийся в стимуляции рецепторов α -7. В 15 соответствии с потребностями пациента соединения можно вводить пероральным, интраназальным, парентеральным способом (подкожным, внутривенным, внутримышечным, подоболочечным способом и вливанием), ингаляцией, ректальным, вагинальным и местным способом, а также внутриглазным способом.

15 Для перорального введения соединений по изобретению используются различные твердые лекарственные формы, включающие таблетки, гелевые капсулы, капсулы, микротаблетки, гранулы, лепешки и порошки. Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в смеси с различными фармацевтически 20 приемлемыми носителями, разбавителями (такими как сахароза, маннит, лактоза, крахмалы) и эксципиентами, известными в данной области, включающими, без 25 ограничения перечисленным, сусpendирующие агенты, солюбилизаторы, буферные агенты, связующие агенты, дезинтегрирующие агенты, консерванты, красители, ароматизаторы, замасливатели и т.п. При введении соединений по настоящему изобретению предпочтительны также капсулы, таблетки и гели с замедленным 30 высвобождением.

30 Для перорального введения соединений по изобретению используются также различные жидкие лекарственные формы, включающие водные и неводные растворы, эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Такие лекарственные формы могут также 35 содержать пригодные инертные разбавители, известные в данной области, такие как вода и пригодные эксципиенты, известные в данной области, такие как консерванты, смачивающие агенты, подсластители, ароматизаторы, а также агенты для эмульгирования и/или суспендирования соединений по изобретению. Соединения по настоящему изобретению можно вводить инъекцией, например, внутривенно в форме 40 изотонического стерильного раствора. Возможны также другие лекарственные формы.

40 Суппозитории для ректального введения соединений по настоящему изобретению получают смешиванием соединения с пригодным эксципиентом, таким как масло какао, салицилаты и полиэтиленгликоли. Составы для вагинального введения получают в форме пессария, тампона, крема, геля, пасты, пены или аэрозоля, 45 содержащего наряду с активным ингредиентом известные пригодные носители.

Фармацевтические композиции для местного введения получают в форме кремов, мазей, линиментов, лосьонов, эмульсий, суспензий, гелей, растворов, паст, порошков, аэрозолей и капель, пригодных для нанесения на кожу, в глаза, в уши или в носовую 50 полость. Местное введение может также включать чрескожное введение с использованием чрескожных пластырей.

Соединения по изобретению можно также получать в форме аэрозольных препаратов для введения ингаляцией. Например, для лечения нарушений дыхательных

путей соединения по изобретению можно вводить ингаляцией в форме порошка (например, микронизированного) или в форме распыляемых растворов или супензий. Аэрозольные препараты помещают в сжатый газ-вытеснитель.

Соединения можно вводить в качестве единственного активного агента или в комбинации с другими фармацевтическими агентами, такими, как агенты, используемые при лечении недостаточности познавательных способностей и/или потери памяти, например другие агонисты рецептора α -7, ингибиторы PDE4, блокаторы кальциевых каналов, модуляторы мускариновых рецепторов m1 и m2, модуляторы аденозинового рецептора, модуляторы ампакинов NMDA-R, модуляторы mGluR, модуляторы допамина, модуляторы серотонина, модуляторы каннабиноида и ингибиторы холинэстеразы (например, донепезил, ривастигимин и глантанамин). В таких комбинациях каждый активный ингредиент можно вводить в обычном интервале доз или в более низкой дозе.

Соединения по изобретению можно использовать в сочетании с "положительными модуляторами", которые повышают эффективность действия агонистов никотинового рецептора. См., например, положительные модуляторы, заявленные в WO 99/56745, WO 01/32619 и WO 01/32622. Такую сочетанную терапию можно использовать при лечении состояний/заболеваний, ассоциированных с нарушенной передачей сигнала никотиновым рецептором.

Кроме того, соединения можно использовать в сочетании с соединениями, которые связываются с пептидами А β и благодаря этому ингибируют связывание пептидов с рецепторами подтипа α -7 nAChR. См., например, WO 99/62505.

Соединения по настоящему изобретению являются лигандами никотинового рецептора α -7, предпочтительно агонистами, прежде всего частичными агонистами, никотинового ацетилхолинового рецептора α -7. Методы анализа активности никотинового ацетилхолинового рецептора известны в области техники. См., например, Davies A.R. и др., Characterisation of the binding of [3H]methyllycaconitine: a new radioligand for labelling alpha 7-type neuronal nicotinic acetylcholine receptors, *Neuropharmacology*, 38(5), 679-690 (1999). В качестве агонистов nAChR α -7 соединения можно использовать для профилактики и лечения множества заболеваний и состояний, ассоциированных с центральной нервной системой. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы являются рецепторами лиганд-управляемых ионных каналов, состоящих из пяти белковых субъединиц, которые образуют центральную ион-проводящую пору. К настоящему времени известно 11 субъединиц нейронального nAChR (α 2- α 9 и β 2- β 4). Известно также 5 других субъединиц, экспрессированных в периферической нервной системе (α 1, β 1, γ , δ , ϵ).

Подтипы рецептора nAChR могут представлять собой гомопентамерные или гетеропентамерные структуры. Подтип, который привлек особое внимание, является гомопентамерным рецептором α -7, образованным из пяти субъединиц α -7.

Рецептор nAChR α -7 обладает высоким сродством к никотину (агонист) и α -бунгаротоксину (антагонист). Установлено, что агонисты 7-nAChR можно использовать при лечении психотических заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, недостаточности познавательных способностей и др. Хотя никотин является известным агонистом, существует необходимость в получении других агонистов α 7-nAChR, прежде всего селективных агонистов, которые менее токсичны или обладают более низким побочным действием по сравнению с никотином.

Соединение анабазеин, т.е. 2-(3-пиридил)-3,4,5,6-тетрагидропиридин, является природным токсином, выделенным из некоторых морских червей (немертиновых

червей) и муравьев. См., например. Kem и др., *Toxicon*, 9, 23 (1971). Анабазеин является эффективным активатором никотиновых рецепторов млекопитающих. См., например, Kem, *Amer. Zoologist*, 25, 99 (1985). Некоторые аналоги анабазеина, такие, как анабазин и DMAB (3-[4-(диметиламино)бензилиден]-3,4,5,6-тетрагидро-2',3'-бипиридин) также являются известными агонистами никотинового рецептора. См., например, US 5602257 и WO 92/15306. Другой аналог анабазеина, (E-3-[2,4-диметоксибензилиден]анабазеин, известный также, как GTS-21 и DMXB (см., например, US 5741802), является селективным частичным агонистом α 7-nAChR, который был исследован достаточно подробно. Например, аномальное ингибирование чувствительности является состоянием недостаточности чувствительности у шизофреников и, как установлено, GTS-21 увеличивает ингибирование чувствительности за счет связывания с α 7-nAChR. См., например, Stevens и др., *Psychopharmacology*, 136, 320-327 (1998).

Другим селективным агонистом α 7-nAChR является тропизетрон, т.е., 1 α H,5 α H-тропан-3 α -иловый эфир индол-3-карбоновой кислоты. См. J.E. Macosko и др., *The 5-HT3-Antagonist Tropisetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective A7 Nicotinic Receptor Partial Agonist*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 319-321 (2001).

Настоящее изобретение включает также способы лечения, которые связаны с активацией никотиновых рецепторов α -7. Таким образом, настоящее изобретение включает способы селективной активации/стимуляции никотиновых рецепторов α -7 у животных, например млекопитающих, прежде всего человека, у которых такая активация/стимуляция оказывает лечебное действие, например такая активация облегчает состояния, включающие неврологические синдромы, такие, как потеря памяти, прежде всего долговременной памяти. Такие способы включают введение животному, нуждающемуся в таком лечении, прежде всего млекопитающему, более предпочтительно человеку, эффективного количества соединения формул I, IA или IB, отдельно или в составе лекарственной формы, указанной в тексте заявки.

Таким образом, в качестве объекта изобретения предлагается способ лечения пациента (например, млекопитающего, такого, как человек), страдающего от патологического состояния (например, недостаточности памяти), включающий введение пациенту соединения формул I, IA или IB. Предпочтительно патологическое состояние, ассоциировано с пониженной активностью никотинового ацетилхолинового рецептора.

Таким образом, в качестве объекта изобретения предлагается способ лечения или профилактики заболевания или состояния, возникающего из-за нарушения в передаче сигнала никотиновым ацетилхолиновым рецептором у млекопитающего, например у человека, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Таким образом, в описании заявки в качестве объекта изобретения предлагается способ лечения или профилактики заболевания или состояния, возникающего из-за недостаточной или нарушенной функции никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, прежде всего рецепторов α 7nACh, у млекопитающего, например у человека, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Таким образом, в качестве объекта изобретения предлагается способ лечения или профилактики заболевания или состояния, возникающего из-за подавления передачи сигнала никотиновым ацетилхолиновым рецептором у млекопитающего, например у человека, включающий введение количества соединения формул I, IA или IB, эффективного для активации рецепторов α 7nACh.

