

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201990653 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.11.29

(22) Дата подачи заявки
2009.10.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/19* (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ

(31) 61/105,847; 61/152,631; 61/175,536

(32) 2008.10.16; 2009.02.13; 2009.05.05

(33) US

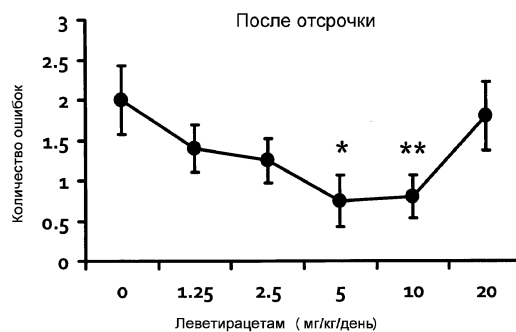
(62) 201170571; 2009.10.16

(71) Заявитель:
ДЗЕ ДЖОНС ХОПКИНС
ЮНИВЕРСИТИ (US)

(72) Изобретатель:
Галлахер Михела, Хаберман Ребекка,
Кох Мин Тен (US)

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

(57) Данное изобретение касается лечения возрастного когнитивного расстройства. В частности, это изобретение касается применения ингибиторов протеина 2A синаптических везикул (SV2A), таких как леветирацетам, селетрацетам и бриварацетам, для улучшения когнитивной функции у субъектов, которые демонстрируют возрастное когнитивное расстройство или находятся под риском его возникновения, включая без ограничения субъектов, имеющих или находящихся под риском возникновения умеренного когнитивного расстройства (MCI), возрастного когнитивного ухудшения (ARCD) или связанного с возрастом нарушения памяти (AAMI).



* $t(9) = 2.18$, $p = 0.057$

** $t(9) = 2.37$, $p = 0.042$

A1

201990653

201990653

A1

СПОСОБЫ И КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ УЛУЧШЕНИЯ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ

Данная заявка заявляет приоритет и преимущество по предварительным патентным заявкам США 61/105847 (от 16 октября 2008), 61/152631 (от 13 февраля 2009) и 61/175536 (от 5 мая 2009). Содержание и раскрытие каждой из этих предшествующих предварительных заявок включено здесь в виде ссылки во всей своей полноте.

Область изобретения

Данное изобретение касается способов и композиций для лечения возрастного когнитивного расстройства. В частности, изобретение касается применения ингибиторов гликопротеина 2A синаптических везикул (SV2A) для лечения возрастного когнитивного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении или находящегося под риском возникновения такого расстройства, в том числе (без ограничения), у субъектов, имеющих или находящихся под риском возникновения умеренного когнитивного расстройства (MCI), связанного с возрастом нарушения памяти (AAMI) или возрастного когнитивного ухудшения (ARCD).

Предпосылки изобретения

Когнитивная способность может ухудшаться, что является обычным следствием старения. Кроме того, существенная часть пожилых людей испытывает ухудшение когнитивной способности, которое превышает ухудшение, типичное для нормального старения.

Такая возрастная утрата когнитивной функции характеризуется клинически прогрессирующей потерей памяти, познавательной способности, рассудительности и способности принимать решение. Среди расстройств, связанных с такой возрастной утратой когнитивной функции, находится умеренное когнитивное расстройство (MCI), связанное с возрастом нарушение памяти (AAMI), возрастное когнитивное ухудшение (ARCD) или аналогичные клинические группы. Согласно некоторым оценкам, только в США имеется более 16 миллионов людей с AAMI (Barker et

al., 1995), и, как определено, MCI затрагивает 5,5-7 миллионов людей в США старше 65 лет (Plassman et al., 2008). Следовательно, существует потребность в эффективном лечении возрастного когнитивного расстройства и улучшении когнитивной функции у пациентов с диагнозами MCI, AAMI, ARCD и аналогичными возрастными когнитивными расстройствами или с риском их развития.

Краткое содержание изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения, обеспечен способ лечения возрастного когнитивного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении или находящегося под риском возникновения такого расстройства, причем указанный способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора протеина 2A синаптических везикул (SV2A) или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах изобретения SV2A-ингибитор выбран из группы SV2A-ингибиторов, указанных в международной патентной заявке WO 2001/062726, международной патентной заявке WO 2002/094787, международной патентной заявке WO 2004/087658, патенте США №7244747, международной патентной заявке WO 2007/065595, патентной заявке США 2008/0081832, международной патентной заявке WO 2006/128692, международной патентной заявке WO 2006/128693, патенте Великобритании №1039113 и патенте Великобритании №1309692. В некоторых вариантах изобретения SV2A-ингибитор выбран из группы, включающей леветирацетам, бриварацетам и селетрацетам, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах изобретения SV2A-ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при дозе примерно от 0,1 до 5 мг/кг, или примерно от 1 до 2 мг/кг, или примерно от 0,1 до 0,2 мг/кг, или примерно от 0,01 до 2,5 мг/кг, или примерно 0,1-2,5 мг/кг, или примерно 0,4-2,5 мг/кг, или примерно 0,6-1,8 мг/кг, или примерно 0,04-2,5 мг/кг, или примерно 0,06-1,8 мг/кг.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения, обеспечен способ лечения возрастного когнитивного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении или находящегося под

риском возникновения такого расстройства, причем указанный способ включает стадию введения указанному субъекту SV2A-ингибитора или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с вальпроатом или его аналогом, или производным, или фармацевтически приемлемой солью. В некоторых вариантах изобретения вальпроат вводят при такой ежедневной дозе, которая поддерживает общий уровень вальпроата в плазме крови пациента от 0,5 до 5 мкг/мл, и SV2A-ингибитор вводят при ежедневной дозе от 0,01 до 1 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения вальпроат вводят при такой ежедневной дозе, которая поддерживает общий уровень вальпроата в плазме крови от 0,5 до 5 мкг/мл, и SV2A-ингибитор вводят при ежедневной дозе от 0,001 до 1 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения SV2A-ингибитор выбран из группы SV2A-ингибиторов, указанных в международной патентной заявке WO 2001/062726, международной патентной заявке WO 2002/094787, международной патентной заявке WO 2004/087658, патенте США №7244747, международной патентной заявке WO 2007/065595, патентной заявке США 2008/0081832, международной патентной заявке WO 2006/128692, международной патентной заявке WO 2006/128693, патенте Великобритании №1039113 и патенте Великобритании №1309692. В некоторых вариантах изобретения SV2A-ингибитор выбран из группы, включающей леветирацетам, бриварацетам и селетрацетам, или их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах изобретения SV2A-ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и вальпроат или его аналог, производное или фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, последовательно или в виде единого препарата.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения, обеспечена фармацевтическая композиция для улучшения когнитивной функции у субъекта с возрастным когнитивным расстройством или риском его возникновения, причем композиция включает SV2A-ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах изобретения SV2A-ингибитор присутствует в количестве 5-140 мг. В других вариантах изобретения SV2A-ингибитор присутствует в количестве 0,7-180 мг.

Согласно четвертому аспекту настоящего изобретения, обеспечена фармацевтическая композиция для улучшения когнитивной функции у субъекта с возрастным когнитивным расстройством или риском его возникновения, причем композиция включает SV2A-ингибитор или его фармацевтически приемлемую соль и вальпроат или его аналог, производное или фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах изобретения SV2-ингибитор присутствует в количестве 3-50 мг. В других вариантах изобретения SV2-ингибитор присутствует в количестве 0,07-50 мг.

Согласно пятому аспекту настоящего изобретения, обеспечен способ лечения возрастного когнитивного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении или находящегося под риском возникновения такого расстройства, причем указанный способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества леветирацетама или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 1-2 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 70-150 мг. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,1-2,5 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 7-180 мг. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,4-2,5 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 25-180 мг. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,6-1,8 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения леветирацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа

при ежедневной дозе примерно 40-130 мг.

Согласно шестому аспекту настоящего изобретения, обеспечен способ лечения возрастного когнитивного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении или находящегося под риском возникновения такого расстройства, причем указанный способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества бриварацетама или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,1-0,2 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 7-15 мг. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,01-2,5 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,7-180 мг. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,04-2,5 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 2,5-180 мг. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 0,06-1,8 мг/кг. В некоторых вариантах изобретения бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе примерно 4-130 мг.

Согласно седьмому аспекту настоящего изобретения, обеспечен способ лечения возрастного когнитивного расстройства у субъекта, нуждающегося в таком лечении или находящегося под риском возникновения такого расстройства, причем указанный способ включает стадию введения указанному субъекту терапевтически эффективного количества селетрацетама или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание рисунков

На ФИГ. 1 изображена повышенная экспрессия мРНК гена, кодирующего SV2A, в зубчатой извилине гиппокампа крыс с возрастными нарушениями (AI) по сравнению с молодыми крысами (Y) и старыми крысами без нарушений (AU). Строят график нормированных величин сигналов набора маркеров Affymetrix GeneChip (Y-ось) в качестве меры экспрессии мРНК относительно показателей обучаемости различных крыс как меры когнитивного расстройства.

На ФИГ. 2 изображены эффекты введения леветирацетама на сохранение пространственных данных в памяти шести крыс с возрастными нарушениями (AI) в тесте Морриса с водным лабиринтом (MWM). Применяют три типа условий обработки: контрольный носитель, леветирацетам (5 мг/кг/день) и леветирацетам (10 мг/кг/день). До тренировочных испытаний AI-крыс обучают в течение двух последовательных дней при обработке один раз в день. Через 24 часа AI-крыс тестируют. В испытании на сохранение данных в памяти используют в качестве меры сохранения в памяти пространственных данных время, в течение которого AI-крысы плавают в целевом квадранте или целевом кольце, через 24 часа после обработки в различных условиях и двух дней обучения. Целевым квадрантом обозначают квадрант лабиринта (который представляет собой круговой бассейн), где во время тренировочных испытаний расположена спасательная платформа. Целевым кольцом обозначают точное положение спасательной платформы во время тренировочных испытаний.

На ФИГ. 3 изображены эффекты введения леветирацетама на сохранение пространственных данных в памяти десяти крыс с возрастными нарушениями (AI) в тесте с бассейном, имеющим радиальные рукава (RAM). Применяют шесть вариантов условий обработки: контрольный носитель, леветирацетам (1,25 мг/кг/день), леветирацетам (2,5 мг/кг/день), леветирацетам (5 мг/кг/день), леветирацетам (10 мг/кг/день) и леветирацетам (20 мг/кг/день). В RAM-задаче применяют отсрочку в один час между презентацией подгруппы рукавов (5 доступных рукавов и 3 заблокированных рукава) и выполнением задачи «успех-перемещение»

с восемью рукавами (доступно восемь рукавов). Проводят обработку крыс лекарство/контроль за 30-40 мин. до ежедневных испытаний. Количество ошибок, сделанных крысами после отсрочки, используют в качестве меры сохранения в памяти пространственных данных. Ошибки определяют как случаи, когда в части испытания до отсрочки крысы входят в рукав, из которого уже убрали пищу, или когда крысы повторно посещают рукав в сессии после отсрочки, который уже посещали. Для сравнения количества ошибок между случаями с различными дозами леветирацетама и контрольным носителем используют парные t-тесты.

Подробное описание изобретения

Если не определено по-другому, используемые в данной заявке научные и технические термины имеют значения, которые, как правило, понятны рядовым специалистам в данной области. Вообще, номенклатура и технологии, используемые в отношении описанных здесь клеточных и тканевых культур, молекулярной биологии, клеточной биологии и биологии рака, нейробиологии, нейрохимии, вирусологии, иммунологии, микробиологии, фармакологии, генетики и химии белков и нуклеиновых кислот, хорошо известны и обычно применяются в данной области.

Если не указано иное, способы и методики по настоящему изобретению обычно выполняют в соответствии с обычными способами, которые хорошо известны в данной области и описаны в различных общих и более специфических ссылках, которые цитируются и обсуждаются в этой спецификации. Смотри, например, "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.", W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, Mass. (2000).

Употребляемые здесь химические термины используют в соответствии с общеизвестным употреблением в данной области, как проиллюстрировано в работе "The McGraw-Hill Dictionary of

Chemical Terms", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

Все указанные выше и любые другие публикации, патенты и опубликованные патентные заявки, упоминаемые в этой заявке, специально включены здесь в виде ссылки. В случае противоречия настоящая спецификация, включающая свои конкретные определения, является регулирующей.

Понятно, что на всем протяжении спецификации слово "содержать" или его вариации, такие как "содержит" или "содержащий", подразумевают включение указанного целого числа (или компонента) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение некоторого другого целого числа (или компонента) или группы целых чисел (или компонентов).

Формы единственного числа "a," "an" и "the" включают множественное число, если контекст ясно не диктует иное.

Выражение "включая" используют для обозначения выражения "включая, но не ограничиваясь этим". Выражения "включая" и "включая, но не ограничиваясь этим" используют попеременно.

Термин "агент" используют здесь для обозначения химического соединения (например, органического или неорганического соединения, смеси химических соединений), биологической макромолекулы (например, нуклеиновой кислоты, антитела, включая их части, а также гуманизированных, химерных и человеческих антител и моноклональных антител, белка или его части, например, пептида, липида, углевода), или экстракта, приготовленного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или клетки и ткани животных (особенно млекопитающих). Агенты включают, например, агенты, структура которых известна, и агенты, структура которых неизвестна. SV2A-ингибиторная активность таких агентов может сделать их подходящими в качестве "терапевтических агентов" в способах и композициях по этому изобретению.

Термины "пациент", "субъект" или "индивидуум" используются попеременно и относятся к человеку или животному, отличному от человека. Эти термины включают млекопитающих, например, человека, приматов, крупный рогатый скот (в том числе коров,

свиней и др.), домашних животных (например, собак, кошек и др.) и грызунов (например, мышей и крыс).

Выражения "когнитивная функция" или "когнитивный статус" относятся к некоторому интеллектуальному мозговому процессу высшего порядка или состоянию мозга, соответственно, вовлеченному в познание и/или память, в том числе, но не ограничиваясь этим, вниманию, накоплению информации, обработке информации, рабочей памяти, краткосрочной памяти, долговременной памяти, антероградной памяти, ретроградной памяти, восстановлению памяти, дифференцировочному обучению, принятию решений, контролю ингибиторных реакций, изменению набора качеств, относящихся к вниманию, замедленному закреплению обучаемости, переделке навыка, временной интеграции произвольного поведения и выражению интереса к окружающей среде и потребности самообслуживания.

У людей когнитивную функцию можно определить (без ограничения), например, посредством глобального клинического представления по шкале оценки изменений (шкала CIBIC-plus); мини-исследования ментального состояния (MMSE); нервно-психиатрического опросника (NPI); по клинической рейтинговой шкале деменции (CDR); посредством кембриджского нейропсихологического теста с автоматизированной батареей (CANTAB) или клинической гериатрической оценки фирмы Sandoz (SCAG). Смотри работы Folstein et al., J Psychiatric Res 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 12: 168-79, (1999).

На животных модельных системах когнитивную функцию можно определить различными общеизвестными способами, известными в данной области, включая использование водного лабиринта Морриса (MWM), кругового лабиринта Барнса, приподнятого лабиринта с радиальными рукавами, Т-лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют пространственную информацию. Для оценки когнитивной функции также можно использовать другие тесты, известные в данной области, например, задачи распознавания нового объекта и распознавание запаха.

Когнитивную функцию также можно определить, применяя такие методики как позитронная эмиссионная томография (PET), функциональное магнитно-резонансное изображение (fMRI), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) или какая-либо другая методика получения изображений, которая позволяет определять функцию головного мозга. У животных когнитивную функцию можно также определить посредством электрофизиологических методик.

Выражения "возрастное когнитивное расстройство" или "когнитивное расстройство" относятся к когнитивной функции у пожилых субъектов, которые не так здоровы, как это ожидается для обычного субъекта согласно возрасту (т.е. субъекта со средней оценкой в когнитивном тесте для данного возраста) или как это ожидается для молодых взрослых субъектов. В некоторых случаях когнитивная функция снижена примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 30% или более, по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой для обычного субъекта согласно возрасту. В некоторых случаях ожидают когнитивную функцию согласно возрасту обычного субъекта, но пониженную примерно на 5%, примерно на 10%, примерно на 30%, примерно на 50% или более, по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой для молодого взрослого субъекта. Возрастное ослабление когнитивной функции может быть связано с умеренным когнитивным расстройством (MCI), возрастным нарушением памяти (AAMI) и возрастным когнитивным ухудшением (ARCD).

"Стимуляция" когнитивной функции касается воздействия на ослабленную вследствие возраста когнитивную функцию так, чтобы она более близко походила на функцию подходящего по возрасту нормального субъекта без нарушений или функцию молодого взрослого субъекта. Когнитивную функцию можно стимулировать до некоторой детектируемой степени, но у людей предпочтительно стимулировать ее в достаточной мере, чтобы позволить субъекту с нарушениями осуществлять повседневные действия обычной жизни с таким же уровнем умения как подходящий по возрасту нормальный субъект без нарушений или молодой взрослый субъект.

"Сохранение" когнитивной функции касается воздействия на

нормальную или ослабленную когнитивную функцию таким образом, чтобы она не ухудшалась или не понижалась ниже значения, наблюдаемого для субъекта после первого представления или диагноза, или замедлила такое ухудшение.

Выражение "улучшение" когнитивной функции включает стимуляцию когнитивной функции и/или сохранение когнитивной функции у субъекта.

Выражение "умеренное когнитивное расстройство" или "MCI" относится к состоянию, характеризующемуся отдельным ухудшением памяти, не сопровождаемым другими когнитивными нарушениями, и сравнительно нормальными функциональными способностями. Один набор критериев для клинического описания MCI устанавливает следующие характеристики: (1) жалобы на память (которые сообщает пациент, информант или лечащий врач), (2) нормальные действия повседневной жизни (ADL), (3) нормальная глобальная когнитивная функция, (4) отклоняющаяся от нормы для данного возраста память (определяют, как более чем 1,5-кратные стандартные отклонения ниже среднего значения для данного возраста) и (5) отсутствие показателей деменции (которые определяют DSM-IV нормативы). Petersen et al., *Srch. Neurol.* 56: 303-308 (1999); Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease", Oxford University Press, N.Y. (2003).

При диагнозе MCI обычно назначают объективную оценку когнитивного расстройства, которую собирают посредством использования твердо установившихся нейропсихологических тестов, включающих мини-исследования ментального состояния (MMSE), кембриджский нейропсихологический тест с автоматизированной батареей (CANTAB) и индивидуальные тесты, такие как тест Рея на слуховую и вербальную обучаемость (AVLT), подтест на логическую память по исправленной шкале памяти Векслера (WMS-R) и тест Нью-Йоркского университета (NYU) на воспроизведение абзаца. Смотри работы Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98 (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81 (1994); Kluger et al., *J Geriatric Psychiatry Neurol* 12: 168-79 (1999).

Выражение "возрастное ухудшение памяти (AAMI)" касается

ухудшения памяти в результате старения. Можно считать, что пациент имеет ААМІ, если его возраст составляет, по меньшей мере, 50 лет, и он удовлетворяет всем следующим критериям: а) пациент замечает ухудшение проявления памяти, б) пациент хуже выполняет стандартный тест на память по сравнению с молодыми взрослыми людьми, с) все другие очевидные причины ухудшения памяти, кроме обычного старения, исключены (другими словами, ухудшение памяти не может быть приписано другим причинам, таким как недавний сердечный приступ или повреждение головы, депрессия, неблагоприятные реакции на лечение, Болезнь Альцгеймера и др.).

Выражение "возрастное когнитивное ухудшение (ARCD)" касается ухудшений памяти и когнитивных способностей, которые являются обычным следствием старения у людей (например, Craik & Salthouse, 1992). Это также справедливо фактически для всех видов млекопитающих. Выражение «возрастное нарушение памяти» касается пожилых персон с объективными ухудшениями памяти относительно их молодых лет, но когнитивная деятельность которых является нормальной относительно людей их возраста (Crook et al., 1986). Соответствующее возрасту ухудшение памяти является менее разрушительным признаком, который подчеркивает, что это обычные эволюционные изменения (Crook, 1993; Larrabee, 1996), которые не являются патофизиологическими (Smith et al., 1991) и редко прогрессируют до явной деменции (Yangjohn & Crook, 1993). DSM-IV (1994) кодифицирует диагностическую классификацию ARCD.

Выражение "лечение" состояния или пациента касается стадий приема с целью получения целебных или желательных результатов, в том числе клинических результатов. Целебные или желательные клинические результаты включают, но не ограничены этим, облегчение или уменьшение одного или большего количества симптомов, связанных с возрастным когнитивным расстройством, задержка или замедление этого расстройства, уменьшение, временное облегчение или стабилизация этого нарушения и другие целебные результаты, такие как улучшение когнитивной функции или снижение скорости ухудшения когнитивной функции у субъектов

с возрастным когнитивным расстройством или риском его возникновения.

“Снабжение” или “введение” вещества, соединения или агента субъекту можно выполнить, применяя один из разнообразных способов, известных специалистам в данной области. Например, соединение или агент можно вводить внутривенно, артериально, внутривожно, внутримышечно, внутриворшинно, подкожно, глазным способом, подъязычно, перорально (путем проглатывания), интраназально (путем ингаляции), интраспинально, интрацеребрально и трансдермально (путем абсорбции, например, через кожные каналы). Соединение или агент можно также вводить подходящим образом при помощи перезаряжаемых или биодegradируемых полимерных устройств или других устройств, например, пластырей и помп или препаратов, которые обеспечивают продолжительное, медленное или регулируемое высвобождение соединения или агента. Введение также можно осуществлять, например, за один или несколько раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов. В некоторых аспектах термин «снабжение» включает непосредственное введение, в том числе самостоятельный прием, и не прямое введение, в том числе акт предписания лекарства. Например, как здесь используется, пациента снабжает лекарством лечащий врач, который инструктирует пациента по поводу самостоятельного приема лекарства или приобретения лекарства, вводимого другими, и/или тот, кто обеспечивает пациента лекарством, отпускаемым по рецепту.

Подходящие способы введения субъекту вещества, соединения или агента также зависят, например, от возраста субъекта, от того, является ли субъект активным или неактивным во время введения, имеет ли субъект когнитивные нарушения во время введения, степени нарушения и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, усвояемости, биодоступности, стабильности и токсичности). Предпочтительно вводить субъекту соединение или агент перорально, например, путем проглатывания. В некоторых вариантах перорально вводимое соединение или агент представляет

собой препарат с продолжительным высвобождением или медленным высвобождением, или вводят препарат с применением устройства для такого медленного или продолжительного высвобождения.

“Терапевтически эффективным количеством” лекарства или агента является количество лекарства или агента, которое, будучи введено субъекту, оказывает предполагаемый терапевтический эффект, например, улучшая когнитивную функцию субъекта, например, пациента с возрастным когнитивным расстройством или пациента, находящегося под риском его возникновения. Полный терапевтический эффект не обязательно имеет место при введении одной дозы и может иметь место только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество можно вводить за один или более приемов. Точное эффективное количество, необходимое субъекту, зависит, например, от размера, здоровья и возраста субъекта, природы и степени когнитивного расстройства, терапевтических средств или комбинации терапевтических средств, выбранных для введения, и способа приема. Квалифицированный специалист может легко определить эффективное количество для данной ситуации посредством рутинного экспериментирования.

“Протеин-2 синаптических везикул (SV2)” представляет собой семейство белков синаптических везикул, которое состоит из трех членов: указанного SV2A, SV2B и SV2C. SV2A является наиболее широко распространенным членом семейства, экспрессируемым повсеместно в головном мозге. Эти протеины представляют собой интегральные мембранные белки и имеют низкий уровень гомологии (20–30%) с семейством бактериальных и грибковых транспортных белков с двенадцатью трансмембранными сегментами, которые транспортируют сахар, цитрат и ксенобиотики (Bajjalieh et al., Science, 257: 1271–1273. (1992)). Протеины семейства SV2 присутствуют в головном мозге и эндокринных клетках и также присутствуют во всех синаптических и эндокринных везикулах. Сообщается, что протеины SV2 играют некоторую роль в нормальной синаптической функции и действуют на стадии созревания затравочных везикул, которые переводят везикулы в Ca^{2+} - и синаптотакмин-чувствительное состояние (Sudhof et al., 2009).

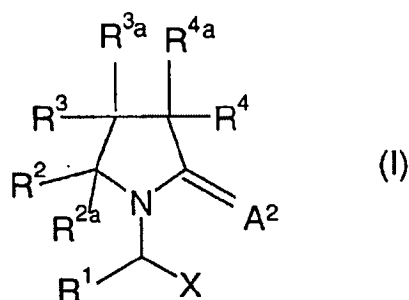
Сообщается, что функционально протеины SV2 усиливают синаптические токи и повышают вероятность высвобождения трансмиттера при сохранении размера легко высвобождаемого пула везикул (Custer et al., 2006).

Выражение "SV2A-ингибитор" относится к любому агенту, веществу или соединению, которое связывается с SV2A и снижает синаптическую функцию посредством уменьшения высвобождения пресинаптических везикул (смотри, например, работы Noyer et al. 1995; Fuks et al. 2003; Lynch et al. 2004; Gillard et al. 2006; Custer et al., 2006; Smedt et al., 2007; Yang et al., 2007; и пример 8 из WO 2001/62726, которые все специально включены здесь в виде ссылок). Вещество, или соединение, или агент до тех пор является SV2A-ингибитором (даже если он сам не связывается с SV2A), пока он вызывает или воздействует на способность другого соединения или агента связывать SV2A или снижать синаптическую функцию посредством уменьшения высвобождения пресинаптических везикул. SV2A-ингибиторы, которые здесь используют, включают их фармацевтически приемлемые соли и сольваты.

Среди SV2A-ингибиторов, пригодных для способов и композиций по этому изобретению, находятся соединения или агенты, упоминаемые в: i) международной патентной заявке WO 2001/062726; ii) международной патентной заявке WO 2002/094787; iii) международной патентной заявке WO 2004/087658; iv) патенте США №7244747 и v) международной патентной заявке WO 2007/065595. Заявители также касаются способов получения этих соединений, обнаруженных в цитированных выше документах. Можно также применять другие синтетические способы. Эти способы хорошо известны специалистам в данной области.

i) Международная патентная заявка WO 2001/062726:

соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль



где X обозначает $-CA^1NR^5R^6$, или $-CA^1OR^7$, или $-CA^1-R^8$, или CN;

A^1 и A^2 независимо обозначают атом кислорода, серы или $-NR^9$;

R^1 обозначает атом водорода, алкил, арил или $-CH_2-R^{1a}$, где R^{1a} обозначает арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксигруппа, аминогруппа, нитрогруппа или цианогруппа;

R^2 , R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппа, тиолгруппа, аминогруппа, нитрогруппа, нитрооксигруппа, цианогруппа, азидогруппа, карбоксигруппа, амидогруппа, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацильное производное, сульфонильное производное или сульфенильное производное;

R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, алкил, алкенил, алкинил или арил;

R^5 , R^6 , R^7 и R^9 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксигруппа, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

R^8 обозначает атом водорода, гидроксигруппа, тиолгруппа, атом галогена, алкил, арил, гетероцикл или тиопроизводное;

при условии, что, по меньшей мере, один из R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} отличается от атома водорода; и если соединение представляет собой смесь всех возможных изомеров, X обозначает $-CONR^5R^6$, A^2 обозначает атом кислорода и R^1 обозначает атом водорода, метил, этил или пропил, то замещение на пирролидиновом кольце отличается от замещения типа моно-, ди- или три-метил или моно-этил; и если R^1 , R^2 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} каждый обозначает атом водорода, A^2 обозначает атом кислорода и

X обозначает CONR^5R^6 , то R^3 отличен от карбокси, сложного эфира, амидо, замещенного оксопирролидина, гидроксид, оксипроизводного, амино, аминопроизводных, метила, нафтила, фенила, необязательно замещенного оксипроизводными или атомом галогена в пара-положении.

В сформулированных ниже определениях, если не указано иное, R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или разными и каждый независимо представляет собой амидо, алкил, алкенил, алкинил, ацил, сложный эфир, простой эфир, арил, аралкил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацильное производное, аминопроизводное, сульфонильное производное или сульфинильное производное, каждое необязательно замещено любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из нижних алкильных или других групп, которые описаны ниже как заместители для алкила.