5 Другим объектом изобретения является способ лечения или профилактики психотического нарушения, недостаточности познавательных способностей (например, недостаточности памяти), или нейродегенеративного заболевания у млекопитающего, например у человека, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

10 Еще одним объектом изобретения является способ лечения или профилактики заболевания или состояния, возникающего из-за потери холинергических синапсов у млекопитающего, например у человека, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

15 Другим объектом изобретения является способ лечения или профилактики нейродегенеративного нарушения за счет активации рецепторов $\alpha 7nACh$ у млекопитающего, например у человека, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

20 Еще одним объектом изобретения является способ защиты нейронов у млекопитающего, например у человека, от нейротоксического действия, индуцированного активацией рецепторов $\alpha 7nACh$, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

25 Другим объектом изобретения является способ лечения или профилактики нейродегенеративного нарушения за счет ингибирования связывания пептидов $A\beta$ с рецепторами $\alpha 7nACh$ у млекопитающего, например у человека, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

30 Еще одним объектом изобретения является способ защиты нейронов у млекопитающего, например у человека, от нейротоксического действия, индуцированного пептидами $A\beta$, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

35 Другим объектом изобретения является способ ослабления подавления холинергической функции, индуцированного пептидами $A\beta$ у млекопитающего, например у человека, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

40 Агенты, которые связываются с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами, рекомендуются для применения при лечении и/или профилактике различных заболеваний или состояний, прежде всего психотических состояний, нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с дисфункцией холинергической системы, и нарушений памяти и/или недостаточности познавательных способностей, включающих, например, шизофрению, тревогу, манию, депрессию, маниакальную депрессию (примеры психотических нарушений), синдром Туретта, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона (примеры нейродегенеративных заболеваний), нарушений познавательных способностей (таких, как болезнь Альцгеймера, деменция, связанная с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз, недостаточность памяти, потеря памяти, дефицит познавательных способностей, дефицит внимания, повышенная активность в виде дефицита внимания), и другие области применения, такие, как лечение привыкания к никотину, индуцирование отвыкания от курения, снятие боли (т.е. в качестве аналгетика), нейропротективное действие, лечение повышенной утомляемости, возникающей при длительных перелетах, лечение воспаления и лечение сепсиса. См., например, WO 97/30998, WO 99/03850, WO 00/42044, WO 01/36417, Holladay и др., J.Med. Chem., 40, 26, 4169-4194 (1997), Schmitt и др., Annual Reports Med. Chem., гл.5, 41-51 (2000), Stevens и др., Psychopharmacology, 136, 320-327 (1998), и Shytle и др., Molecular Psychiatry, 7, 525-535 (2002).

Таким образом, в изобретении предлагается способ лечения пациента, прежде всего человека, страдающего от психотических заболеваний, нейродегенеративных заболеваний, ассоциированных с дисфункцией холинергической системы, и недостаточности памяти и/или познавательных способностей, включающих, 5 например, шизофрению, тревогу, манию, депрессию, маниакальную депрессию (примеры психотических нарушений), синдром Туретта, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона (примеры нейродегенеративных заболеваний), и/или нарушений 10 познавательных способностей (таких, как болезнь Альцгеймера, деменция, связанная с тельцами Леви, боковой амиотрофический склероз, недостаточность памяти, потерю памяти, дефицит познавательных способностей, дефицит внимания, повышенная активность в виде дефицита внимания), включающий введение пациенту эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Кроме того, способ по настоящему изобретению включает лечение и/или 15 профилактику нейродегенеративных нарушений, включающих, без ограничения перечисленным, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, диффузное заболевание, связанное с тельцами Леви, прогрессирующий надядерный паралич (синдром Стила-Ричардсона), мультисистемную дегенерацию (синдром Шая-Дрейджа), заболевания 20 двигательного нейрона, включая боковой амиотрофический склероз (ALS), дегенеративную атаксию, кортикалную базальную дегенерацию, комплекс Гуама: ALS/болезнь Паркинсона/деменция, подострый склерозирующий панэнцефалит, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, синуклеинопатию, первичную 25 прогрессирующую афазию, дегенерацию полосатого тела, болезнь Мачадо-Жозефа (спиномозговая атаксия типа 3), оливопонтоцеребеллярную атрофию, болезнь Жиля Де Ла Туретта, бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, спинальную мышечную атрофию, спинобульбарную мышечную атрофию (болезнь Кеннеди), первичный боковой склероз, семейную спастическую параплегию, болезнь Верднига- 30 Гоффманна, болезнь Кугельберга-Веландера, болезнь Тея-Сакса, болезнь Сандхоффа, семейное спастическое заболевание, болезнь Вольфарта- Кугельберга-Веландера, спастический парапарез, прогрессирующую многоочаговую лейкодистрофию, 35 прионовое заболевание (такое, как болезнь Крейцфельда-Якоба, болезнь Герстманна-Штрауслера-Шейнкера, куру и летальная семейная инсомния), и нейродегенеративные нарушения, вызванные церебральной ишемией или инфарктом, включая 40 эмболическую окклюзию и тромботическую окклюзию, а также внутричерепное кровотечение любого типа (включая, без ограничения перечисленным, эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное и интракеребральное), и внутричерепные и интравертебральные повреждения (включая, без ограничения перечисленным, контузию, проникающие повреждения, сдвиг, компрессию и разрыв).

Кроме того, агонисты α -7nAChR, такие, как соединения по настоящему изобретению, можно использовать для лечения возрастной деменции и других деменций и состояний, ассоциированных с потерей памяти, включающих возрастную 45 потерю памяти, маразм, сосудистую деменцию, диффузное заболевание, связанное с отеком белого вещества (болезнь Бинсвангера), деменцию эндокринного и метаболического происхождения, деменцию, вызванную травмой головы и диффузным поражением мозга, деменцию, вызванную ударами по голове (синдром боксера) и деменцию лобной доли мозга. См., например, WO 99/62505. Таким образом, 50 в изобретении предлагается способ лечения пациента, прежде всего человека, страдающего от возрастной деменции и других деменций и состояний, ассоциированных с потерей памяти, включающий введение пациенту эффективного

количества соединения формул I, IA или IB.

Таким образом, в другом варианте настоящее изобретение включает способ лечения пациентов, страдающих от недостаточности памяти, вызванной, например, легкой недостаточностью познавательных способностей из-за преклонного возраста, болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, болезни Пика, болезни Крейцфельда-Якоба, депрессии, старения, травмы головы, инсульта, гипоксии ЦНС, церебрального старения, мультиинфарктной деменции и других неврологических состояний, а также пациентов, страдающих от ВИЧ и сердечно-сосудистых заболеваний, включающий введение эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Установлено, что предшественник амилоидного белка (APP) и образующиеся из него пептиды А β , например А β_{1-40} , А β_{1-42} , и другие фрагменты, принимают участие в патологии болезни Альцгеймера. Пептиды А β_{1-42} не только принимают участие в развитии нейротоксичности, но и подавляют функцию передачи сигнала холинергическим рецептором. Кроме того, установлено, что пептиды А β связываются с рецепторами α -7 nAChR. Таким образом, агенты, которые блокируют связыванием пептиды А β с α -7 nAChR, могут применяться для лечения нейродегенеративных заболеваний. См., например, WO 99/62505. Кроме того, стимулирование α -7 nAChR может защищать нейроны от цитотоксического действия, ассоцииированного с пептидами А β . См., например, Kihara T. и др., Ann. Neurol., 42, 159 (1997).

Таким образом, в другом варианте изобретения предлагается способ лечения и/или профилактики пациентов с диагнозом болезни Альцгеймера, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I, IA или IB для ингибирования связывания амилоидного пептида β (предпочтительно А β_{1-42}) с nAChR,

предпочтительно α -7 nAChR, наиболее предпочтительно α -7 nAChR человека (а также способ лечения и/или профилактики других клинических симптомов болезни Альцгеймера, которые включают, без ограничения перечисленным, недостаточность познавательных и речевых способностей, апраксию, депрессию, бред и другие невропсихиатрические симптомы и признаки, а также аномалии в движении и походке).

В настоящем изобретении предлагаются также способы лечения других амилоидозов, например наследственной церебральной ангиопатии, неневропатического наследственного амилоидоза, синдрома Дауна, макроглобулинемии, вторичной семейной средиземноморской лихорадки, синдрома Макла-Уэлса, множественной миеломы, амилоидоза, ассоцииированного с поджелудочной железой и сердцем, хронической гемодиализной антропатии и амилоидоза, выявленного в Финляндии и Айове.

Кроме того, никотиновые рецепторы принимают участие в ответной реакции организма на прием алкоголя. Следовательно, агонисты α -7 nAChR можно использовать для лечения синдрома отказа от алкоголя и алкогольной интоксикации организма. Таким образом, в другом варианте изобретения предлагается способ лечения пациента от привыкания к алкоголю или лечения пациента от алкогольной интоксикации, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Агонисты подтипа рецептора α -7 nAChR можно также использовать для защиты нейронов от повреждения, ассоцииированного с инсультами, ишемией и глутамат-индукцированной цитотоксичностью. Таким образом, в другом варианте изобретения предлагается способ лечения пациента, включающий защиту нейронов от повреждения, ассоцииированного с инсультами, ишемией и глутамат-индукцированной

цитотоксичностью, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Как отмечалось выше, агонисты подтипа α -7 nAChR можно также использовать для 5 лечения привыкания к никотину, индуцирования отказа от курения, лечения боли и 10 лечения повышенной утомляемости, возникающей при длительных полетах, ожирения, диабета, воспаления и сепсиса. Таким образом, в другом варианте изобретения 15 предлагается способ лечения пациента, страдающего от привыкания к никотину, боли, повышенной утомляемости, возникающей при длительных полетах, ожирения и/или 20 диабета, или способ индуцирования отказа от курения, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Воспалительная реакция является ответом автономной нервной системы на воспалительный сигнал. После восприятия воспалительного стимула автономная 15 нервная система отвечает через блуждающий нерв высвобождением ацетилхолина и активацией никотиновых рецепторов α 7, локализованных в макрофагах. В свою очередь 20 указанные макрофаги высвобождают цитокины. Дисфункция таких путей связана с воспалительными процессами в организме человека, включающими 25 ревматоидный артрит, диабет и сепсис. Макрофаги экспрессируют никотиновый 25 receptor α 7 receptor, и предполагается, что именно этот receptor опосредует холинергическую противовоспалительную ответную реакцию. Следовательно, соединения, обладающие сродством к receptorу α 7nACh макрофагов, можно использовать для лечения воспалительных заболеваний человека, включающих ревматоидный артрит, диабет и сепсис. См., например, Czura C.J. и др., J. Intern. Med., 257(2), 156-66 (2005).

Таким образом, в еще одном варианте изобретения предлагается способ лечения 30 пациента (например, млекопитающего, такого, как человек), страдающего от воспалительного заболевания, такого, как, без ограничения перечисленным, 35 ревматоидный артрит, диабет или сепсис, включающий введение пациенту эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Кроме того, благодаря сродству к receptorам α -7nACh меченные производные 35 соединений формул I, IA или IB (например, включающие C¹¹ или F¹⁸) можно использовать для нейровизуализации receptorов, например, в ткани мозга. Таким образом, применение таких меченых агентов для визуализации receptorов *in vivo* можно проводить с использованием, например, позитронно-эмиссионной томографии (PET).