Используемый здесь термин "оксипроизводное" определяют как фрагмент, включающий группы $-\text{O}-\text{R}^{11}$, в которых R^{11} такой, как определено выше, за исключением "оксипроизводного". Неограничительными примерами являются алкокси, алкенилокси, алкинилокси, ацилокси, сложный оксифир, оксиамидо, алкилсульфонилокси, алкилсульфинилокси, арилсульфонилокси, арилсульфинилокси, арилокси, аралкокси или гетероциклооксид, например, пентилокси, аллилокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, 2-нафтилокси, 2-пиридилокси, метилendiокси, карбонат.

Используемый здесь термин "тиопроизводное" определяют как фрагмент, включающий группы $-\text{S}-\text{R}^{11}$, в которых R^{11} такой, как определено выше, за исключением "тиопроизводного". Неограничительными примерами являются алкилтио, алкенилтио, алкинилтио и арилтио.

Используемый здесь термин "аминопроизводное" определяют как фрагмент, включающий группы $-\text{NHR}^{11}$ или $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, в которых R^{11} и R^{12} такие, как определено выше. Неограничительными примерами являются моно- или диалкил-, алкенил-, алкинил- и ариламины или смешанный амин.

Используемый здесь термин "ацильное производное"

представляет радикал, производный карбоновой кислоты, и, следовательно, определяется как фрагмент, включающий группы формулы $R^{11}-CO-$, где R^{11} такой, как определено выше, и также может представлять собой атом водорода. Неограничительными примерами являются формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, кротоноил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фуриил, никотиноил, 4-карбоксибутаноил, оксалил, этоксалил, цистеинил, оксамоил.

Используемый здесь термин "сульфонильное производное" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-SO_2-R^{11}$, в которой R^{11} такой, как определено выше, за исключением "сульфонильного производного". Неограничительными примерами являются алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Используемый здесь термин "сульфинильное производное" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-SO-R^{11}$, в которой R^{11} такой, как определено выше, за исключением "сульфинильного производного". Неограничительными примерами являются алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Используемый здесь термин "алкил" определяют как группу, включающую насыщенные, моновалентные углеводородные радикалы, имеющие линейные, разветвленные или циклические фрагменты или их комбинации и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода для нециклического алкила и 3-6 атомов углерода для циклоалкила (в этих двух предпочтительных случаях, если не указано иное, "низший алкил"). Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, гидроксильный, тиол, амино, нитро, циано, тиоцианат, ацил, ацилокси, сульфонильное производное, сульфинильное производное, алкиламино, карбокси, сложный эфир, простой эфир, амидо, азидо, циклоалкил, сульфоновую кислоту, сульфонамид, тиопроизводное, сложный оксифир, оксиамидо, гетероцикл, винил, C1-5-алкокси, C6-10-арилокси и C6-10-арил.

Предпочтительными алкильными группами являются метил,

этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил и 2,2,2-триметилэтил, каждый из которых необязательно замещен, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, тиол, аминную, нитро и цианогруппу, например, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Используемый здесь термин "алкенил" определяют как группу, включающую разветвленные и неразветвленные, ненасыщенные углеводородные радикалы, имеющие, по меньшей мере, одну двойную связь, такие как этенил (= винил), 1-метил-1-этенил, 2,2-диметил-1-этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (= аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и подобные, и необязательно замещены, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, тиол, аминную, нитро, циано, арил и гетероцикл, например, моно- и дигалогенвинил, где галоген представляет собой фтор, хлор или бром.

Используемый здесь термин "алкинил" определяют как группу, включающую моновалентный разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, содержащий, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод, например, этинил, 2-пропинил (= пропаргил) и подобные и необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, тиол, аминную, нитро, циано, арил и гетероцикл, например, галогенэтинил.

Если имеются мостиковые группы, то алкил, алкенил и алкинил представляют собой линейные- или разветвленные цепи C1-12, предпочтительно C1-4-алкиленовые фрагменты, или C2-12-, предпочтительно C2-4-алкениленовые или -алкиниленовые фрагменты, соответственно.

Группы, в которых разветвленные производные обычно квалифицируют такими префиксами как "н-", "втор-", "изо" и подобные (например, "н-пропил", "втор-бутил"), представляют собой n-форму, если не указано иное.

Используемый здесь термин "арил" определяют как группу, включающую органический радикал, производное ароматического

углеводорода, состоящее из 1-3 циклов и содержащее 6-30 атомов углерода, получаемое удалением одного атома водорода, например, фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из следующих: атом галогена, гидроксигруппа, тиол, аминогруппа, нитрогруппа, цианогруппа, ацилгруппа, ацилоксигруппа, сульфониогруппа, сульфиниогруппа, алкиламиногруппа, карбоксигруппа, сложный эфир, простой эфир, амидогруппа, азидогруппа, сульфоновая кислота, сульфонамид, алкилсульфониогруппа, алкилсульфиниогруппа, алкилтиогруппа, сложный оксифир, оксиамидогруппа, арил, C1-6-алкоксигруппа, C6-10-арилоксигруппа, C1-6-алкил, C1-6-галогеналкил. Арильные радикалы предпочтительно представляют собой моноциклические радикалы, содержащие 6-10 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, нитрогруппы, аминогруппы, азидогруппы, C1-6-алкоксигруппы, C1-6-алкилтиогруппы, C1-6-алкила, C1-6-галогеналкила и фенила.

Используемый здесь термин "галоген" включает атом Cl, Br, F, I.

Используемый здесь термин "гидроксигруппа" обозначает группу формулы -OH .

Используемый здесь термин "тиол" обозначает группу формулы -SH .

Используемый здесь термин "цианогруппа" обозначает группу формулы -CN .

Используемый здесь термин "нитрогруппа" обозначает группу формулы -NO_2 .

Используемый здесь термин "нитрооксигруппа" обозначает группу формулы -ONO_2 .

Используемый здесь термин "аминогруппа" обозначает группу формулы -NH_2 .

Используемый здесь термин "азидогруппа" обозначает группу формулы -N_3 .

Используемый здесь термин "карбоксигруппа" обозначает группу формулы -COOH .

Используемое здесь выражение "сульфоновая кислота" обозначает группу формулы $\text{-SO}_3\text{H}$.

Используемый здесь термин "сульфонамид" обозначает группу формулы $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

Используемый здесь термин "сложный эфир" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-\text{COO}-\text{R}^{11}$, в которой R^{11} такой, как определено выше, за исключением оксипроизводного, тиопроизводного или аминопроизводного.

Термин "простой эфир" определяют как фрагмент, включающий группу, выбранную из C1-50-линейных или разветвленных алкильных, или C2-50-линейных или разветвленных алкенильных или алкинильных групп или их комбинаций, прерванную одним или большим количеством атомов кислорода.

Термин "амидо" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-\text{CONH}_2$, или $-\text{CONHR}^{11}$, или $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, в которой R^{11} и R^{12} такие, как определено выше.

Используемый здесь термин "гетероцикл" определяют как группу, включающую ароматический или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, который определен выше, включающий, по меньшей мере, один атом O, S и/или N, прерывающий карбоциклическую кольцевую структуру, и один углерод карбоциклической кольцевой структуры необязательно может быть замещен карбонилем. Неограничительными примерами ароматических гетероциклов являются пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридилил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиразолил, индолил, индолизинил, пуринил, изоиндолил, карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиено(2,3-b)фуранил, фуропиранил, бензофуранил, бензоксепинил, изооксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил и пиразолопиримидинил, необязательно замещенный алкилом или другими группами, которые описаны выше для алкильных групп.

Неограничительными примерами неароматических гетероциклов являются тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолино, морфолинил, 1-оксаспиро(4.5)дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксо-пирролидинил, фрагменты сахаров (т.е. глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещенными) или вышеупомянутые соединения, которые необязательно могут быть замещены любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из низшего алкила или других групп, которые описаны выше для алкильных групп. Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические, спирогруппы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя циклами, независимо выбранными из арильного кольца, циклогексанового кольца, циклогексенового кольца, циклопентанового кольца, циклопентенового кольца или другого моноциклического гетероциклического кольца, или где моноциклическая гетероциклическая группа соединена мостиковой алкиленовой группой, например, хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил, 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

В приведенных выше определениях следует понимать, что если заместитель, такой как R^2 , R^3 , R^4 , R^{2a} , R^{3a} , R^{4a} , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , присоединен к остатку молекулы через гетероатом или карбонил, то между гетероатомом или карбонилем и точкой присоединения к остатку молекулы может быть необязательно вставлен линейный-или разветвленный C1-12, предпочтительно C1-4-алкиленовый, или C2-12, предпочтительно C2-4-алкениленовый или алкиниленовый мостик.

Предпочтительными примерами X являются $-COOR^7$ или $-CONR^5R^6$, где R^5 , R^6 и R^7 предпочтительно представляют собой атом водорода, C1-4-алкил, фенил или алкилфенил.

Предпочтительным X является карбокси или $-CONR^5R^6$, где R^5 и R^6 предпочтительно представляют собой атом водорода, C1-4-алкил, фенил или алкилфенил, главным образом, $-CONH_2$.

Предпочтительный A^1 и A^2 , каждый представляет собой атом

кислорода.

Предпочтительным R^1 является атом водорода, алкил, главным образом, C1-12 алкил, в частности, низший алкил или арил, главным образом, фенил.

Примерами предпочтительных групп R^1 являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, каждый необязательно присоединен через метиленовый мостик или замещен, по меньшей мере, одним атомом галогена, например, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Особо предпочтительным R^1 является этил.

Предпочтительными R^2 и R^{2a} независимо являются атом водорода, атом галогена или алкил, в особенности низший алкил.

Примерами предпочтительных R^2 и R^{2a} групп независимо являются атом водорода, атом галогена или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или эти радикалы, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, например, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Особо предпочтительно, если, по меньшей мере, один из R^2 и R^{2a} является атомом водорода, наиболее предпочтительно - оба.

Предпочтительными R^{3a} , R^4 и R^{4a} независимо являются атом водорода, алкил, в особенности метил или этил, или арил, в особенности фенил, или аралкил, в особенности бензил.

Примерами предпочтительных групп R^{3a} , R^4 и R^{4a} независимо являются атом водорода, атом галогена или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или эти радикалы, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, например, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

Особо предпочтительно, если, по меньшей мере, один из R^4 и R^{4a} является атомом водорода, и наиболее предпочтительно - оба.

В частности, R^{3a} является атомом водорода или алкилом,

главным образом, низшим алкилом и наиболее предпочтительно атомом водорода.

Предпочтительным R^3 является атом водорода, C1-12-алкил, особенно C1-6-алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из гидроксигруппы, атома галогена, циано, тиоцианато или алкокси и присоединен к циклу непосредственно или через тио-, сульфинильную, сульфонильную, карбонильную или оксикарбонильную группу и необязательно, C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен; C2-6-алкенил или -алкинил, особенно C2-3-алкенил или -алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена; азидо; циано; амидо; карбокси; триазолил, тетразолил, пирролидинил, пиридил, 1-оксидопиридил, тиоморфолинил, бензодиоксолил, фурил, оксазолил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, C1-6-алкила и фенила и присоединен к циклу непосредственно или через карбонильную группу или C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен; нафтил; или фенил, фенилалкил или фенилалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, C1-6-алкила, C1-6 галогеналкила, C1-6-алкокси, C1-6-алкилтио, amino, азидо, фенила и нитро, и каждый присоединен к циклу непосредственно или через оксигруппу, сульфинильную, сульфонилокси, карбонильную или карбонилгруппу и необязательно дополнительно C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен.

Также предпочтительным R^3 является C1-6-алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из следующих: атом галогена, тиоцианато, азидо, алкокси, алкилтио, фенилсульфонил; нитроокси; C2-3-алкенил или алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена или ацетилом; тетразолил, пиридил, фурил, пирролил, тиазолил или тиенил; или

фенил или фенилалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, C1-6-алкила, C1-6 галогеналкила, C1-6-алкокси, amino, азида, фенила и нитро, и каждый присоединен к циклу непосредственно или через сульфоноксид и необязательно дополнительно C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен.

Другими примерами предпочтительных R^3 групп являются атом водорода, атом галогена или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил или эти радикалы, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, например, трифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трихлорэтил, 1,1-диметил-2,2-дибромэтил, 1,1-диметил-2,2,2-трихлорэтил.

R^3 представляет собой, главным образом, C1-4-алкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из следующих: атом галогена, тиоцианато или азида; C2-5-алкенил или -алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена; тиенил; или фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, C1-6-алкила, C1-6 галогеналкила или азида.

Дополнительными примерами предпочтительных R^3 групп являются C1-6 алкил и C2-6 галогеналкенил.

Предпочтительными R^5 и R^6 независимо являются атом водорода, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, в особенности атом водорода или метил.

Особо предпочтительно, если, по меньшей мере, один из R^5 и R^6 является атомом водорода, и наиболее предпочтительно – оба.

Предпочтительным R^7 является атом водорода, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, метокси, этокси, фенил, бензил или эти радикалы, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, например, трифторметил, хлорфенил.

Предпочтительным R^7 является атом водорода, метил или этил, в особенности атом водорода.

Предпочтительным R^8 является атом водорода, метил, этил,

пропил, изопропил, бутил, изо- или трет-бутил, 2,2,2-триметилэтил, фенил, бензил или эти радикалы, замещенные, по меньшей мере, одним атомом галогена, например, трифторметил, хлорбензил.

Предпочтительным R^8 является атом водорода или метил.

Особо предпочтительны комбинации одного или более из этих предпочтительных групп соединений.

Особая группа соединений формулы I (соединения IA) включает соединения, в которых

A^2 обозначает атом кислорода;

X обозначает $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ или $-\text{COOR}^7$ или $-\text{CO}-\text{R}^8$ или CN;

R^1 обозначает атом водорода или алкил, арил, атом галогена, гидроксид, амино, нитро, циано;

R^2 , R^3 , R^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода или галогена, гидроксид, амино, нитро, циано, ацил, ацилокси, сульфонильное производное, сульфенильное производное, аминопроизводное, карбокси, сложный эфир, простой эфир, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкоксикарбонил, тиопроизводное, алкил, алкокси, сложный оксифир, оксиамидо, арил, оксипроизводное, гетероцикл, винил, и R^3 может дополнительно обозначать C2-5 алкенил, C2-5 алкинил или азидо, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена, циано, тиоциано, азидо, циклопропил, ацил и/или фенил; или фенилсульфонилокси, в соответствии с чем любой фенильный фрагмент может быть замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена, алкилов, галогеналкилов, алкокси, нитро, амино и/или фенил; наиболее предпочтительны метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил.