Состояние недостаточности памяти проявляется в неспособности усваивать новую 40 информацию и/или неспособности воспроизвести предварительно полученную информацию. Недостаточность памяти является первичным симтомом деменции и может также представлять собой признак, ассоциированный с таким заболеванием, как болезнь Альцгеймера, шизофрения, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, болезнь Пика, болезнь Крейцфельда-Якоба, ВИЧ, сердечно-сосудистое заболевание и 45 травма головы, а также возрастная потеря познавательных способностей.

Таким образом, еще одним вариантом изобретения является способ лечения 50 пациента, страдающего, например, от легкой степени недостаточности познавательных способностей (MCI), сосудистой деменции (VD), возрастной потери познавательных способностей (AACD), амнезии, ассоциированной с операцией на открытом сердце, остановки сердца и/или общей анестезии, недостатка памяти, связанного с действием анестезирующих агентов, недостаточности познавательных способностей, инуцированной отказом от сна, сидрома хронического переутомления,

нарколепсии, деменции, ассоциированной со СПИД, недостаточности познавательных способностей, ассоциированной с эпилепсией, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с алкоголизмом, недостаточности познавательных способностей, ассоциированной с приемом лекарственных средств, демении, вызванной ударами по голове (синдром боксера), и также лечения деменции животных (например, собак, кошек, лошадей и т.п.), причем указанный способ включает введение пациенту эффективного количества соединения формул I, IA или IB.

Дозы соединения по настоящему изобретению зависят от множества факторов,

включающих прежде всего синдром, подлежащий лечению, тяжесть симптомов, способ введения, частоту интервалов введения, тип используемого соединения, эффективность действия, токсикологический профиль, фармакокинетический профиль соединения и наличие любого побочного действия.

Соединения по изобретению можно вводить млекопитающим, прежде всего

человеку, в типичных дозах, принятых для агонистов никотинового рецептора $\alpha 7$, таких, как известные агонисты никотинового рецептора $\alpha 7$, указанные выше.

Например, соединения можно вводить в виде однократных или разделенных доз перорально в количестве, например, 0,0001-10 мг/кг/сут, например, 0,01-10 мг/кг/сут.

Стандартные лекарственные формы могут содержать, например, 1-200 мг активного соединения. При внутривенном введении соединения можно вводить в виде однократных или разделенных доз.

При реализации методик по настоящему изобретению подразумевается, что ссылки на конкретные буферные растворы, среды, реагенты, типы клеток, условия

культтивирования и т.п. не ограничиваются перечисленным, а включают все подобные материалы, которые специалист в данной области считает полезными и необходимыми в данном контексте. Например, часто можно заменить одну буферную систему или культуральную среду на системы другого состава и получить аналогичные и даже идентичные результаты. Специалисты в данной области располагают достаточной информацией о таких системах и методиках их использования с тем, чтобы без дополнительных экспериментов осуществить такие замены и в оптимальном режиме воспроизвести заявленные способы и методики.

Настоящее изобретение иллюстрируется следующими примерами, не

ограничивающими его объем. Подразумевается, что в пределах сущности и объема изобретения специалистом в данной области будут предложены другие и иные варианты заявленных методов.

В примерах все температуры приводятся без поправки в градусах Цельсия, и, если не указано иное, все составные части и процентное содержание указаны в мас. частях и в мас. %.

Содержание каждой цитированной выше и ниже по тексту заявки, патента и публикации включено в описание заявки в качестве ссылки.

Примеры

Если не указано иное, ЯМР-спектры снимали на ЯМР-спектрометре Bruker при 300 МГц. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц), а химические сдвиги в част./млн относительно ТМС (δ 0,00). Реакции при микроволновом облучении проводили в реакторе фирмы Personal Chemistry OptimizerTM во флаконах для микроволнового реактора объемом 2,5 мл или 5 мл (фирма Personal Chemistry OptimizerTM). Все реакции проводили при 200°C в течение 600 с, если не указано иное. В работе использовали ионообменную смолу сульфокатионит SCX (фирма Varian Technologies). Аналитическую ЖХВР проводили на колонке Xterra,

5 RP₁₈, 3,5 мкм, 4,6×100 мм (элюент: градиент вода +0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил +0,1% муравьиная кислота, от 20:80 до 80:20, 6 мин). Препартивную ЖХВР проводили на колонке Xterra, RP₁₈, 5 мкм, 30×100 мм (элюент: градиент вода +0,1% муравьиная кислота/ацетонитрил +0,1% муравьиная кислота, от 95:5 до 20:80, 8 мин).

Типичные методики

I. Синтезы кислот

Методика 1

10 Получение соответствующих индазол-3-карбоновых кислот из замещенных изатинов

15 Соответствующие индазол-3-карбоновые кислоты получали из замещенных изатинов аналогично тому, как описано для индазол-3-карбоновой кислоты (Snyder H.R. и др., J. Chem. Soc., 74, 2009 (1952)). Производное изатина (22,1 ммоля) растворяли в 1 н. растворе гидроксида натрия (24 мл) и нагревали при 50°C в течение 30 мин. Раствор красного цвета охлаждали до КТ и выдерживали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и при 0°C добавляли раствор нитрита натрия (22,0 ммоля) в воде (5,5 мл). Полученный раствор добавляли через пипетку (погруженную в раствор) 20 в раствор серной кислоты (2,3 мл) в воде (45 мл) при 0°C и интенсивном перемешивании. Раствор добавляли в течение 15 мин, а затем реакционную смесь выдерживали в течение еще 30 мин. Затем в реакционную смесь в течение 10 мин добавляли охлажденный (0°C) раствор дигидрата хлорида олова (II) (52,7 ммоля) в конц. соляной кислоте (20 мл) и суспензию выдерживали в течение 60 мин. Выпавшее в 25 осадок твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали, при этом получали продукт с количественным выходом. Твердое вещество перекристаллизовывали из уксусной кислоты (20 мл/г), при этом получали кислоту в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Кислоту конденсировали с 1,4-диазабицикло[3,2,2]нонаном по методике А.

30 По указанной методике получали следующие кислоты:

5-бром-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,

5-метокси-Н-индазол-3-карбоновая кислота,

6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,

35 7-метокси-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,

5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота и

6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота.

Методика 2

40 Получение 5-дифторметоксииндазол-3-карбоновой кислоты из 3-бром-4-нитрофенола

45 В суспензию гидроксида натрия (29,0 ммоля) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли 3-бром-4-нитрофенол (10,0 ммоля) и суспензию выдерживали при КТ в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли этиловый эфир хлордифторуксусной кислоты (20,0 ммоля), нагревали при 70°C в течение 16 ч и 50 концентрировали. К остатку добавляли ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали дифторметиловый эфир (выход 75%) в виде масла желтого цвета.

В суспензию гидрида натрия (328 ммолей) в диметилсульфоксиде (40 мл) при 0°C добавляли по каплям диэтилмалонат (328 ммолей), реакционную смесь нагревали до 60°C и выдерживали в течение 0,5 ч. Затем добавляли по каплям раствор

дифторметилового эфира (149 ммолей) в диметилсульфоксиде (80 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Охлажденный раствор выливали в ледяную воду и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали неочищенный диэфир (выход 112%) в виде масла. Диэфир (167 ммолей), гидроксид натрия (500 ммолей) и воду (335 мл) смешивали и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, водный слой промывали дихлорметаном (3×100 мл), добавляли конц. соляную кислоту до pH 1 и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Суспензию охлаждали до 5°C, твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали, при этом получали указанную кислоту (выход 61%).

В этанол (300 мл) при 0°C добавляли по каплям ацетилхлорид (203 ммоля). Через 0,5 ч в смесь добавляли кислоту (101 ммоль) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между дихлорметаном (200 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×200 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали эфир (выход 60%) в виде масла коричневого цвета.

Эфир (60,4 ммоля) растворяли в этаноле (103 мл), разбавляли водой (71 мл) и добавляли хлорид аммония (243 ммоля) и порошкообразное железо (301 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 10 мин, суспензию фильтровали через целит и осадок на фильтре трижды промывали этанолом. Фильтрат концентрировали, остаток суспендировали в 2 н. соляной кислоте и интенсивно перемешивали в течение 0,5 ч. Водный слой промывали этилацетатом (3×50 мл) и добавляли 5 М раствор гидроксида натрия до pH 9-10. Водный слой экстрагировали хлороформом (3×100 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния. В органический слой добавляли уксусный ангидрид (392 ммоля), изоамилнитрит (291 ммоль) и ацетат калия (51,0 ммоль) и суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Раствор упаривали и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и дихлорметаном (100 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали эфир N-ацетилиндазола (выход 79%) в виде масла коричневого цвета.

Эфир (63,8 ммоля), гидроксид натрия (193 ммоля) и воду (65 мл) смешивали и нагревали при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до КТ водный слой промывали дихлорметаном (3×50 мл) и добавляли конц. соляную кислоту до pH 1. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой, дихлорметаном и высушивали, при этом получали кислоту (выход 27%).

По указанной методике получали также 5-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту.

Методика 3

Получение алкил- и арилзамещенных производных конденсацией бромированных эфиров карбоновых кислот в присутствии цинксодержащего реагента

В флакон для микроволнового реактора объемом 5 мл помещали хлорид бис(трифенилfosфин)палладия (II) (0,030 ммоля, 0,1 экв.) и бромзамещенный эфир (0,30 ммоля). Флакон вакуумировали и заполняли аргоном. В отдельном сосуде в раствор 0,5 М хлорида цинка (1,2 ммоля, 4 экв.) в тетрагидрофуране при КТ

добавляли реагент Гриньара (1,2 ммоля, 4 экв.). Суспензию выдерживали в течение 30 мин и содержимое через трубочку переносили в флакон, который плотно закрывали и нагревали в микроволновом реакторе при 100°C в течение 600с. Реакцию останавливали при добавлении уксусной кислоты (0,5 мл) и смесь концентрировали.