R^{2a} , R^{3a} и R^{4a} обозначают атом водорода;

R^5 , R^6 , R^7 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксид, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

R^8 обозначает атом водорода, гидроксид, тиол, атом галогена, алкил, арил, гетероцикл, алкилтио или тиопроизводное.

В этих соединениях $IA\ R^1$ предпочтительно представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил; наиболее предпочтительно метил, этил или н-пропил.

R^2 и R^4 предпочтительно независимо представляют собой атом водорода или галогена или метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил; и наиболее предпочтительно, если каждый обозначает атом водорода.

R^3 предпочтительно представляет собой C1-5 алкил, C2-5 алкенил, C2-C5 алкинил, циклопропил, азидо, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена, циано, тиоциано, азидо, алкилтио, циклопропил, ацил и/или фенил; фенил; фенилсульфонил; фенилсульфонилокси, тетразол, тиазол, тиенил, фурил, пиррол, пиридин, в соответствии с чем любой фенильный фрагмент может быть замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена, алкил, галогеналкил, алкокси, нитро, amino, и/или фенил; наиболее предпочтительно метил, этил, пропил, изопропил, бутил или изобутил.

X предпочтительно представляет собой $-COOH$ или $-COOMe$ или $-COOEt$ или $-CONH_2$; наиболее предпочтительно $-CONH_2$.

Еще одна особая группа соединений формулы I (соединения IB) включает соединения, в которых

X обозначает $-CA^1NH_2$, $-CA^1NHCH_3$ или $-CA^1N(CH_3)_2$;

R^1 обозначает алкил или фенил;

R^3 обозначает алкил, алкенил, алкинил, циано, изотиоцианато, простой эфир, карбоксил, амидо, арил, гетероцикл; или

R^3 обозначает CH_2R^{10} , где R^{10} представляет собой атом водорода, циклоалкил, сложный оксифир, оксиалкилсульфонил, оксиарилсульфонил, аминоалкилсульфонил, аминоарилсульфонил, нитроокси, циано, изотиоцианато, азидо, алкилтио, арилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, гетероцикл, арилокси, алкокси или трифторэтил;

R^{3a} обозначает атом водорода, алкил или арил (главным образом, при условии: если R^{3a} обозначает атом водорода, то R^3 отличен от метила);

или R^3 R^{3a} образуют циклоалкил;

и R^2 , R^{2a} , R^4 и R^{4a} каждый обозначает атом водорода.

В соединениях формулы I

R^1 предпочтительно представляет собой алкил, в особенности C1-12-алкил, более конкретно, C1-6-алкил и наиболее предпочтительно этил;

R^2 , R^{2a} , R^{3a} и R^4 предпочтительно представляют собой атом водорода;

R^3 предпочтительно выбран из атома водорода; C1-12-алкила, в особенности C1-6-алкила, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из гидроксильной, атома галогена, циано, тиоцианато или алкокси и присоединен к циклу непосредственно или через тиио, сульфонильную, сульфонильную, карбонильную или оксикарбонильную группу и необязательно дополнительно C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен; C2-6-алкенил или -алкинил, в особенности C2-3-алкенил или -алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: атомы галогена; азидо; циано; амидо; карбокси; триазолил, тетразолил, пирролидинил, пиридил, 1-оксидопиридил, тиоморфолинил, бензодиоксолил, фурил, оксазолил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, C1-6-алкила и фенила и присоединен к циклу непосредственно или через карбонильную группу или C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен; нафтил; или фенил, фенилалкил или фенилалкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, C1-6-алкила, C1-6-галогеналкила, C1-6-алкокси, C1-6-алкилтио, amino, азидо, фенила и нитро, и каждый присоединен к циклу непосредственно или через оксид, сульфонильную, сульфонил-, карбонильную или карбонил-оксигруппу и необязательно дополнительно C1-4-алкиленовый мостик, в частности, метилен;

R^{3a} предпочтительно представляет собой атом водорода или C1-4-алкил;

R^4 и R^{4a} предпочтительно независимо представляют собой атом водорода, C1-4-алкил, фенил или бензил.

Еще одна группа соединений формулы I (соединения IC) включает соединения в рацемическом виде, в которых, если X обозначает $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ и R^1 обозначает атом водорода, метил, этил или пропил, то замещение на пирролидиновом цикле отлично от моно-, ди- или триметил или моно-этил.

Еще одна группа соединения формулы I (соединения 1D) включает соединения в рацемическом виде, где, если X обозначает $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ и R^1 обозначает атом водорода или C1-6-алкил, C2-6-алкенил или -алкинил или циклоалкил, каждый из которых незамещен, то замещение в цикле отлично от замещения алкилом, алкенилом или алкинилом, каждый из которых незамещен.

Еще одна особая группа соединений формулы I (соединения IE) включает соединения, в которых

X обозначает $-\text{CA}^1\text{NH}_2$;

R^1 обозначает H;

R^3 обозначает азидометил, йодметил, этил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, н-пропил, необязательно замещенный 1-5 атомами галогена, винил, необязательно замещенный одним или двумя метилами и/или 1-3 атомами галогена, ацетилен, необязательно замещенный C1-4-алкилом, фенилом или атомом галогена;

R^{3a} обозначает атом водорода или галогена, предпочтительно фтора;

и R^2 , R^{2a} , R^4 и R^{4a} каждый обозначает атом водорода;

в виде их рацематов или энантимерно обогащенных форм, предпочтительно в виде чистых энантиомеров.

Еще одна особая группа соединений формулы I (соединения IF) включает соединения, в которых

X обозначает $-\text{CA}^1\text{NH}_2$;

R^1 обозначает H;

R^3 обозначает C1-6-алкил, C2-6-алкенил или C2-6-алкинил, необязательно замещенный азидо, оксинитро, 1-6 атомами галогена;

R^{3a} обозначает атом водорода или галогена, предпочтительно

фтора; и

R^2 , R^{2a} , R^4 и R^{4a} каждый обозначает атом водорода;

в виде их рацематов или энантиомерно обогащенных форм, предпочтительно в виде чистых энантиомеров.

Во всех упоминаемых выше областях: если атом углерода, к которому присоединен R^1 , является асимметрическим, то предпочтительно он находится в "S"-конфигурации.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

(2S)-2-[4-(бромметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксопирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-(2-оксо-4-фенил-1-пирролидинил) бутанамид;

(2S)-2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(хлорметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

{1-[(1S)-1-(аминокарбонил) пропил]-5-оксо-3-пирролидинил}метил 4-метилбензолсульфонат;

(2S)-2-[(4R)-4-(азидометил)-2-оксопирролидинил] бутанамид;

2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

{1-[(1S)-1-(аминокарбонил) пропил]-5-оксо-3-пирролидинил}метил нитрат;

(2S)-2-[2-оксо-4-(1H-тетраазол-1-илметил)-1-пирролидинил] бутанамид;

2-(2-оксо-4-винил-1-пирролидинил) бутанамид;

2-{2-оксо-4-[(фенилсульфонил) метил]-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-4-(2,2-дибромвинил)-2-оксопирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дибромвинил)-2-оксопирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(изотиоцианатометил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[2-оксо-4-(1,3-тиазол-2-ил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(2-метоксифенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(3-метоксифенил)-2-оксо-1-

пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(4-азидофенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-винилпирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-винилпирролидинил] бутанамид;

2-[4-(2-бромфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[2-оксо-4-(3-пиридинил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-(4-[1,1'-бифенил]-4-ил-2-оксо-1-

пирролидинил) бутанамид;

(2S)-2-{4-[(метилсульфанил)метил]-2-оксо-1-

пирролидинил} бутанамид;

2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксо-1-

пирролидинил] пентанамид;

(2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксопирролидинил] пропанамид;

2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) пропанамид;

2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) бутанамид;

2-(2-оксо-4-пентил-1-пирролидинил) бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-4-(йодметил)-2-оксопирролидинил]-N-

метилбутанамид;

(2S)-2-(4-неопентил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамид;

(2S)-2-(4-этил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамид;

2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил] бутанамид;

2-{4-[(Z)-2-фторэтиленил]-2-оксо-1-пирролидинил} бутанамид;

2-[4-(2-метил-1-пропенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-(4-бутил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамид;

2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-(4-изобутил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамид;

2-[4-(4-хлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-{2-оксо-4-[2-(трифторметил)фенил]-1-

пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(2-фторфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(3-метилфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(2-фенилэтил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(3-бромфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-{4-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2-оксо-1-

пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(2,4-дихлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(2-фурил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(3-фенилпропил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(3,5-дибромфенил)-2-оксо-1-

пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(3,4-дихлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) бутанамид;

2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-(4-этинил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамид;

2-[4-(2-фторфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-

пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-

оксопирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-

пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(3-метилфенил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-

пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-4-(2,2-дифторвинил)-2-

оксопирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(1H-пиррол-1-ил)-1-

пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-(4-аллил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамид;

(2S)-2-[4-(2-йодпропил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-(4-аллил-2-оксо-1-пирролидинил) бутанамид;

(2S)-2-[2-оксо-4-(2-оксопропил)-1-пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(2-бром-1H-пиррол-1-ил)-2-оксо-1-

пирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-(4-метил-2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) бутанамид;

(2R)-2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-

пирролидинил] бутанамид;

2-[4-(бромэтинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-[(4S)-4-(2,2-дифторпропил)-2-оксопирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[4-(бромэтинил)-2-оксо-1-пирролидинил] бутанамид;

2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил) пентанамид;

3-циклопропил-2-(2-оксо-4-пропил-1-

пирролидинил) пропанамид;

2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)-3-(1,3-тиазол-4-

ил) пропанамид;

2-(2-оксо-4-пропил-1-пирролидинил)-4-пентенамид;

(2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-винилпирролидинил] бутанамид;

в том числе все изомерные формы и их смеси или их фармацевтически приемлемые соли.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

(2S)-2-[(4S)-4-(2,2-дифторвинил)-2-

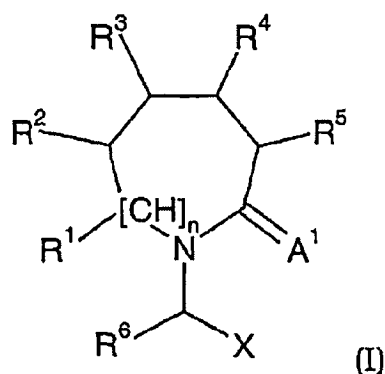
оксопирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4S)-2-оксо-4-пропилпирролидинил] бутанамид;

(2S)-2-[(4R)-2-оксо-4-пропилпирролидинил] бутанамид.

ii) Международная патентная заявка WO 2002/094787:

соединения формулы I



где n равно 0 или 1, в соответствии с чем R¹ отсутствует, если n=0, и R¹ присутствует, если n=1;

A¹ представляет атом кислорода или серы;

X обозначает $-\text{CONR}^7\text{R}^8$, $-\text{COOR}^9$, $-\text{CO}-\text{R}^{10}$ или CN;

R^1 , если имеется, R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, гидроксигруппу, тиол, амино, нитро, нитроокси, циано, азидо, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, аминопроизводное, ацильное производное, сульфонильное производное или сульфинильное производное,

при условии, что, по меньшей мере, один из заместителей R, выбранных из R^1 , если имеется, R^2 , R^3 , R^4 или R^5 , не является атомом водорода;

R^6 обозначает атом водорода, алкил, арил или $-\text{CH}_2-\text{R}^{6a}$, где R^{6a} обозначает арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксигруппу, амино, нитро или циано;

R^7 , R^8 и R^9 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, гидроксигруппу, алкил, арил, гетероцикл или оксипроизводное; и

R^{10} обозначает атом водорода, гидроксигруппу, тиол, атом галогена, алкил, арил, гетероцикл или тиопроизводное;

их фармацевтически приемлемые соли, геометрические изомеры (в том числе цис и транс, Z и E изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси (в том числе все возможные смеси стереоизомеров).

В приведенной выше формуле, по меньшей мере, один заместитель от R^1 до R^5 отличен от атома водорода. Некоторые незамещенные соединения упоминаются в патентах США № 5468733 и 5516759. Патент США № 5468733 касается нециклических замещенных 2-оксо-1-пирролидинильных и 2-оксо-1-пиперидинильных производных в качестве ингибиторов онкогенного белка Ras. В частности, эти соединения блокируют способность Ras трансформировать нормальные клетки в раковые клетки и, следовательно, могут быть включены в некоторые химиотерапевтические композиции для лечения рака.

Патент США № 5516759 касается нециклических замещенных 2-оксо-1-пирролидинильных, 2-оксо-1-пиперидинильных и

азепанильных производных, присутствующих на N-конце додекапептидов, обладающих LHRH (гормон, высвобождающий лютеинизирующий гормон)-антагонистической активностью. Такие LHRH-антагонисты пригодны для лечения разнообразных состояний, при которых подавление половых гормонов играет ключевую роль, включающих контрацепцию, задержку полового созревания, лечение доброкачественной гиперплазии простаты и др.

В представленных ниже определениях, если не указано иное, R^{11} и R^{12} являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой амидо, алкил, алкенил, алкинил, ацил, сложный эфир, простой эфир, арил, аралкил, гетероцикл или оксипроизводное, тиопроизводное, ацильное производное, аминопроизводное, сульфонильное производное или сульфинильное производное, каждое из которых необязательно замещено любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из низших алкильных или других групп, которые описаны ниже для алкила.

Используемый здесь термин "оксипроизводное" определяют как фрагмент, включающий группы $-O-R^{11}$, где R^{11} такой, как определено выше, за исключением "оксипроизводного". Неограничительными примерами являются алкокси, алкенилокси, алкинилокси, ацилокси, сложный оксиэфир, оксиамидо, алкилсульфонилокси, алкилсульфинилокси, арилсульфонилокси, арилсульфинилокси, арилокси, аралкокси или гетероциклоокси, например, пентилокси, аллилокси, метокси, этокси, фенокси, бензилокси, 2-нафтилокси, 2-пиридилокси, метилендиокси, карбонат.

Используемый здесь термин "тиопроизводное" определяют как фрагмент, включающий группы $-S-R^{11}$, где R^{11} такой, как определено выше, за исключением "тиопроизводного". Неограничительными примерами являются алкилтио, алкенилтио, алкинилтио и арилтио.

Используемый здесь термин "аминопроизводное" определяют как фрагмент, включающий группы $-NHR^{11}$ или $-NR^{11}R^{12}$, где R^{11} и R^{12} такие, как определено выше. Неограничительными примерами являются моно- или ди-алкил-, алкенил-, алкинил- и ариламино или смешанный амино.

Используемое здесь выражение "ацильное производное"

представляет радикал, производный карбоновой кислоты и, следовательно, определено как фрагмент, включающий группы формулы $R^{11}-CO-$, где R^{11} такой, как определено выше, и также может представлять собой атом водорода. Предпочтительны ацильные производные формулы $-COR^{11}$, где R^{11} выбран из атома водорода, C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила, гетероциклила и арила. Неограничительными примерами являются формил, ацетил, пропионил, изобутирил, валерил, лауроил, гептандиоил, циклогексанкарбонил, кротоноил, фумароил, акрилоил, бензоил, нафтоил, фурилоил, никотиноил, 4-карбоксибутаноил, оксалил, этоксалил, цистеинил, оксамоил.

Используемое здесь выражение "сульфонильное производное" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-SO_2-R^{11}$, где R^{11} такой, как определено выше, за исключением "сульфонильного производного". Неограничительными примерами являются алкилсульфонил, алкенилсульфонил, алкинилсульфонил и арилсульфонил.

Используемое здесь выражение "сульфинильное производное" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-SO-R^{11}$, где R^{11} такой, как определено выше, за исключением "сульфинильного производного". Неограничительными примерами являются алкилсульфинил, алкенилсульфинил, алкинилсульфинил и арилсульфинил.

Используемый здесь термин "алкил" определяют как группу, включающую насыщенные, моновалентные углеводородные радикалы, имеющие линейные, разветвленные или циклические фрагменты или их комбинации и обычно содержащие 1-20 атомов углерода, наиболее часто от 1 до 12 атомов углерода, предпочтительно 1-7 атомов углерода для нециклического алкила и 3-7 атомов углерода для циклоалкила (в этих двух предпочтительных случаях, если не указано иное, "низший алкил"), каждый из которых необязательно замещен предпочтительно 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, гидроксильный, тиол, амино, нитро, циано, тиоцианат, ацил, ацилокси, сульфониальное производное, сульфинильное производное, алкиламино, карбокси, сложный эфир, простой эфир, амидо, азидо, циклоалкил,

сульфоновую кислоту, сульфонамид, тиопроизводное, алкилтио, сложный оксиэфир, оксиамидо, гетероцикл, винил, алкокси (предпочтительно C1-5), арилокси (предпочтительно C6-10) и арил (предпочтительно C6-10).

Предпочтительны алкильные группы, содержащие от 1 до 7 атомов углерода, каждая из которых необязательно замещена одним или большим количеством заместителей, выбранных из гидроксигруппы, атома галогена, циано, тиоцианато, алкокси, азидо, алкилтио, циклопропила, ацила и фенила. Наиболее предпочтительны C1-4 алкил и C3-7 циклоалкил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей из следующих: гидроксигруппы, атома галогена, низший алкил и/или азидо.

Наиболее предпочтительными алкильными группами являются гидроксиметил, пропил, бутил, 2,2,2-трифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, циклопропилметил, йодметил, азидометил, 2,2-дифторпропил, 2-йод-2,2-дифторэтил.

Используемое здесь выражение "низший алкил", если не указано иное, касается C₁-C₇ насыщенного линейного, разветвленного или циклического углеводорода. Неограничительными примерами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, пентил, циклопропил, циклопентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, циклогексил, 3-метилпентил, 2,2-диметилбутил, необязательно замещенный любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительным низшим алкилом является метил.

Используемый здесь термин "алкенил" определяют как группу, включающую разветвленные и неразветвленные ненасыщенные углеводородные радикалы, имеющие, по меньшей мере, одну двойную связь и необязательно замещенные, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппы, тиол, амина, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкил, ацил, нитро, циано, арил и гетероцикл.

Предпочтительными алкенильными группами являются C₂-C₁₂

алкенилы, в особенности C2-6 алкенилы, такие как этенил (= винил), 1-метил-1-этенил, 2,2-диметил-1-этенил, 1-пропенил, 2-пропенил (= аллил), 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 1-метил-4-пентенил, 3-метил-1-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил и подобные, необязательно замещенные одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила. Наиболее предпочтителен винил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогена и/или низшим алкилом, и в особенности 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил и 2,2-дихлорвинил.

Используемый здесь термин "алкинил" определяют как группу, включающую моновалентный разветвленный или неразветвленный углеводородный радикал, содержащий, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод, например, этинил, 2-пропинил (= пропаргил) и подобные, и необязательно замещенный, по меньшей мере, одним заместителем, выбранным из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, тиол, аминогруппу, нитрогруппу, циано, арил, гетероцикл, тиоцианато, азидо, алкилтио, алкил и ацил. Предпочтительными алкинильными группами являются C2-12 алкинил, в особенности C2-6 алкинил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из следующих: атом галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, ацил, арил, такой как фенил, и алкил, предпочтительно циклоалкил.

Наиболее предпочтительны этинил, пропинил и бутинил, необязательно замещенные низшим алкилом и/или атомом галогена, и в особенности 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил и 3,3,3-трифтор-1-пропинил.

Если алкил, алкенил и алкинил присутствуют в качестве мостиковых групп, они представляют собой линейные- или разветвленные цепи C1-12, предпочтительно фрагменты C1-4-алкилен или C2-12-, предпочтительно C2-4-алкенилен или -алкинилен, соответственно.

Группы, где разветвленные производные обычно квалифицируются такими префиксами как "н", "втор", "изо" и подобные (например, "н-пропил", "втор-бутил") находятся в н-

форме, если не указано иное.

Используемый здесь термин "арил" определяют как группу, включающую органический радикал, полученный из ароматического углеводорода, состоящего, по меньшей мере, из одного цикла, наиболее часто из 1-3 циклов и обычно содержащего 6-30 атомов углерода, посредством удаления одного атома водорода, например, фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из следующих: атом галогена, гидроксигруппа, тиол, аминогруппа, нитрогруппа, цианогруппа, ацил, ацилгруппа, сульфонил, сульфинил, алкиламино, карбоксигруппа, сложный эфир, простой эфир, амидогруппа, азидогруппа, сульфоновая кислота, сульфонамид, алкилсульфонил, алкилсульфинил, C1-6-алкилтио, сложный оксифир, оксиамидогруппа, арил, C1-6-алкоксигруппа, C6-10-арилгруппа, C1-6-алкил, C1-6-галогеналкил. Арильные радикалы предпочтительно являются моноциклическими или бициклическими, содержащими 6-10 атомов углерода. Предпочтительными арильными группами являются фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, независимо выбранных из следующих: атом галогена, нитрогруппа, аминогруппа, азидогруппа, C1-6-алкоксигруппа, C1-6-алкил, C1-6-галогеналкил, сульфонил и фенил.

Предпочтительным арилом является фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогена, низших алкилов, азидогруппы или нитрогруппы, такой как 3-хлорфенил и 3-азидофенил.

Используемый здесь термин "галоген" включает атом Cl, Br, F, I.

Используемый здесь термин "гидроксигруппа" обозначает группу формулы -OH.

Используемый здесь термин "тиол" обозначает группу формулы -SH.

Используемый здесь термин "цианогруппа" обозначает группу формулы -CN.

Используемый здесь термин "нитрогруппа" обозначает группу формулы -NO₂.

Используемый здесь термин "нитрооксигруппа" обозначает группу

формулы $-\text{ONO}_2$.

Используемый здесь термин "амино" обозначает группу формулы $-\text{NH}_2$.

Используемый здесь термин "азидо" обозначает группу формулы $-\text{N}_3$.

Используемый здесь термин "карбокси" обозначает группу формулы $-\text{COOH}$.

Используемое здесь выражение "сульфоная кислота" обозначает группу формулы $-\text{SO}_3\text{H}$.

Используемый здесь термин "сульфонамид" обозначает группу формулы $-\text{SO}_2\text{NH}_2$.

Используемый здесь термин "сложный эфир" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-\text{COO}-\text{R}^{11}$, где R^{11} такой, как определено выше, исключая оксипроизводное, тиопроизводное или аминопроизводное. Предпочтительны сложные эфиры формулы $-\text{COOR}^{11}$, где R^{11} выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила и арила. Наиболее предпочтительны сложные эфиры, где R^{11} обозначает низший алкил, главным образом, метил.

Используемое здесь выражение "простой эфир" определяют как фрагмент, включающий группу, выбранную из C1-50-линейных или разветвленных алкильных, или C2-50-линейных или разветвленных алкенильных или алкинильных групп, или их комбинаций, прерванную одним или большим количеством атомов кислорода.

Используемый здесь термин "амидо" определяют как фрагмент, включающий группу формулы $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHR}^{11}$ или $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, где R^{11} и R^{12} такие, как определено выше.

Используемый здесь термин "гетероцикл" определяют как группу, включающую ароматический или неароматический циклический алкильный, алкенильный или алкинильный фрагмент, который определен выше, имеющий, по меньшей мере, один атом O, S и/или N, прерывающий карбоциклическую кольцевую структуру, и необязательно один из атомов углерода карбоциклической кольцевой структуры может быть заменен карбонилем, и необязательно замещенный любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из низшего алкила или других групп, которые описаны выше для

алкильных групп. Неограничительными примерами гетероциклов являются пиридил, фурил, пирролил, тиенил, изотиазолил, триазолил, имидазолил, бензимидазолил, тетразолил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридирил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, пиразолил, индолил, индолизинил, пуринил, изоиндолил, карбазолил, тиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, тиоморфолинил, тиено (2,3-b) фуранил, фуропиранил, бензофуранил, бензоксепинил, изооксазолил, оксазолил, тиантренил, бензотиазолил или бензоксазолил, циннолинил, фталазинил, хиноксалинил, 1-оксидопиридил, фенантридинил, акридинил, перимидинил, фенантролинил, фенотиазинил, фуразанил, бензодиоксолил, изохроманил, индолинил, ксантенил, гипоксантинил, птеридинил, 5-азацитидинил, 5-азаурацилил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолино, морфолинил, 1-оксаспиро (4.5) дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксо-пирролидинил, фрагменты сахаров (т.е. глюкозы, пентозы, гексозы, рибозы, фруктозы, которые также могут быть замещенными), необязательно замещенные алкилом или другими группами, которые описаны выше для алкильных групп. Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические спирогруппы, в которых любое из указанных выше гетероциклических колец конденсировано с одним или двумя циклами, независимо выбранными из следующих: арильный цикл, циклогексановое кольцо, циклогексеновое кольцо, цикlopентановое кольцо, цикlopентеновое кольцо или другое моноциклическое гетероциклическое кольцо, или где моноциклическая гетероциклическая группа присоединена мостиковой алкиленовой группой, например, хинуклидинил, 7-азабицикло (2.2.1) гептанил, 7-оксабицикло (2.2.1) гептанил, 8-азабицикло (3.2.1) октанил.

Гетероцикл предпочтительно выбран из следующих: триазолил, тетразолил, пирролидинил, пиридил, 1-оксидопиридил, тиоморфолинил, бензодиоксолил, фурил, оксазолил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил и пиперазинил, каждый

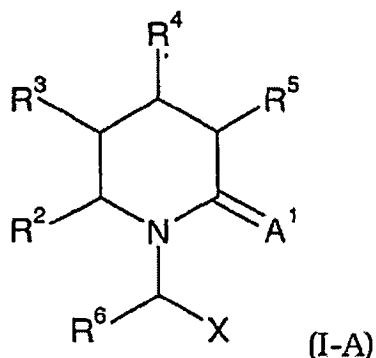
из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила.

Более предпочтительно, если гетероцикл выбран из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из следующих: атом галогена, алкил, галогензамещенный алкил, ацил, алкокси, нитро, amino и фенил и в особенности 2- и 3-тиенил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогена, ацил, например, формил, циано и/или низший алкил, такой как метил.

В приведенных выше определениях следует понимать, что если заместитель, такой как R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , присоединен к остатку молекулы через гетероатом или карбонил, то между гетероатомом или карбонилем и точкой присоединения к остатку молекулы может быть необязательно расположен линейный или разветвленный C1-12-, предпочтительно C1-4-алкиленовый или C2-12, предпочтительно C2-4-алкениленовый или -алкиниленовый мостик.

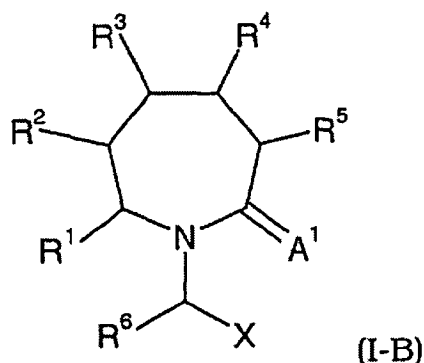
Используемый здесь термин "заместитель R" независимо обозначает R^1 , R^2 , R^3 , R^4 или R^5 .

Согласно предпочтительному варианту, соединение формулы I является таким, как определено выше, где n равно 0. Соединение представляет собой 6-членную кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксо-пиперидинильное производное), где R^1 отсутствует, так как $n=0$, и изображается формулой (I-A).



Согласно следующему варианту, соединение формулы I

является таким, как определено выше, где n равно 1. Соединение представляет собой 7-членную кольцевую структуру (2-тиоксо- или 2-оксо-азепанильное производное), где R^1 присутствует, так как $n=1$ и изображается формулой (I-B).



Согласно более предпочтительному варианту, указанное соединение является таким, как определено выше, где $n=0$, R^3 и/или R^4 отличны от атома водорода, и R^2 и R^5 представляют собой атом водорода.

Согласно другому более предпочтительному варианту, указанное соединение является таким, как определено выше, где $n=1$, R^2 , R^3 и/или R^4 отличны от атома водорода, и где R^1 и R^5 представляют собой атом водорода.