5 Остаток растворяли в насыщенном растворе бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном/метанолом (9:1, 5×40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (элюент: градиент гексан/этилацетат, от 1:1 до 0:1), при этом получали эфир. Эфир 10 добавляли в 2 н. раствор гидроксида натрия и суспензию нагревали при 60°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали до КТ и подкисляли до pH 2. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали, при этом получали кислоту в виде твердого вещества светло-желтого цвета. Кислоту конденсировали с 1,4-диазобицикло[3,2,2]нонаном по методике А.

15 Реактив Гриньара, содержащий тиазол, является коммерческим препаратом. В другом варианте ариллитий и соответствующий арилцинк получали по методике, описанной в статье Reeder M.R. и др., Org. Proc. DeveL, 7, 696 (2003). Оксазолцинк и соответствующие реагенты получали по указанной методике.

20 По указанной методике получали следующие кислоты:

5-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,
6-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,
6-(1,3-оксазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,
5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,
25 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,
6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота и
6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота.

30 Методика 4 Получение замещенных бензизотиазол-3-карбоновых кислот из соответствующих тиофенолов

35 В раствор 3-метокситиофенола (26,7 ммоля) в эфире (20 мл) добавляли по каплям оксалилхлорид (43 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1,5 ч, охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Полученное масло желтого цвета растворяли в дихлорметане (50 мл), охлаждали до 0°C и порциями добавляли хлорид алюминия (32,0 ммоля). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждали до КТ и при перемешивании выливали в ледяную воду. Органический слой отделяли и последовательно промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией (элюент: этилацетат/гексан, 4:1), при этом получали 6-метокси-1-бензотиофен-2,3-дион (47%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

40 В смесь диона (0,44 ммоля) в 30% растворе гидроксида аммония (2,0 мл) добавляли 35% раствор пероксида водорода (0,2 мл) и реакционную смесь выдерживали в течение 12 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество розового цвета отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали в высоком вакууме, при этом получали 6-метоксибензизотиазол-3-карбоксамид (42%).

45 В раствор амида (5,46 ммоля) в метаноле (100 мл) добавляли 10 н. раствор гидроксида натрия (12 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 12 ч, охлаждали до КТ и медленно добавляли конц. соляную кислоту до pH<2. Органический слой дважды экстрагировали дихлорметаном и сушили над сульфатом натрия. Неочищенный продукт очищали хроматографией (элюент:

дихлорметан/метанол/муравьиная кислота, 300:50:1), при этом получали 6-метокси-1,2-бензизотиазол-3-карбоновую кислоту (89%) в виде твердого вещества розового цвета.

По указанной методике получали следующие кислоты:

5 6-метокси-1,2-бензизотиазол-3-карбоновая кислота и

6-этокси-1,2-бензизотиазол-3-карбоновая кислота.

Методика 5

Взаимодействие имидазолариллития с кетонами и конденсация с 3-аминохинулидином с образованием гетероциклических производных

10 трет-Бутиловый эфир 6-броминдазол-3-карбоновой кислоты получали из кислоты по реакции с двукратным избытком ди-трет-бутилдикарбоната с последующей обработкой гидроксидом натрия. В суспензию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 4,8 ммоля) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C медленно добавляли раствор трет-бутилового эфира 6-броминдазол-3-карбоновой кислоты (4,0

15 ммоля) в тетрагидрофуране (4 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч.

Затем смесь охлаждали до -78°C, добавляли 1,7 М раствор трет-бутиллития в пентане (5,1 ммоля) и выдерживали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли по каплям раствор тетрагидропиран-4-она (5 ммолей) в тетрагидрофуране (1 мл), смесь 20 перемешивали при -78°C в течение 1 ч и нагревали до 0°C. Реакцию останавливали добавлением насыщенного раствора хлорида аммония и смесь распределяли между этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой отделяли, промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали хроматографией (элюент: этилацетат/гексан, 70:30), при этом 25 получали трет-бутиловый эфир 6-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (68%) в виде бесцветного твердого вещества.

трет-Бутиловый эфир 6-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (0,86 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (3 мл) и смесь выдерживали при КТ в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток растирали в этилацетате, при этом получали 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (76%).

трет-Бутиловый эфир 6-(4-гидрокситетрагидропиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (1,0 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (5 мл), 35 триэтилсилане (2 мл) и дихлорметане (3 мл), смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растирали в этилацетате, при этом получали 6-(тетрагидропиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (60%) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета.

40 По указанной методике получали следующие кислоты:

5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,

6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота,

5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота и

6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота.

45 Методика 6

Получение 6-диформетоксииндазол-3-карбоновой кислоты из 4-нитрофенола

В суспензию гидроксида натрия (485 ммолей) в N,N-диметилформамиде (150 мл) добавляли 4-нитрофенол (162 ммоля) и выдерживали при КТ в течение 15 мин.

50 Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли этиловый эфир хлордифторуксусной кислоты (329 ммолей). Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 16 ч и концентрировали. Остаток растворяли в ледяной воде (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили

над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали дифторметиловый эфир (59%) в виде масла желтого цвета.

Нитроэфир (149 ммолей) растворяли в этаноле (37,5 мл), разбавляли водой (25 мл) и добавляли хлорид аммония (84,7 ммоля) и порошкообразное железо (105 ммолей).

Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин и суспензию фильтровали через целик. Осадок на фильтре трижды промывали этанолом и объединенные фильтраты концентрировали. Остаток растворяли в воде и добавляли 5 М раствор гидроксида натрия до pH 9-10. Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали масло желтого цвета. Масло растворяли в уксусном ангидриде (23,5 ммоля) и реакционную смесь выдерживали при КТ в течение 16 ч. Реакционную смесь растворяли в воде (50 мл) и нейтрализовали добавлением твердого бикарбоната натрия. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали, при этом получали ацетамид (выход 62%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

В раствор ацетамида (13,2 ммоля) в хлороформе (20 мл) добавляли уксусный ангидрид (19,6 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником.

Затем добавляли по каплям дымящую азотную кислоту (16,0 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Раствор охлаждали, добавляли воду (20 мл) и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали нитроамид (выход 83%).

Амид (11,0 ммолей), гидроксид натрия (43,8 ммоля) и воду (10 мл) смешивали и выдерживали при 60°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ, твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и высушивали, при этом получали анилин (выход 98%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

Анилин (15,7 ммоля) смешивали с 40% бромистоводородной кислотой (14,3 г) и водой (10 мл) и реакционную смесь нагревали при 80-90°C до полного растворения анилина. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в течение 15 мин добавляли раствор нитрита натрия (23,2 ммоля) в воде (5,3 мл). Раствор выдерживали при 0-5°C в течение 40 мин и фильтровали. Бромид меди (I) (18,8 ммоля) растворяли в 40%

бромистоводородной кислоте (21 мл) и охлаждали до 0°C. В полученный раствор медленно добавляли соль диазония и смесь выдерживали при 0-10°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин и при 100°C в течение 10 мин до завершения реакции охлаждали до КТ и экстрагировали

дихлорметаном (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали 1 М раствором гидроксида натрия, водой, 1 н. соляной кислотой и водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали нитробромид (выход 76%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

В суспензию гидрида натрия (25,8 ммоля) в диметилсульфоксида (5 мл) при 0°C добавляли по каплям диэтилмалонат (25,7 ммоля). Реакционную смесь нагревали до

60°C и выдерживали в течение 30 мин. Затем добавляли по каплям раствор нитробромида (11,7 ммоля) в диметилсульфоксида (7 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 5 ч. Охлажденный раствор выливали в ледяную воду и водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали неочищенный диэфир в виде масла. Диэфир (11,7 ммоля), гидроксид натрия (35 ммолей) и воду (20 мл) смешивали и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную

смесь охлаждали до КТ и водный слой промывали дихлорметаном (3×100 мл). В водный слой осторожно добавляли конц. соляную кислоту до pH 1 и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч. Суспензию охлаждали до 0°C , твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали, при этом получали кислоту (выход 64%).

В этиanol (50 мл) при 0°C добавляли по каплям ацетилхлорид (15,3 ммоля). Через 30 мин добавляли полученную кислоту (7,69 ммоля) и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток распределяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали эфир (выход 94%) в виде масла коричневого цвета.

В суспензию полученного эфира (3,64 ммоль) в уксусной кислоте (7,0 мл) при 0°C добавляли уксусный ангидрид (6,0 мл). Затем порциями в течение 15 мин добавляли цинковую пыль (14,6 ммоля) и реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 30 мин, а затем при КТ в течение 1,5 ч. Затем добавляли вторую порцию порошкообразного цинка (6,15 ммоля) и выдерживали в течение 3 ч. Суспензию фильтровали через целин и фильтрат концентрировали. Остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и этилацетатом (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали ацетамид (выход 92%) в виде масла коричневого цвета.

В раствор ацетамида (3,92 ммоля) в хлороформе (20 мл) добавляли уксусный ангидрид (13,7 ммоля), изоамилнитрит (13,7 ммоля) и ацетат калия (2,04 ммоля) и суспензию кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Раствор упаривали и остаток распределяли между насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и дихлорметаном (20 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×20 мл), объединенные органические слои сушили над сульфатом магния и концентрировали, при этом получали неочищенный эфир N-ацетилиндиназола в виде масла коричневого цвета.

Эфир (3,36 ммоля), гидроксид натрия (10 ммолей), воду (5 мл) смешивали и выдерживали при 60°C в течение 24 ч. После охлаждения до КТ водный слой промывали дихлорметаном (3×30 мл), добавляли конц. соляную кислоту до pH 1, твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали водой и дихлорметаном и высушивали, при этом получали кислоту (выход 26%).

По указанной методике получали также 6-(дифторметокси)-1Н-индинол-3-карбоновую кислоту.

II. Синтез оснований

Методика 7

Получение 3-аминометилхинуклидина из хинуклидина

В раствор хинуклидина (40,0 ммолей) в диметиловом эфире этиленгликоля (155 мл) добавляли раствор тозилметилизоцианида (50,0 ммолей) в этианоле (4 мл) и смесь охлаждали до -5°C . Затем порциями в течение 20 мин добавляли твердый трет-бутоксид калия (130 ммолей). Через 30 мин реакционную смесь нагревали до КТ и выдерживали в течение еще 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли конц. соляной кислотой в изопропаноле. Затем добавляли диэтиловый эфир и твердое вещество отделяли фильтрованием, при этом получали требуемый продукт (выход 88%) в виде твердого вещества желтого цвета.