Согласно еще одному более предпочтительному варианту, указанное соединение является таким, как определено выше, где только один заместитель R , выбранный из R^3 или R^4 , если $n=0$, или из R^2 , R^3 или R^4 , если $n=1$, отличен от атома водорода, и оставшийся заместитель(и) R обозначает атом водорода. Таким образом, рассматриваются монозамещенные 2-тиоксо- или 2-оксо-пиперидинильные или 2-тиоксо- или 2-оксо-азепанильные производные.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединения формулы I являются такими, как определено выше, где A^1 представляет атом кислорода. Таким образом, рассматривается 2-оксо-пиперидинильные или 2-оксо-азепанильные производные.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединения формулы I являются такими, как определено выше, где X обозначает $CONR^7R^8$, главным образом, $CONH_2$. Таким образом, рассматриваются амидопроизводные 2-оксо (или тиоксо)-

пиперидинила или 2-оксо (или тиоксо)-азепанила.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединения формулы I являются такими, как определено выше, где R^6 представляет атом водорода, C1-4 алкил или группу CH_2-R^{6a} , где R^{6a} представляет собой гетероцикл. Наиболее предпочтительным R^6 является C1-4 алкил, в особенности этил. Если R^6 представляет собой этил, то рассматриваются производные 2-(2-оксо (или тиоксо)-1-пиперидинил)бутанамида или 2-(2-оксо (или тиоксо)-1-азепанил)бутанамида.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединения формулы I являются такими, как определено выше, где атом углерода, к которому присоединен R^6 , имеет S конфигурацию. В случае, когда R^6 обозначает этил, A обозначает атом кислорода и X обозначает $CONR^7R^8$, рассматриваются производные (2S)-2-(2-оксо-1-пиперидинил)бутанамида или (2S)-2-(2-оксо-1-азепанил)бутанамида.

Согласно предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где R^2 , если $n=1$, R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода, атом галогена, нитро, нитроокси, циано, карбокси, амидо, сульфоновую кислоту, сульфонамид, алкил, алкенил, алкинил, сложный эфир, простой эфир, арил, гетероцикл, ацильное производное, сульфонильное производное или сульфинильное производное;

R^1 , если имеется, R^2 , если $n=0$, и R^5 обозначают атом водорода;

R^6 обозначает атом водорода, алкил, арил или $-CH_2-R^{6a}$, где R^{6a} обозначает арил, гетероцикл, атом галогена, гидроксигруппу, амино, нитро или циано.

Согласно этому предпочтительному варианту, соединение обычно является таким, если R^6 обозначает бензил, X обозначает $-COOCH_3$ и $n=1$, R^2 отличен от метила, если R^3 и R^4 оба обозначают атом водорода, и R^4 отличен от метила, если R^2 и R^3 оба обозначают атом водорода.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где R^2 , если $n=1$, R^3 и R^4

являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода; циано; карбокси; амидо;

C1-12 алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из гидроксигруппы, атома галогена, циано, тиоцианата, алкокси, азидо, алкилтио, циклоалкила, ацила, арила и гетероцикла;

C2-12 алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

C2-12 алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, циано, тиоцианата, азидо, алкилтио, алкила, арила и ацила;

ацильное производное формулы $-CO-R^{11}$, где R^{11} выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила, гетероцикла и арила;

сложный эфир формулы $-CO-O-R^{11}$, где R^{11} выбран из C1-12 алкила, C2-12 алкенила, C2-12 алкинила и арила;

гетероцикл, выбранный из триазолила, тетразолила, пирролидинила, пиридила, 1-оксидопиридила, тиоморфолинила, бензодиоксолила, фурила, оксазолила, пиримидинила, пирролила, тиадиазолила, тиазолила, тиенила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, алкила, замещенного алкила, алкокси, нитро, amino, ацила и фенила;

арил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C1-6 алкила, C1-6 галогеналкила, C1-6 алкокси, C1-6 алкилтио, amino, азидо, сульфонила, арила и нитро.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где R^2 , если $n=1$, R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными, и каждый независимо представляет собой атом водорода;

C1-7 алкил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из гидроксигруппы, атома галогена, циано, тиоцианата, алкокси, азидо, алкилтио,

циклопропила, ацила и фенила;

C2-6 алкенил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

C2-6 алкинил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, циано, тиоцианато, азидо, алкилтио, циклоалкила, фенила и ацила;

гетероцикл, выбранный из тетразолила, пирролидинила, пиридила, фурила, пирролила, тиазолила и тиенила, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из атома галогена, алкила, галогензамещенного алкила, ацила, алкокси, нитро, amino и фенила;

фенил, каждый из которых необязательно замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из C1-6 алкила, галогензамещенного алкила, атома галогена, алкокси, amino, азидо, сульфонила, фенила и нитро.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей R, выбранных из группы R², R³ и R⁴, если n=1, или из группы R³ и R⁴, если n=0, независимо представляет собой C1-4-алкил или C3-7-циклоалкил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из атомов галогена, гидроксид, низшего алкила и/или азидо.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей R, выбранных из группы R², R³ и R⁴, если n=1, или из группы R³ и R⁴, если n=0, независимо представляет собой винил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогена и/или низших алкилов.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей R, выбранных из группы R², R³ и R⁴, если n=1, или из группы R³ и R⁴, если n=0, независимо представляет собой

этинил, пропинил или бутинил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогена и/или низших алкилов.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей R, выбранных из группы R², R³ и R⁴, если n=1, или из группы R³ и R⁴, если n=0, независимо представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или большим количеством атомов галогена, низших алкилов, азидо и/или нитро.

Согласно другому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей R, выбранных из группы R², R³ и R⁴, если n=1, или из группы R³ и R⁴, если n=0, независимо представляет собой 2-или 3-тиенил, необязательно замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из атомов галогена, ацила, циано и/или низшего алкила.

Согласно особому предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где, по меньшей мере, один из заместителей R, выбранных из группы R², R³ и R⁴, если n=1, или из группы R³ и R⁴, если n=0, представляет собой гидроксиметил, пропил, бутил, 3,3,3-трифторпропил, 2,2,2-трифторэтил, циклопропилметил, йодметил, азидометил, 2-тиенил, 3-тиенил, фенил, 3-хлорфенил, 3-азидофенил, 2,2-дифторвинил, 2,2-дибромвинил, 2,2-дихлорвинил, 2-этинил, 5-метил-2-тиенил, 5-формил-2-этинил, 5-циано-2-тиенил, 3-бром-2-тиенил, 4-метил-2-тиенил, 3,3,3-трифтор-1-пропинил, 1-пропинил, циклопропилэтинил, 3-метил-1-бутинил, 1-бутинил, 2,2-дифторпропил, 2-хлор-2,2-дифторэтил, 2-бром-2,2-дифторэтил и 2-йод-2,2-дифторэтил.

Согласно еще одному предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где R¹, R², R⁴ и R⁵ обозначают атом водорода.

Согласно еще одному предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где R¹, R², R³ и R⁵ обозначают атом водорода.

Согласно еще одному предпочтительному варианту, соединение является таким, как определено выше, где n=1 и R¹, R³, R⁴ и R⁵

обозначают атом водорода.

Во всех упоминаемых выше областях, если атом углерода, к которому присоединен R^6 является асимметрическим, он предпочтительно имеет "S"-конфигурацию.

Типичные соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, которые определены выше, выбраны из группы, включающей:

- 2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-(2-оксо-5-пропил-1-пиперидинил) бутанамид,
- 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил) бутанамид,
- 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-(5-этинил-2-оксо-1-пиперидинил) бутанамид,
- 2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
- 2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(гидроксиметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-(2-оксо-4-пропил-1-пиперидинил) бутанамид,

2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-(2-оксо-4-фенил-1-пиперидинил) бутанамид,

2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-(4-этинил-2-оксо-1-пиперидинил) бутанамид,

2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,

2-[5-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,

2-(2-оксо-5-пропил-1-азепанил) бутанамид,

- 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-(2-оксо-5-фенил-1-азепанил) бутанамид,
 2-[2-оксо-5-(2-тиенил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-5-(3-тиенил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-(5-этинил-2-оксо-1-азепанил) бутанамид,
 2-[5-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-5-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-5-(1-пропинил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[5-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-(2-оксо-6-пропил-1-азепанил) бутанамид,
 2-[2-оксо-6-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-(2-оксо-6-фенил-1-азепанил) бутанамид,
 2-[2-оксо-6-(2-тиенил)-1-азепанил] бутанамид,

2-[2-оксо-6-(3-тиенил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-(6-этинил-2-оксо-1-азепанил) бутанамид,
 2-[6-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-6-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-6-(1-пропинил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[6-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(гидроксиметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-(2-оксо-4-пропил-1-азепанил) бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифторпропил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(циклопропилметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(азидометил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-(2-оксо-4-фенил-1-азепанил) бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(2-тиенил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(3-тиенил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(3-хлорфенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(3-азидофенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(2,2-дифторвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(2,2-дибромвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(2,2-дихлорвинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,

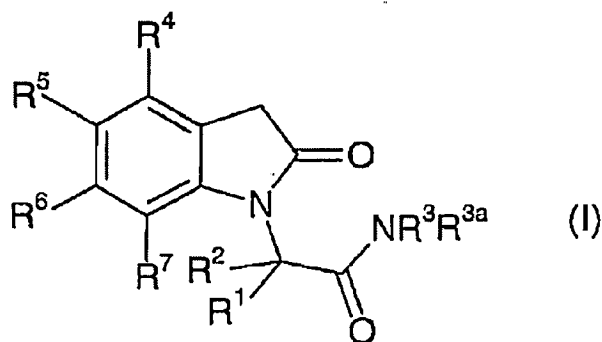
2-(4-этинил-2-оксо-1-азепанил) бутанамид,
 2-[4-(5-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(5-формил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(5-циано-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(3-бром-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(4-метил-2-тиенил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(3,3,3-трифтор-1-пропинил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[2-оксо-4-(1-пропинил)-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(циклопропилэтинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(3-метил-1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(1-бутинил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(2,2-дифторпропил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(2-хлор-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(2-бром-2,2-дифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид,
 2-[4-(2,2,2-трифторэтил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

(2S)-2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
 (2S)-2-[5-(азидометил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
 2-(2-оксо-5-фенил-1-пиперидинил] бутанамид,
 (2S)-2-[4-(йодметил)-2-оксо-1-пиперидинил] бутанамид,
 2-[5-(йодметил)-2-оксо-1-азепанил] бутанамид.

iii) Международная патентная заявка WO 2004/087658:

соединение, имеющее формулу I, или его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомерные формы,

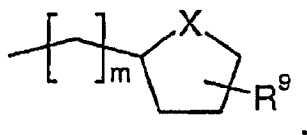


где

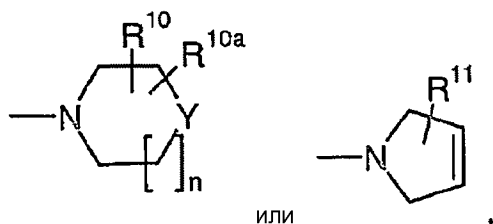
R¹ обозначает атом водорода,

R² обозначает атом водорода или C1-20-алкил,

R^3 обозначает атом водорода, C1-20-алкил, C4-8-циклоалкил, C5-8-циклоалкенил, арил, ароматический или неароматический гетероцикл, C1-20-алкокси или группу формулы $-W-R^8$, R^{3a} обозначает атом водорода, C1-20-алкил или группу формулы:



или NR^3R^{3a} представляет собой группу формулы



R^4 обозначает атом водорода,

R^5 обозначает атом водорода; нитро; атом галогена; азидо; циано; $-S-C1-4$ -алкил; $-SO-C1-4$ -алкил; $-SO_2-C1-4$ -алкил; $-SONH_2$; C1-20-алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена; или C1-20-алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,

R^7 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,

W обозначает C1-12-алкилен, $-NH-$ или $-NHC(=O)-$,

X обозначает O, S или NH,

Y обозначает O, S, $-CR^{12}R^{13}-$, $-NR^{14}-$ или $-C(=O)-$,

R^8 обозначает арил или гетероцикл,

R^9 , R^{10} , R^{10a} и R^{11} независимо выбраны из атома водорода, C1-4-алкила, атомов галогена, гидрокси или метоксикарбонила,

или R^{10} и R^{10a} вместе образуют C3-6-алкилен,

R^{12} обозначает атом водорода, C1-4-алкил, атом галогена или гидрокси,

R^{13} обозначает атом водорода,

или $CR^{12}R^{13}$ обозначает диоксоланил,

R^{14} обозначает арил, гетероцикл или группу формулы $-V-R^{15}$,

V обозначает C1-12-алкилен,

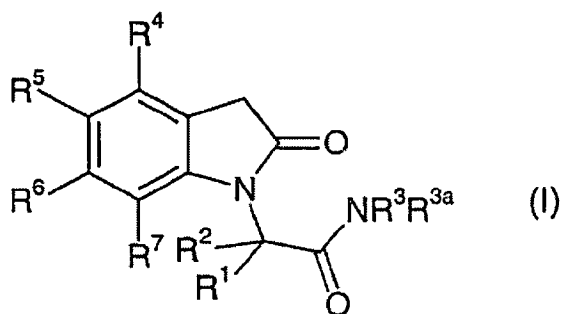
R^{15} обозначает арил или гетероцикл,

m равно от 1 до 4,

n равно 0 или 1,

и, по меньшей мере, один из R^5 , R^6 или R^7 отличен от атома водорода, если R^2 обозначает атом водорода, R^3 обозначает Н или 2,6-диизопропилфенил и R^{3a} обозначает Н.