В раствор нитрила (35,0 ммолей) в метаноле (720 мл) при 0°C добавляли конц. соляную кислоту (12 мл) и 10% палладий на угле (9,6 г). Реакционную смесь выдерживали в атмосфере водорода в течение 4,5 ч. Катализатор удаляли фильтрованием через целит и фильтрат концентрировали, при этом получали твердое вещество желтого цвета. Твердое вещество растворяли в метаноле и повторно осаждали этиловым эфиром (400 мл). Твердое вещество отделяли фильтрованием и высушивали, при этом получали требуемый продукт (выход 32%) в виде твердого вещества желтого цвета.

10 ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 3,30 (m, 1H), 3,14 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 2,0 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,6 (m, 1H).

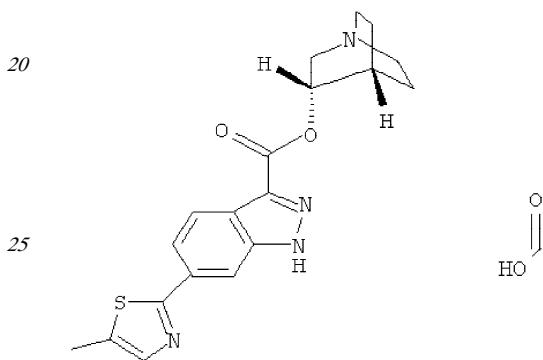
III. Конденсация и модификация производных

Методика А

Получение сложного эфира по реакции Мицунобу

Пример 1

Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



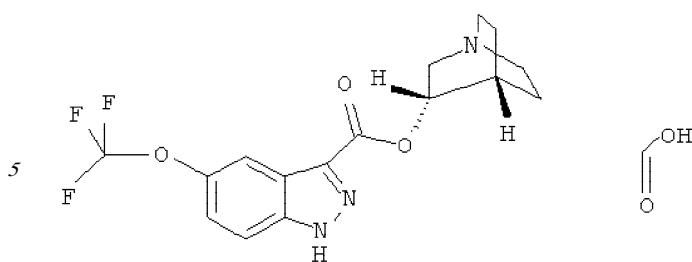
30 В раствор 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (0,50 ммоля), (3R)-хинукидин-3-ола (0,57 ммоля) и трифенилфосфина (0,57 ммоля) в тетрагидрофуране (5 мл) при 0°C добавляли раствор дизопропилового эфира азодикарбоновой кислоты (0,57 ммоля) в тетрагидрофуране (1 мл). Смесь нагревали до КТ в течение 2 ч и выдерживали в течение 16 ч. Затем смесь наносили на колонку SCX (5 г) и промывали метанолом. Продукт элюировали метанолом/диметилэтиламином (9:1) и элюат концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХВР, при этом получали требуемый продукт (выход 1%).

35 ЖХ/МС (EI): t_R 4,7 мин, m/z 369 ($\text{M}^+ + 1$).

40 ^1H -ЯМР (CD_3OD): δ 8,65 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,04 (d, J 6,0, 1H), 7,74 (d, J 6,0, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 5H), 2,55 (s, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,21-1,93 (m, 3H).

Пример 2

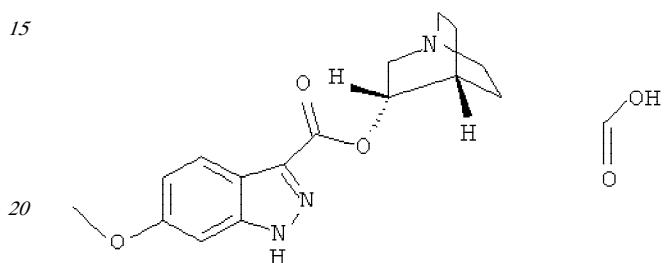
45 Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(трифторметокси)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 20%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

Пример 3

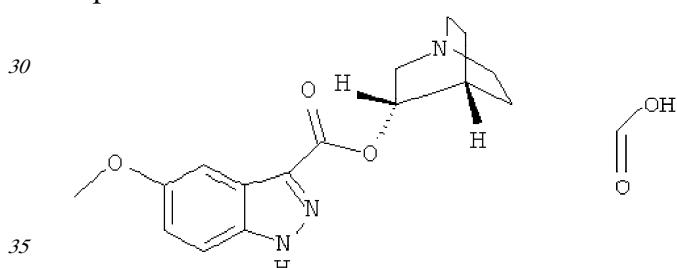
Формиат (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 6-метокси-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 17%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,4 мин, m/z 302 ($M^+ + 1$).

Пример 4

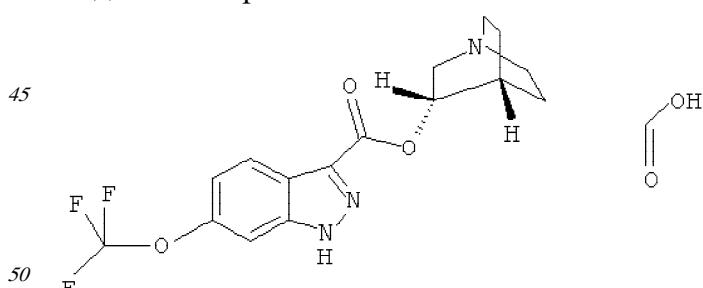
Формиат (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 5-метокси-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 20%). ЖХ/МС (EI): t_R 3,3 мин, m/z 302 ($M^+ + 1$).

Пример 5

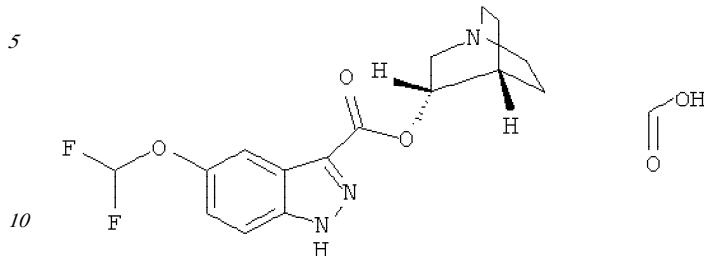
Формиат (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 6-(трифторметокси)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 14%). ЖХ/МС (EI): t_R 5,0 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

Пример 6

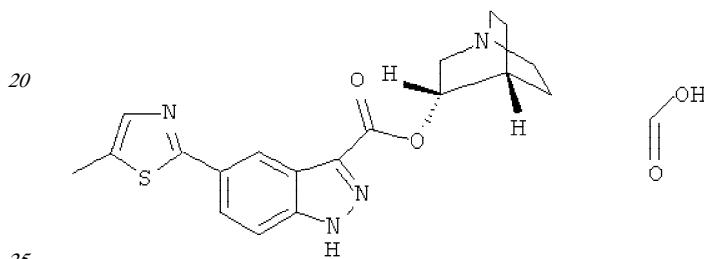
Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 10%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,3 мин, m/z 338 ($M^+ + 1$).

Пример 7

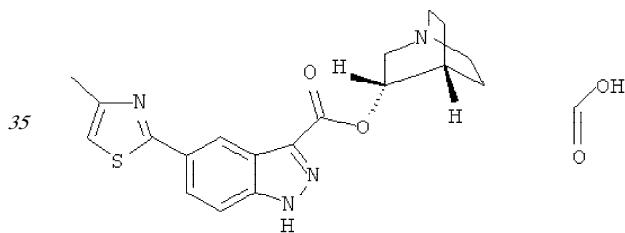
Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 10%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,7 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 8

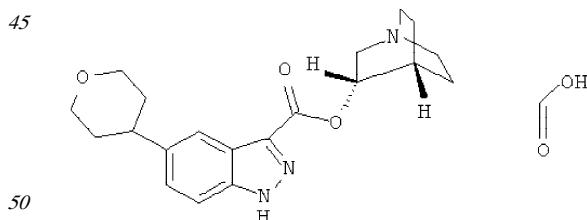
Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 1%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,7 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 9

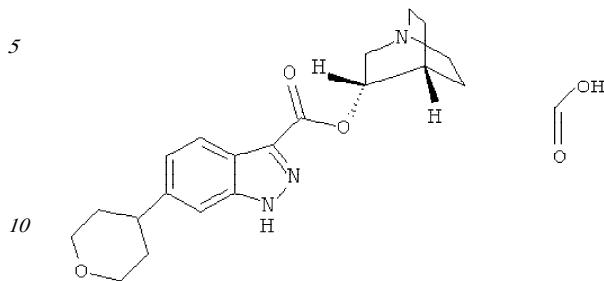
Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 10%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,8 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

Пример 10

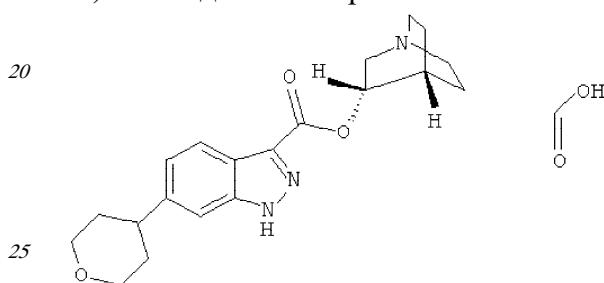
Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике А (выход 7%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,3 мин, m/z 354 ($M^+ + 1$).

Пример 11

Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



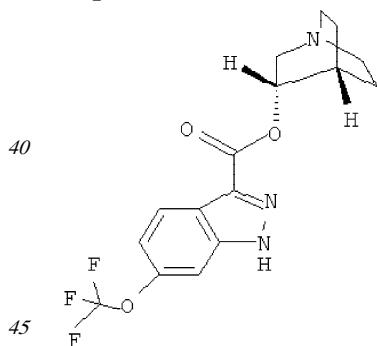
Указанное соединение получали по методике А (выход 8%). ЖХ/МС (EI): t_R 3,0 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

Методика В

Получение сложного эфира с использованием активации тозилхлоридом (или оксалилхлоридом)

Пример 12

(3S)-1-Азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



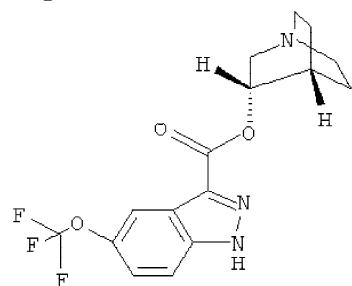
В раствор 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (0,81 ммоля) в пиридине (5,00 мл) при 0°C добавляли пара-толуолсульфонилхлорид (0,16 ммоля). Затем добавляли (3S)-хинуклидин-3-ол (0,81 ммоля), реакционную смесь нагревали до КТ, выдерживали в течение 16 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток повторно растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX (5 г), промывали метанолом, продукт элюировали метанолом/диметилэтиламином (9:1) и элюат

концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХВР, при этом получали требуемый продукт (выход 16%). Примечание: аналогичные результаты получали при замене пара-толуолсульфонилхлорида на оксалилхлорид. ЖХ/МС (EI): t_R 4,9 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

⁵ ^1H -ЯМР (CDCl_3): δ 8,52 (s, 1H), 7,96 (d, J 8,9, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,09 (d, J 8,9, 1H), 5,31 (m, 1H), 3,72-3,29 (m, 6H), 2,56 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,06-1,88 (m, 3H).

Пример 13

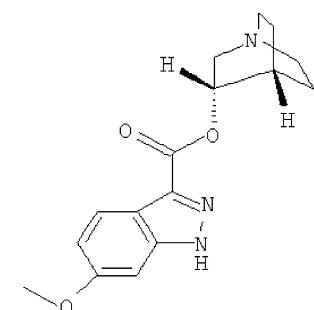
¹⁰ (3S)-1-Азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



²⁰ Указанное соединение получали по методике В (выход 3%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

Пример 14

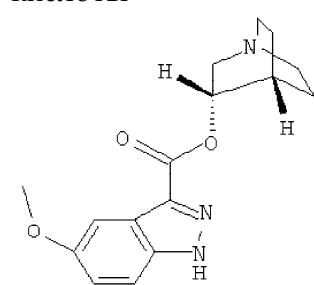
²⁵ (3S)-1-Азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



³⁵ Указанное соединение получали по методике В (выход 1%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,5 мин, m/z 302 ($M^+ + 1$).

Пример 15

⁴⁰ (3S)-1-Азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



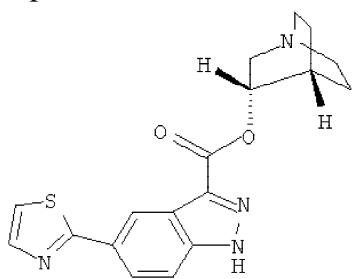
⁵⁰ Указанное соединение получали по методике В (выход 2%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,5 мин, m/z 302 ($M^+ + 1$).

Пример 16

(3S)-1-Азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-

карбоновой кислоты

5



10

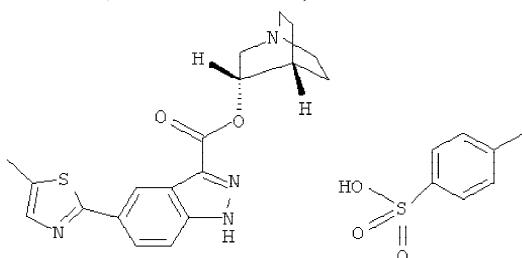
Указанное соединение получали по методике В (выход 3%). ЖХ/МС (EI): t_R 3,9 мин, m/z 355 ($M^+ + 1$).

Пример 17

15

4-Метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты

20



25

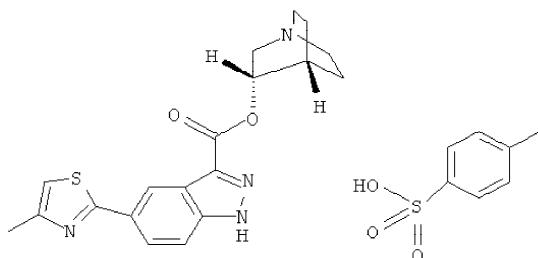
Указанное соединение получали по методике В (выход 4%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 18

30

4-Метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты

35



40

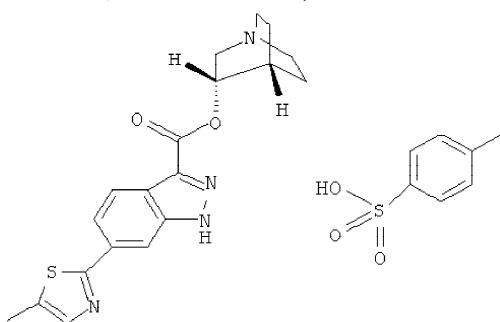
Указанное соединение получали по методике В (выход 4%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 19

45

4-Метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты

50

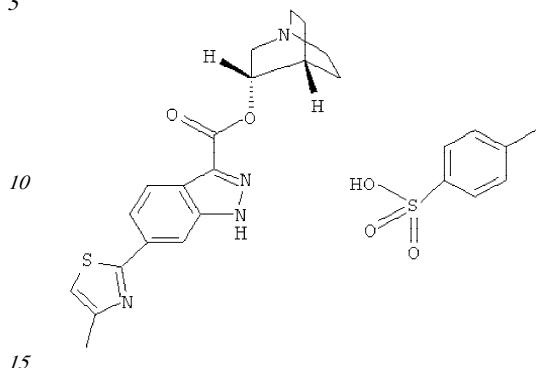


Указанное соединение получали по методике В (выход 2%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8

мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 20

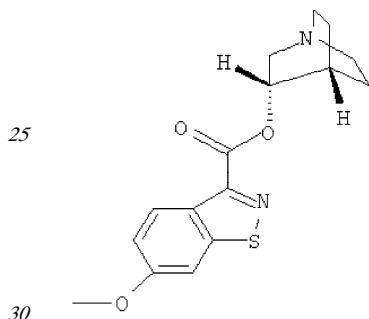
5 4-Метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(4-
метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике В (выход 3%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8
мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 21

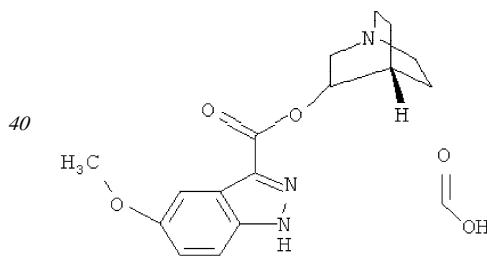
20 (3S)-1-Азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1,2-бензизотиазол-3-
карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике В (выход 24%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,3
мин, m/z 319($M^+ + 1$).

Пример 22

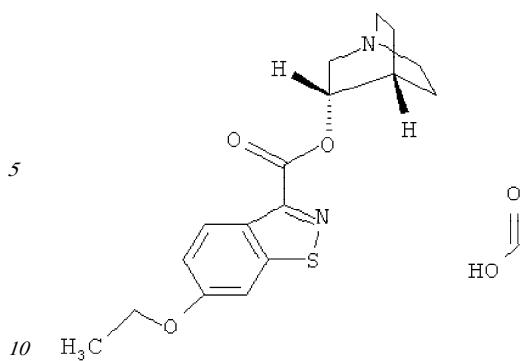
35 Формиат 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-метокси-1Н-индазол-3-
карбоновой кислоты



45 Указанное соединение получали по методике В (выход 8%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,9
мин, m/z 302 ($M^+ + 1$).

Пример 23

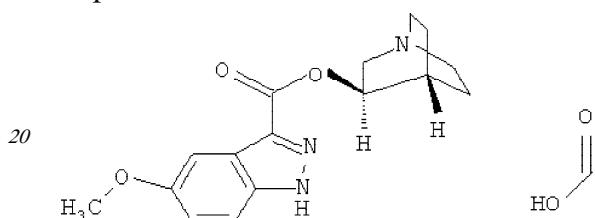
50 Формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-этокси-1,2-бензизотиазол-3-
карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике В (выход 38%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,7 мин, m/z 333 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 24

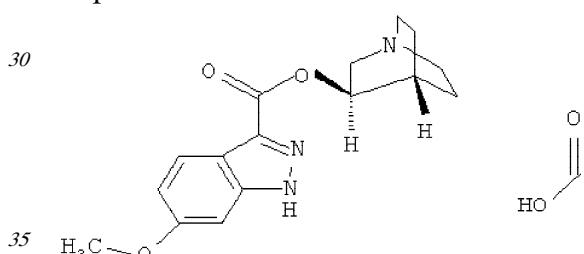
Формиат (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике В (выход 11%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,5 мин, m/z 302 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 25

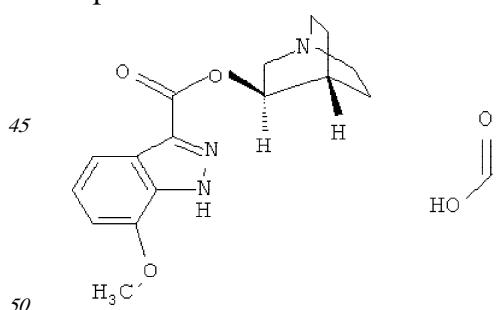
Формиат (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике В (выход 2%). ЖХ/МС (EI): t_R 3,3 мин, m/z 302 ($\text{M}^+ + 1$).

Пример 26

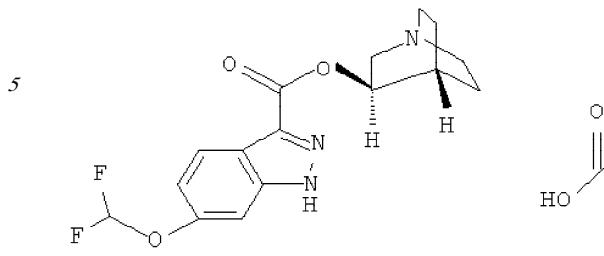
40 Формиат (3R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-илового эфира 7-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике В (выход 9%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,9 мин, m/z 302 ($\text{M}^+ + 1$).