В другом аспекте, соединение представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомерные формы,



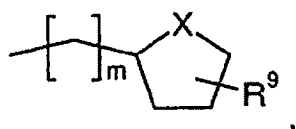
где

R^1 обозначает атом водорода,

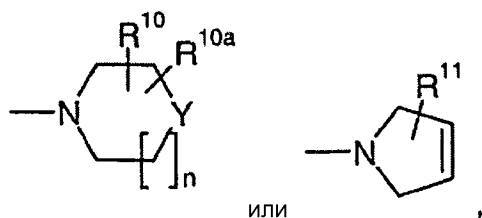
R^2 обозначает атом водорода или C1-20-алкил,

R^3 обозначает атом водорода, C1-20-алкил, C4-8-циклоалкил, C5-8-циклоалкенил, арил, ароматический или неароматический гетероцикл, C1-20-алкокси или группу формулы $W-R^8$,

R^{3a} обозначает атом водорода, C1-20-алкил или группу формулы:



или NR^3R^{3a} представляет собой группу формулы



R^4 обозначает атом водорода,

R^5 обозначает атом водорода; нитро; атом галогена; C1-20-алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена; или C1-20-алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,

R^7 обозначает атом водорода, C1-20-алкил или атом галогена,
 W обозначает C1-12-алкилен, $-NH-$ или $-NHC(=O)-$,
 X обозначает O, S или NH,
 Y обозначает O, S, $-CR^{12}R^{13}-$, $-NR^{14}-$ или $-C(=O)-$,
 R^8 обозначает арил или гетероцикл,
 R^9 , R^{10} , R^{10a} и R^{11} независимо выбраны из атома водорода, C1-4-алкила, атома галогена, гидроксид или метоксикарбонил,
или R^{10} и R^{10a} вместе образуют C3-6-алкилен,
 R^{12} обозначает атом водорода, C1-4-алкил, атом галогена или гидроксид,
 R^{13} обозначает атом водорода,
или $CR^{12}R^{13}$ обозначает диоксоланил,
 R^{14} обозначает арил, гетероцикл или группу формулы $-V-R^{15}$,
 V обозначает C1-12-алкилен,
 R^{15} обозначает арил или гетероцикл,
 m равно от 1 до 4,
 n равно 0 или 1,
и, по меньшей мере, один из R^5 , R^6 и R^7 отличен от атома водорода, если R^2 обозначает атом водорода, R^3 обозначает H или 2,6-диизопропилфенил, и R^{3a} обозначает H.

Используемый здесь термин "алкил" определяют как группу, включающую насыщенные, моновалентные углеводородные радикалы, имеющие линейные, разветвленные или циклические фрагменты или их комбинации и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода и более предпочтительно 1-4 атомов углерода для нециклического алкила и 3-8 атомов углерода для циклоалкила. Аллильные фрагменты могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксид, алкокси, алкоксикарбонил, сложного эфира или алкиламино. Предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изопропил, трифторметил, н-бутил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил и 3-(диметиламино)пропил.

Используемый здесь термин "циклоалкил" касается моновалентной группы из 3-18 атомов углерода, предпочтительно

4-8 атомов углерода, производной насыщенного циклического или полициклического углеводорода, которая может быть замещена любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой является циклогептил.

Используемый здесь термин "алкилен" представляет дивалентную алкильную группу, имеющую линейные или разветвленные фрагменты, содержащие 1-12 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода, и необязательно замещенную любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительными алкиленовыми группами являются метилен, этилен, гидроксипропилен, триметилен или пропилен.

Используемый здесь термин "циклоалкенил" определяют как циклический ненасыщенный углеводородный радикал, имеющий, по меньшей мере, одну двойную связь, содержащий 4-20 атомов углерода, предпочтительно 5-8 атомов углерода, и необязательно замещенный любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкенильной группой является 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил.

Используемый здесь термин "арил" определяют как группу, включающую органический радикал, получаемый из ароматического углеводорода, содержащего 1-3 циклов и содержащего 6-30 атомов углерода, удалением одного атома водорода, например, фенил и нафтил, каждый из которых необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, нитро, C1-6-алкила, C1-6-алкокси, C1-6-алкилсульфонила, трифторметилтио или пиридинилалкила. Арильные радикалы предпочтительно представляют собой фенильные радикалы. Предпочтительными арильными группами являются фенил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 4-гидроксифенил, 4-гидрокси-3-метоксифенил, 3-(2-пиридин-2-

илэтил) фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, 4-метилсульфонилфенил, 2-нитрофенил, 2-хлор-6-фторфенил, 2-[(трифторметил) тиио] фенил, 2-хлорфенил или 4-бромфенил.

Используемый здесь термин "галоген" включает атом Cl, Br, F, I.

Используемый здесь термин "нитро" обозначает группу формулы $-\text{NO}_2$.

Используемый здесь термин "гидрокси" обозначает группу формулы $-\text{OH}$.

Используемый здесь термин "алкокси" обозначает группу формулы $-\text{OR}^b$, где R^b обозначает алкильную группу, которая определена выше.

Используемый здесь термин "сложный эфир" обозначает группу формулы $-\text{COOR}^c$, где R^c обозначает алкильную группу или арильную группу, которая определена выше.

Используемый здесь термин "алкоксикарбонил" обозначает группу формулы $-\text{COOR}^d$, где R^d обозначает алкильную группу, которая определена выше.

Используемый здесь термин "амино" обозначает группу формулы $-\text{NH}_2$.

Используемый здесь термин "алкиламино" обозначает группу формулы $-\text{NHR}^e$ или $-\text{NR}^e\text{R}^f$, где R^e и R^f обозначают алкильные группы, которые определены выше.

Используемый здесь термин "алкилсульфонил" определяют как типичную группу формулы $-\text{SO}_2\text{-R}^g$, где R^g обозначает C1-4-алкил.

Используемый здесь термин "гетероцикл" определяют как группу, включающую ароматический или неароматический циклоалкил или циклоалкенильный фрагмент, который определен выше, имеющий, по меньшей мере, один атом O, S и/или N, прерывающий карбоциклическую кольцевую структуру, и необязательно один из углеродов карбоциклической кольцевой структуры может быть замещен карбонилем.

Неограничительными примерами ароматических гетероциклов являются пиразолил, фурил, имидазолил, триазолил, оксазолил, пиридинил, пирролил, тиенил, изотиазолил, бензимидазолил, тетразолил, изооксазолил, оксазолил, тиазолил, 1,2,4-

тиадиазолил, оксадиазол, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, изоиндолил, триазолопиридинил, имидазолопиридинил, пирролопиримидинил, пиразолопиримидинил, хиназолинил, хинолизинил, нафтиридинил, хинолил, изохинолил, изобензофуранил, бензотиенил, индолил, индолизинил, пуринил, карбазолил, тиено (2,3-*b*) фуранил, тиантренил, бензотиазолил, бензоксазолил, циннолинил, хиноксалинил, фенотиазинил, изохроманил и ксантенил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксид, тиола, амино, нитро, циано, азидо, C1-6-алкокси, C1-6-алкилтио, C1-6-алкила, C1-6-галогеналкила, формула или сложного эфира. Более предпочтительными ароматическими гетероциклами являются пиразолил, фурил, имидазолил, триазолил, оксазолил и пиридинил.

Неограничительными примерами неароматических гетероциклов являются тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тиазолидинил, индолинил, тетрагидробензозоцинил, дигидроизохроменил, тетрагидропиранил, оксооктагидрохинолинил, диоксоланил, 1-оксаспиро (4.5) дец-2-ил, пирролидинил, 2-оксопирролидинил, 8-тиабицикло [3.2.1] циклооктанил, 1,4-дитиепанил, тетрагидро-2Н-тиопиранил, азепанил и азоканил, необязательно замещенный 1-5 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, гидроксид, тиола, амино, нитро, циано, азидо, C1-6-алкокси, C1-6-алкилтио, C1-6-алкила, C1-6-галогеналкила, формула или сложного эфира. Более предпочтительными неароматическими гетероциклами являются тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперидил, пиперазинил, имидазолидинил, морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинил, тиазолидинил, индолинил, тетрагидро-1-бензозоцин-1 (2Н) -ил, 3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-ил, тетрагидропиранил, оксооктагидрохинолинил и диоксоланил. Термин "гетероцикл" также включает бициклические, трициклические и тетрациклические, спирогруппы, в которых любой из указанных выше гетероциклических циклов конденсирован с одним или двумя циклами, независимо выбранными из арильного цикла, циклоалкильного кольца, циклоалкенильного кольца или

другого моноциклического гетероциклического кольца, или где моноциклическая гетероциклическая группа присоединена мостиковой алкиленовой группой, например, хинуклидинил, 7-азабицикло(2.2.1)гептанил, 7-оксабицикло(2.2.1)гептанил и 8-азабицикло(3.2.1)октанил.

Используемый здесь термин "пиридинилалкил" представляет группу формулы $-R^h$ -пиридинил, в которой R^h обозначает C1-4-алкилен.

Используемый здесь термин "азидо" представляет группу формулы $-N_3$.

Используемый здесь термин "циано" представляет группу формулы $-CN$.

R^2 обычно обозначает атом водорода или C1-4-алкил.

Предпочтительным R^2 является атом водорода, метил или этил. Более предпочтительно, если R^2 обозначает атом водорода или метил.

R^3 обычно обозначает атом водорода; C1-6-алкил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, алкокси, алкоксикарбонила или алкиламино; C5-7-циклоалкил; (гидроксиметил) циклогексенил; фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из атома галогена, C1-4-алкила, гидроксигруппы, метокси, нитро, метилсульфонила, трифторметилтио или пиридинилалкила; пиридинил, незамещенный или замещенный метокси; триазилил; C1-4-алкокси или группу формулы $-W-R^8$, где:

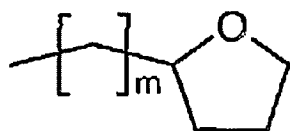
W обычно обозначает C1-4-алкилен, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидроксигруппы, C1-4-алкилом или алкокси; $-NH-$ или $-NHC(=O)-$; и

R^8 обозначает фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из атома галогена, C1-4-алкила, гидроксигруппы, метокси, нитро, метилсульфонила или трифторметилтио; фурил, незамещенный или замещенный метилом; пирозолил; пиридинил; морфолинил; тетрагидробензозинил; пиперидинил, незамещенный или замещенный метилом; дигидроизохроменил или дигидроимидазолил.

Предпочтительным R^3 является атом водорода, н-бутил,

циклогептил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил, 3-(диметиламино)пропил, 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил, 3-гидроксифенил, 3-фторфенил, 3-(2-пиридин-2-илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, бензил, 4-гидрокси-3-метоксибензил, 4-метилсульфонилбензил, 2-нитробензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2-[(трифторметил)тио]бензил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-(3,4-диметоксифенил)этил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, (4-бромфенил)амино, пиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 4H-1,2,4-триазол-3-ил, пиридин-4-илметил, (5-метил-2-фурил)метил, 3-(1H-пиразол-1-ил)пропил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-((3,4,5,6-тетрагидро-1-бензазацин-1(2H)-ил)пропил, 2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил, 3,4-дигидро-1H-изохромен-1-илметил, метокси, (4-пиридинилкарбонил)амино или 4,5-дигидро-1H-имидазол-2-иламино. Более предпочтительным R³ является атом водорода.

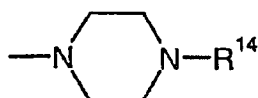
R^a обычно обозначает атом водорода, C1-4-алкил или группу формулы



где m равно от 1 до 4.

Предпочтительным R^{3a} является атом водорода, метил или тетрагидрофуран-2-илметил. Более предпочтительным R^{3a} является атом водорода.

В другом варианте NR³R^{3a} представляет собой пиперидинил, незамещенный или замещенный гидрокси; тиоморфолинил; тиазолидинил, незамещенный или замещенный C1-4-алкоксикарбонил; 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил; 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил; 4-оксооктагидро-1(2H)-хинолинил; или группу формулы



где R¹⁴ обозначает пиридинил; фенил, незамещенный или

замещенный атомом галогена, гидроксигруппа, C1-4-алкилом; или группу формулы $-V-R^{15}$, где V обозначает незамещенный C1-4-алкилен и R^{15} обозначает фенил или морфолинил.

В предпочтительном варианте NR^3R^{3a} представляет собой 4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил, 4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил, 4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил, 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил, 3-гидроксипиперидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил, 4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-3-ил, 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил или 4-оксооктагидро-1(2H)-хинолинил.

Обычно R^5 обозначает атом водорода, нитро, атом галогена, C1-4-алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, или C1-4-алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена.

Предпочтительным R^5 является атом водорода, метил, этил, трифторметил, трифторметокси, н-пропил, изопропил, нитро или атом галогена. Более предпочтительным R^5 является атом галогена или трифторметил.

R^6 обычно обозначает атом водорода, C1-6-алкил или атом галогена.

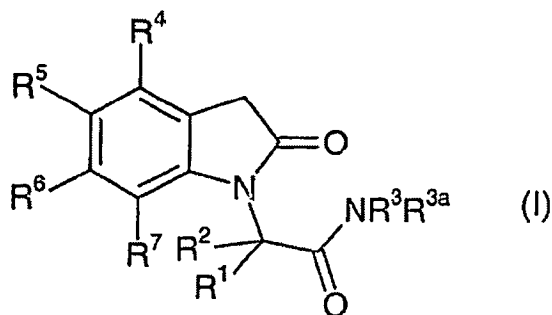
Предпочтительным R^6 является атом водорода, метил или Cl. Более предпочтительным R^6 является атом водорода.

R^7 обычно обозначает атом водорода, метил или атом галогена.

Предпочтительным R^7 является атом водорода, метил, Br, F или Cl. Более предпочтительным R^7 является атом водорода, Br или F.

Особо предпочтительны комбинации одного или более соединений из этих предпочтительных групп.