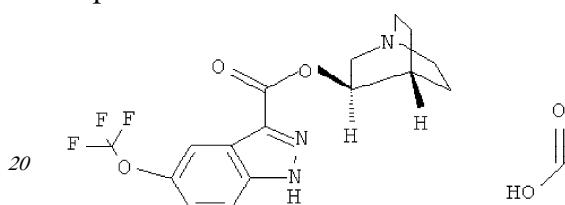
Пример 27

Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Пример 28

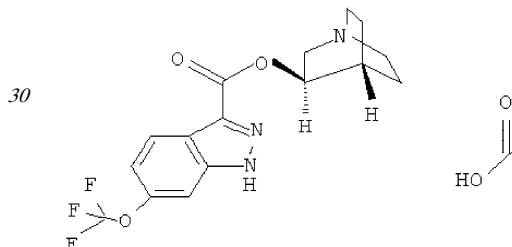
15 (3R)-1-Азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



Указанное соединение получали по методике В (выход 3%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,9 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

25 Пример 29

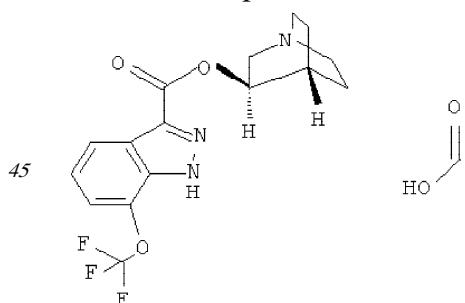
Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



35 Указанное соединение получали по методике В (выход 12%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,9 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

Пример 30

40 Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 7-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



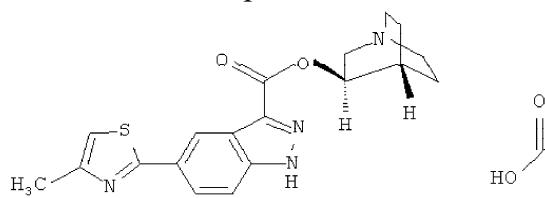
50 Указанное соединение получали по методике В (выход 3%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 356 ($M^+ + 1$).

Пример 31

Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-

1Н-индазол-3-карбоновой кислоты

5



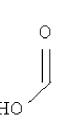
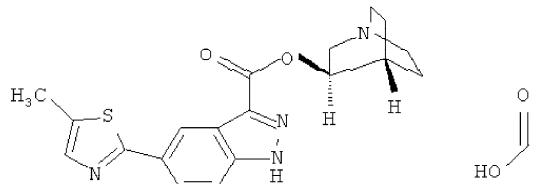
Указанное соединение получали по методике В (выход 2%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

10

Пример 32

Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты

15



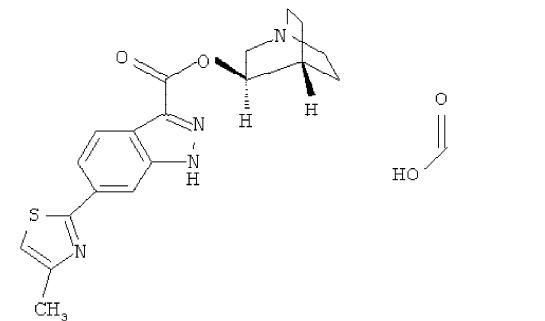
20

Указанное соединение получали по методике В (выход 2%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 33

Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты

25



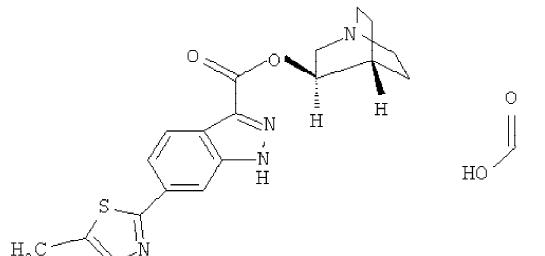
30

Указанное соединение получали по методике В (выход 1%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

Пример 34

Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты

40



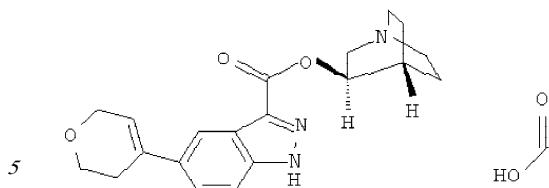
45

Указанное соединение получали по методике В (выход 1%). ЖХ/МС (EI): t_R 4,9 мин, m/z 369($M^+ + 1$).

50

Пример 35

Формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты



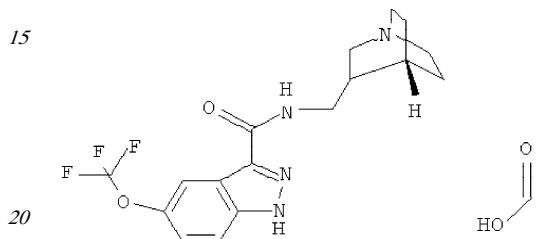
Указанное соединение получали по методике В (выход 2%). ЖХ/МС (EI): t_R 3,9 мин, m/z 354 ($M^+ + 1$).

Методика С

10 Получение амида при активации НАТУ

Пример 36

Формиат N-(1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-5-трифторометокси-1Н-индазол-3-карбоксамида



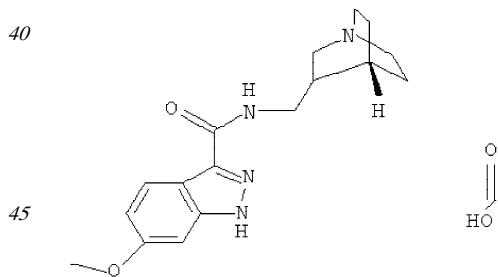
25 В раствор 5-(трифторометокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (0,40 ммоля) в тетрагидрофуране (5,0 мл) и N,N-диметилформамиде (5,0 мл) добавляли 30 дигидрохлорид 1-(1-азабицикло[2,2,2]окт-3-ил)метанамина (0,40 ммоля) и НАТУ (0,40 ммоля). Затем добавляли N,N-дизопропилэтиламин (10,0 ммолей) и реакционную смесь выдерживали в течение 16 ч. Затем реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 1 ч, фильтровали и концентрировали. Остаток повторно растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX (5 г). Колонку промывали метанолом, продукт элюировали метанолом/диметилэтиламином (9:1), элюат концентрировали. Остаток очищали препаративной ЖХВР, при этом получали требуемый продукт (выход 20%).

35 ЖХ/МС (EI): t_R 4,8 мин, m/z 369 ($M^+ + 1$).

¹Н-ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,47 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,67 (d, J 9,1, 1H), 7,36 (d, J 9,1, 1H), 3,63-3,52 (m, 3H), 3,48-3,23 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 1H), 2,66-2,44 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,14-2,08 (m, 1H), 2,06-1,85 (m, 3H).

Пример 37

Формиат N-(1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-6-метокси-1Н-индазол-3-карбоксамида



Указанное соединение получали по методике С (выход 20%). ЖХ/МС (EI): t_R 2,5 мин, m/z 315 ($M^+ + 1$).

50 Пример 38

Связывание [³H]MLA

Материалы

Ткань мозга крысы (фирма Pel-Freez Biologicals, кат.№56004-2)

Смесь ингибиторов протеаз (таблетки) (фирма Roche, кат.№1697498)

Получение мембранной фракции

5 Ткань мозга крысы в 20 объемах (мас./об.) 0,32 М раствора сахарозы, охлажденного на ледяной бане, гомогенизировали в присутствии ингибиторов протеаз (одна таблетка в 50 мл) на гомогенизаторе политрон в течение 10 с (при скорости 11), а затем центрифугировали при 1000 г и 4°C в течение 10 мин.

10 Супернатант центрифугировали вторично в течение 20 мин при 20000 г и 4°C. Осадок ресуспенсировали в буферном растворе для связывания (200 мМ трис/HCl, 20 мМ HEPES, pH 7,5, 144 мМ NaCl, 1,5 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 2 мМ CaCl₂, 0,1% (мас./об.) БСА) и хранили при -80°C.

15 Для анализа при насыщении смесь в 200 мкл буферного раствора для связывания содержала 200 мкг мембранных белка и 0,2-44 нМ [³H]MLA. Неспецифичное связывание определяли с использованием 1 мкМ MLA. Анализ конкурентного связывания проводили с использованием 2 нМ [³H] MLA и соответствующих концентраций анализируемых соединений. Реакционную смесь инкубировали при 22°C в течение 2 ч, а затем фильтровали на фильтре GF/B, предварительно 20 пропитанном 0,3% раствором PEI в буферном растворе для связывания с использованием системы Tomtec. Фильтр трижды промывали буферным раствором для связывания и измеряли радиоактивность на счетчике Trilux.

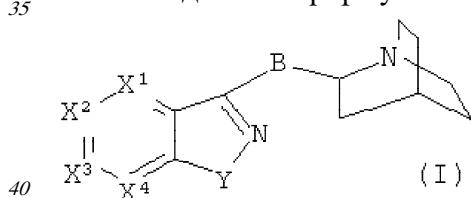
Средство связывания предпочтительных соединений по изобретению составляет от 1 нМ до 10 мкМ, прежде всего от 250 нМ до 8 мкМ.

25 Приведенные примеры можно повторить с равным результатом при замене реагентов, описанных в общем виде или конкретно, и/или условий по изобретению, использованных в указанных примерах.

Хотя настоящее изобретение иллюстрируется способами получения и конкретными соединениями, для специалиста представляется очевидным, что в пределах сущности и 30 объема изобретения возможны различные изменения и модификации настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I



где X¹-X⁴ каждый независимо означает CR¹,

В означает -C(O)-O- или -C(O)-NH-CH₂-,

Y означает S или NH,

45 R¹ означает H,

C₁-C₄алкокси, незамещенный или замещенный один или несколько раз F, или Het, и

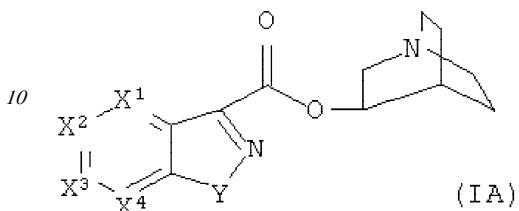
50 Het означает гетероциклическую группу, полностью насыщенную, частично насыщенную или полностью ненасыщенную, содержащую в цикле 5-10 атомов, из которых по меньшей мере один атом означает N, O или S, незамещенную или замещенную один или несколько раз C₁-C₈алкилом, или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где

5 R^1 означает H, OCH_3 , OC_2H_5 , OCF_3 или $OCHF_2$, а

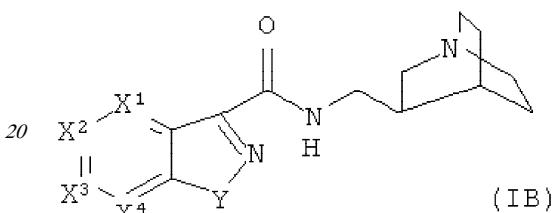
6 Het означает фурил, тиенил, битиенил, бензилпиразолил, тиазолил, имидазолил, метилимидазолил, пирролидинил, морфолинил, тиоморфолинил, дигидропиранил или тетрагидропиранил, который в каждом случае незамещен или замещен одним или несколькими C_1 - C_8 алкилами

7 3. Соединение по п.1 формулы IA



15 или его фармацевтически приемлемая соль.

16 4. Соединение по п.1 формулы IB



25 или его фармацевтически приемлемая соль.

26 5. Соединение по п.1, в котором X^1 означает CH.

27 6. Соединение по п.1, в котором X^2 означает CR^1 , где R^1 означает Het, C_1 - C_4 алкокси или замещенный C_1 - C_4 алкокси.

28 7. Соединение по п.1, в котором X^2 означает CR^1 , где R^1 означает тиазолил, алкилтиазолил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $OCHF_2$.

29 8. Соединение по п.1, в котором X^3 означает CR^1 , где R^1 означает Het, C_1 - C_4 алкокси или замещенный C_1 - C_4 алкокси.

30 9. Соединение по п.1, в котором X^3 означает CR^1 где R^1 означает тиазолил, алкилтиазолил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $OCHF_2$.

31 10. Соединение по п.1, в котором X^4 означает CR^1 , где R^1 означает замещенный или незамещенный C_1 - C_4 алкокси.

32 11. Соединение по п.1, в котором X^4 означает CR^1 , где R^1 означает $-OCF_3$ или $OCHF_2$.

33 12. Соединение по п.1, в котором X^1 и X^4 каждый означает CH.

34 13. Соединение по п.1, в котором X^2 означает CR^1 , где R^1 отличен от H, а X^1 , X^3 и X^4 каждый означает CH.

35 14. Соединение по п.13, где R^1 означает тиазолил, алкилтиазолил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $OCHF_2$.

36 15. Соединение по п.1, в котором X^4 означает CR^1 , где R^1 отличен от H, а X^1 , X^2 и X^3 каждый означает CH.

37 16. Соединение по п.15, где R^1 означает тиазолил, алкилтиазолил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, $-OCH_3$, $-OCF_3$ или $OCHF_2$.

38 17. Соединение по п.1, где X^4 означает CR^1 , где R^1 отличен от H, а X^1 , X^2 и X^3 каждый означает CH.

18. Соединение по п.17, где X^4 означает CH или CR^1 , где R_1 означает $-\text{OCF}_3$ или $-\text{OCHF}_2$.
19. Соединение по п.1. где B означает $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, а Y означает S .
- 5 20. Соединение по п.1, где B означает $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, а Y означает S .
21. Соединение по п.1, где B означает $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$, а Y означает NH .
22. Соединение по п.21, где B означает $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-$, а Y означает NH .
23. Соединение по п.1, где указанное соединение выбирают из группы, включающей $(3S)$ -1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-
10 карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-
15 индазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- 20 (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- 25 (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- 30 (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- 35 (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1,2-бензизотиазол-3-карбоновой кислоты,
- (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- 40 N-(1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-5-трифторметокси-1Н-индазол-3-карбоксамид, N-1-(азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-6-метокси-1Н-индазол-3-карбоксамид, и их фармацевтически приемлемые соли.
- 45 24. Соединение по п.23, где указанное соединение присутствует в форме формиата или 4-метилбензолсульфоната.
25. Соединение по п.1, где указанное соединение выбирают из группы, включающей 4-метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
- 50 4-метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-

- 1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
⁵ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
¹⁰ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-метокси-N-индазол-3-карбоновой кислоты,
 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
¹⁵ 4-метилбензолсульфонат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
²⁰ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
 формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
²⁵ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
 формиат N-1-(азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-5-трифторметокси-1Н-индазол-3-карбоксамида и формиат N-1-(азабицикло[2,2,2]окт-3-илметил)-6-метокси-1Н-индазол-3-карбоксамида.
- ³⁰ 26. Соединение по п.1, где указанное соединение выбирают из группы, включающей 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-этокси-1,2-бензизотиазол-3-карбоновой кислоты,
³⁵ (3R)-1-азабицикло [2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 7-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
⁴⁰ (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
⁴⁵ (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, (3R)-1-азабицикло [2,2,2]окт-3-иловый эфир 7-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,
⁵⁰ (3R)-1-азабицикло [2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты, (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

(3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

⁵ (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-иловый эфир 5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты и их фармацевтически приемлемые соли.

27. Соединение по п.26, где указанное соединение присутствует в форме формиата или 4-метилбензосульфоната.

¹⁰ 28. Соединение по п.1, где указанное соединение выбирают из группы, включающей формиат 1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-этокси-1,2-бензизотиазол-3-карбоновой кислоты,

¹⁵ формиат (3S)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

²⁰ формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 7-метокси-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(дифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

²⁵ формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 7-(трифторметокси)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

³⁰ формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(4-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

³⁵ формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 6-(5-метил-1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты,

формиат (3R)-1-азабицикло[2,2,2]окт-3-илового эфира 5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты.

⁴⁰ 29. Фармацевтическая композиция для селективного активирования/стимулирования никотиновых рецепторов $\alpha 7$, включающая соединение по любому из пп.1-28 и фармацевтически приемлемый носитель.

30. Применение соединения по любому из пп.1-28 для селективной активации/стимулирования никотиновых рецепторов $\alpha 7$ в организме пациента, в ⁴⁵ котором такая активация/стимулирование оказывает лечебное действие.

31. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента, страдающего от психотического заболевания, нейродегенеративного заболевания, включающего дисфункцию холинергической системы и/или состояния недостаточности памяти и/или недостаточности познавательных способностей.

⁵⁰ 32. Применение по п.31, где указанный пациент страдает от шизофрении, тревоги, мании, депрессии, маниакальной депрессии, синдрома Туретта, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, болезни Альцгеймера, деменции, связанной с тельцами Леви,

бокового амиотрофического склероза, недостаточности памяти, потери памяти, дефицита познавательных способностей, дефицита внимания и/или повышенной активности в виде дефицита внимания.

33. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента, 5 страдающего от деменции и/или другого состояния, связанного с потерей памяти.

34. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента, 10 страдающего от нарушений памяти из-за легкой степени недостаточности познавательных способностей при старении, болезни Альцгеймера, шизофрении, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, болезни Пика, болезни Крейцфельда-Якоба, депрессии, старения, травмы головы, инсульта, гипоксии ЦНС, церебрального старения, мультиинфарктной деменции, ВИЧ и/или сердечно-сосудистого заболевания.

35. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения и/или профилактики 15 деменции у пациента с диагнозом болезни Альцгеймера.

36. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента при 20 синдроме отказа от алкоголя или лечения пациента от алкогольной интоксикации.

37. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента для 25 обеспечения защиты нейронов от повреждения, ассоциированного с инсультами и ишемией и глутаматиндукцированной цитотоксичностью.

38. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента, 30 страдающего от привыкания к никотину, индуцирования отказа от курения, снятия боли, нарушения суточного биоритма, ожирения и/или диабета.

39. Применение соединения по любому из пп.1-28 для индуцирования отказа от 35 курения у пациента.

40. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента, 40 страдающего от легкой степени недостаточности познавательных способностей (MCI), сосудистой деменции (VD), возрастной утраты познавательных способностей (AACD), амнезии, ассоциированной с операцией на открытом сердце, остановки сердца, общей аnestезии, недостатка памяти из-за действия анестезирующих агентов, недостаточностью познавательных способностей, индуцированной лишением сна, синдрома хронической усталости, нарколепсии, деменции, ассоциированной со СПИД, недостаточности познавательных способностей, ассоциированной с эпилепсией, синдрома Дауна, деменции, ассоциированной с алкоголизмом, недостаточности познавательных способностей, ассоциированной с приемом лекарственных средств, деменции, вызванной ударами по голове (синдром боксера), или деменции животных.

41. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения потери памяти.

42. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента, 45 страдающего от недостаточности памяти.

43. Применение по п.42, где указанная недостаточность памяти вызвана снижением активности никотинового ацетилхолинового рецептора.

44. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики 50 заболевания или состояния, вызванного нарушением передачи сигнала никотиновым ацетилхолиновым рецептором у пациента.

45. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики заболевания или состояния, связанного с недостаточной или нарушенной функцией никотиновых ацетилхолиновых рецепторов у пациента.

46. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики заболевания или состояния, вызванного подавленной передачей сигнала никотиновым ацетилхолиновым рецептором у пациента.

47. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики заболевания или состояния, вызванного потерей холинергических синапсов у пациента.

48. Применение соединения по любому из пп.1-28 для защиты нейронов у пациента от нейротоксического действия, индуцированного активацией рецепторов α 7nACh.

5 49. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения или профилактики нейродегенеративного нарушения за счет ингибирования связывания пептидов A β с рецепторами α 7nACh у пациента.

10 50. Применение соединения по любому из пп.1-28 для лечения пациента, страдающего от воспалительного заболевания.

51. Применение по п.50, где указанное воспалительное заболевание означает ревматоидный артрит, диабет или сепсис.

52. Применение по любому из пп.30-51, где указанный пациент является человеком.

15

20

25

30

35

40

45

50