В предпочтительном варианте соединение представляет собой соединение, имеющее формулу I или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомерные формы,

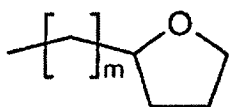


где R^1 обозначает атом водорода,

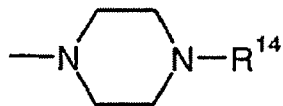
R^2 обозначает атом водорода или C1-4-алкил,

R^3 обозначает атом водорода; C1-6-алкил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из атома галогена, гидроксигруппы, алкокси, алкоксикарбонил или алкиламино; C5-7-циклоалкил; (гидроксиметил)циклогексенил; фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из атома галогена, C1-4-алкила, гидроксигруппы, метокси, нитро, метилсульфонил, трифторметилтио или пиридинилалкила; пиридинил, незамещенный или замещенный метокси; триазолил; C1-4-алкокси или группу формулы $-W-R^8$,

R^{3a} обозначает атом водорода, C1-4-алкил или группу формулы



или NR^3R^{3a} представляет собой пиперидинил, незамещенный или замещенный гидроксигруппой; тиоморфолинил; тиазолидинил, незамещенный или замещенный C1-4-алкоксикарбонил; 2,5-дигидро-1H-пиррол-1-ил; 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил; 4-оксооктагидро-1(2H)-хинолинил, или группу формулы



R^4 обозначает атом водорода,

R^5 обозначает атом водорода; нитро; атом галогена; C1-4-алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена; или C1-4-алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, C1-6-аллил или атом галогена,

R^7 обозначает атом водорода, метил или атом галогена,

W обозначает C1-4-алкилен, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидроксигруппой, C1-4-алкилом или алкоксигруппой; -NH-, или -NHC(=O)-,

R⁸ обозначает фенил, незамещенный или замещенный 1-5 заместителями, выбранными из атома галогена, C1-4-алкила, гидроксигруппы, метоксигруппы, нитрогруппы, метилсульфонил- или трифторметилтио-; фурил, незамещенный или замещенный метилом; пирозолил; пиридинил; морфолинил; тетрагидробензазоцинил; пиперидинил, незамещенный или замещенный метилом; дигидроизохроменил или дигидроимидазолил,

R¹⁴ обозначает пиридинил; фенил, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидроксигруппой, C1-4-алкилом; или группу формулы -V-R¹⁵,

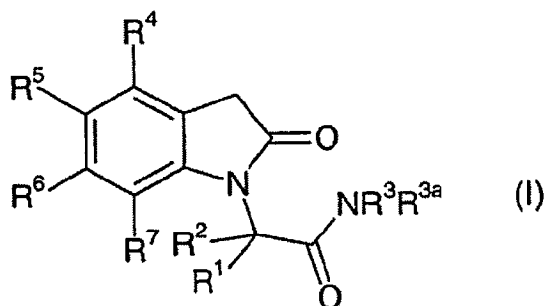
V обозначает незамещенный C1-4-алкилен,

R¹⁵ обозначает фенил или морфолинил,

m равно от 1 до 4,

и, по меньшей мере, один из R⁵, R⁶ и R⁷ отличен от атома водорода, если R² обозначает атом водорода, R³ обозначает H или 2,6-диизопропилфенил и R^{3a} обозначает H.

В более предпочтительном варианте соединение представляет собой соединение, имеющее формулу I или его фармацевтически приемлемую соль или стереоизомерные формы



где R¹ обозначает атом водорода,

R² обозначает атом водорода, метил или этил,

R³ обозначает атом водорода, н-бутил, циклогептил, 2-фторэтил, 3-гидроксипропил, 3-гидрокси-2,2-диметилпропил, 1-(гидроксиметил)пропил, 3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил, 3-этоксипропил, 2-этокси-2-оксоэтил, 3-(диметиламино)пропил, 6-(гидроксиметил)циклогекс-3-ен-1-ил, 3-гидроксифенил, 3-

фторфенил, 3-(2-пиридин-2-илэтил)фенил, 3,4-диметилфенил, 4-трет-бутилфенил, бензил, 4-гидрокси-3-метоксибензил, 4-метилсульфонилбензил, 2-нитробензил, 2-хлор-6-фторбензил, 2-[(трифторметил) тио] бензил, 2-гидрокси-2-фенилэтил, 2-(3,4-диметоксифенил)этил, 2-(2-хлорфенил)этил, 2-(4-метилфенил)этил, (4-бромфенил)амино, пиридин-3-ил, 6-метоксипиридин-3-ил, 4Н-1,2,4-триазол-3-ил, пиридин-4-илметил, (5-метил-2-фурил)метил, 3-(1Н-пиразол-1-ил)пропил, 2-морфолин-4-илэтил, 2-((3,4,5,6-тетрагидро-1-бензасоцин-1(2Н)-ил)пропил, 2-(2-метилпиперидин-1-ил)этил, 3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-илметил, метокси, (4-пиридинилкарбонил)амино или 4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-иламино,

R^{3a} обозначает атом водорода, метил или тетрагидрофуран-2-илметил,

или NR^3R^{3a} представляет собой 4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил, 4-(3-метилфенил)пиперазин-1-ил, 4-(4-гидроксифенил)пиперазин-1-ил, 4-(2-фенилэтил)пиперазин-1-ил, 4-(2-морфолин-4-илэтил)пиперазин-1-ил, 3-гидроксипиперидин-1-ил, тиоморфолин-4-ил, 4-метоксикарбонил-1,3-тиазолидин-3-ил, 2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил, 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил или 4-оксооктагидро-1(2Н)-хинолинил,

R^4 обозначает атом водорода,

R^5 обозначает атом водорода, метил, этил, трифторметил, трифторметокси, н-пропил, изопропил, нитро или атом галогена,

R^6 обозначает атом водорода, метил или Cl,

R^7 обозначает атом водорода, метил, Br, F или Cl,

и, по меньшей мере, один из R^5 , R^6 и R^7 отличен от атома водорода, если R^2 обозначает атом водорода, R^3 обозначает H или 2,6-диизопропилфенил и R^{3a} обозначает H.

Более предпочтительно, если R^2 обозначает атом водорода или метил, R^3 обозначает атом водорода, R^{3a} обозначает атом водорода, R^5 обозначает галоген или трифторметил, R^6 обозначает атом водорода и R^7 обозначает атом водорода, Br или F.

Во всех упоминаемых выше областях, если R^2 обозначает C1-20-алкил, то атом углерода, к которому присоединен R^2 , предпочтительно имеет «S»-конфигурацию.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и

композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

2-(5-йод-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5,7-дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-нитро-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; (2R)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; 2-[2-оксо-5-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил] ацетамид; 2-(5-изопропил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-этил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5,7-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(2-оксо-5-пропил-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-[2-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил] ацетамид; 2-(5,6-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(7-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(6-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) бутанамид; (+)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) бутанамид; (-)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) бутанамид; 2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; (+)-2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; (-)-2-(5-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; 2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; (-)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; (+)-2-(5-бром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; 2-(5-хлор-7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-гидроксифенил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-фторфенил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[3-(2-пиридин-2-илэтил) фенилацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[6-(гидроксиметил) циклогекс-3-ен-1-ил] ацетамид; 5-хлор-1-[2-оксо-2-(4-пиридин-2-илпиперазин-1-ил) этил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он;

5-хлор-1-{2-[4-(3-метилфенил) пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(4-гидрокси-3-метоксибензил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(пиридин-4-илметил)-N-(тетрагидрофуран-2-илметил) ацетамид; 5-хлор-1-[2-(3-гидроксипиперидин-1-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N'-изоникотиноилацетогидразид; 5-хлор-1-(2-оксо-2-тиоморфолин-4-илэтил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[4-(метилсульфонил)-бензил] ацетамид; 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетил] октагидрохинолин-4(1Н)-он; N'-(4-бромфенил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетогидразид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(6-метоксипиридин-3-ил) ацетамид; N-бутил-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-гидроксипропил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[3-(диметиламино)-пропил] ацетамид; 5-хлор-1-{2-оксо-2-[4-(2-фенилэтил) пиперазин-1-ил] этил}-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; этил {[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетил] амино} ацетат; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-этоксипропил)-ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(2-фторэтил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-метокси-N-метилацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3,4-диметилфенил) ацетамид; N-(4-трет-бутилфенил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-[1-(гидроксиметил) пропил] ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(2-гидрокси-2-фенилэтил) ацетамид; 5-хлор-1-{2-[4-(4-гидроксифенил) пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил)-N-(пиридин-4-

илметил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) - N-[(5-метил-2-фурил) метил] ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-[3-(1Н-пиразол-1-ил) пропил] ацетамид; метил 3-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетил]-1,3-тиазолидине-4-карбоксилат; 5-хлор-1-[2-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N'-(4,5-дигидро-1Н-имидазол-2-ил) ацетогидразид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-[2-(3,4-диметоксифенил) этил] ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-[2-(2-хлорфенил) этилацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-[2-(4-метилфенил) этил] ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-(2-морфолин-4-илэтил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-[2-(3,4,5,6-тетрагидро-1-бензазоцин-1(2Н) -ил) пропил] ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-[2-(2-метилпиперидин-1-ил) этил] ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-(2-нитробензил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-(3,4-дигидро-1Н-изохромен-1-илметил) ацетамид; N-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; N-бензил-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-метилацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-{2-[(трифторметил) -тио] бензил} ацетамид; 5-хлор-1-[2-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]дец-8-ил)-2-оксоэтил]-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-циклогептилацетамид; 5-хлор-1-{2-[4-(2-морфолин-4-илэтил) пиперазин-1-ил]-2-оксоэтил}-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он и 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) -N-пиридин-3-илацетамид.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

2-(5-йод-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; 2-(5,7-дибром-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) ацетамид; (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) пропанамид; 2-[2-оксо-5-(трифторметил)-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил] ацетамид и 2-(5-хлор-

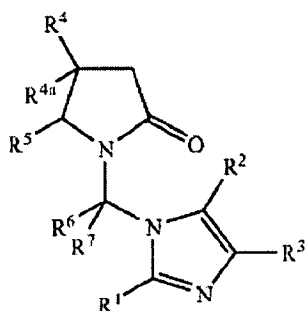
7-фтор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил) ацетамид.

В другом варианте соединения, пригодные для способов и композиций по данному изобретению, выбраны из группы, включающей: 2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил) ацетамид и (2S)-2-(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1H-индол-1-ил) пропанамид.

iv) Патент США № 7244747:

соединение, имеющее формулу I или его фармацевтически приемлемая соль

(I)

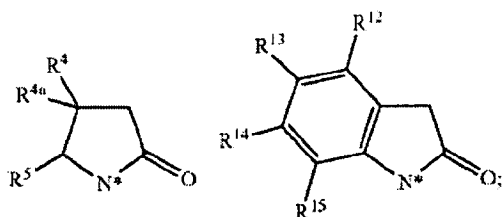


где R¹ обозначает атом водорода, C₁₋₂₀ алкил, C₃₋₈ циклоалкил, атом галогена, гидроксигруппа, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, амино, гуанидин, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, арил или гетероцикл;

R² обозначает атом водорода, C₁₋₂₀ алкил, алкокси, амино, атом галогена, гидроксигруппа, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат или арил;

R³ обозначает атом водорода, C₁₋₂₀ алкил, алкокси, амино, атом галогена, гидроксигруппа, сложный эфир, амидо, нитро, циано, карбамат или арил;

или R² и R³ могут образовывать вместе с имидазольным циклом следующий 1H-бензимидазольный цикл



R⁴ обозначает атом водорода, C₁₋₂₀ алкил, C₂₋₁₂ алкенил, C₂₋₁₂ алкинил, арил, азидо, алкоксикарбониламино, арилсульфонилокси

или гетероцикл;

R^{4a} обозначает атом водорода или C_{1-20} алкил;

или R^4 и R^{4a} могут образовывать вместе C_{3-8} циклоалкил;

R^5 обозначает атом водорода;

или R^4 , R^{4a} и R^5 могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом следующий цикл - 1,3-дигидро-2Н-индол-2-он;

R^6 обозначает атом водорода или C_{1-20} алкил;

R^7 обозначает атом водорода;

или R^6 и R^7 связаны вместе, образуя C_{3-6} циклоалкил;

R^8 обозначает атом водорода, атом галогена, нитро, циано, C_{1-20} алкил или алкокси;

R^9 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, атом галогена, гидроксигруппа, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, амино, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

R^{10} обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, атом галогена, гидроксигруппа, алкокси, арилокси, сложный эфир, амидо, циано, нитро, амино, аминопроизводное, алкилтио, арилтио, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил или арилсульфинил;

R^{11} обозначает атом водорода, атом галогена, нитро, циано, C_{1-20} алкил или алкокси;

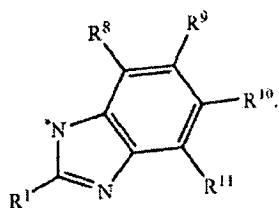
R^{12} обозначает атом водорода или атом галогена;

R^{13} обозначает атом водорода, нитро, атом галогена, гетероцикл, амино, арил, C_{1-20} алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, или алкокси, незамещенный или замещенный атомом галогена;

R^{14} обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил или атом галогена;

R^{15} обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил или атом галогена;

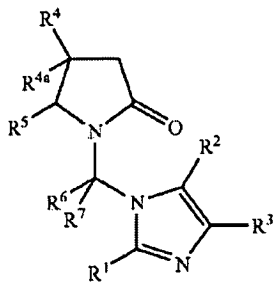
при условии, что R^4 отличен от атома водорода, если обозначает группу формулы



Звездочка * указывает точку присоединения заместителей.

В предпочтительном варианте соединения представляют собой соединения, имеющие формулу I, их таутомеры, геометрические изомеры (включая цис и транс, Z и E изомеры), энантиомеры, диастереомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли

(I)

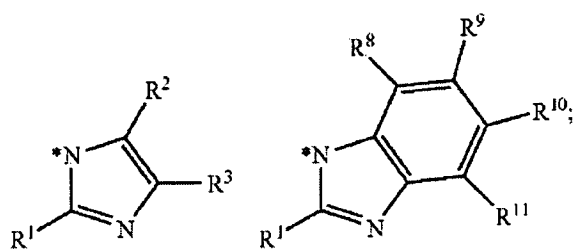


где R^1 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, C_{3-8} циклоалкил, атом галогена, гидроксиль, сложный эфир, амидо, циано, нитро, амино, гуанидин, алкилтио, алкилсульфонил, алкилсульфинил, арил или гетероцикл;

R^2 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, атом галогена, циано, сложный эфир, карбамат или амидо;

R^3 обозначает атом водорода, циано, C_{1-20} алкил, атом галогена или сложный эфир;

или R^2 и R^3 могут образовывать вместе с имидазольным циклом следующий 1H-бензимидазольный цикл

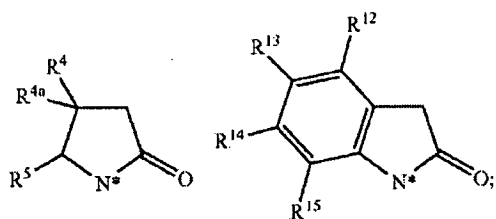


R^4 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, C_{2-12} алкенил или арил;

R^{4a} обозначает атом водорода;

R^5 обозначает атом водорода;

или R^4 , R^{4a} и R^5 могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом следующий цикл 1,3-дигидро-2H-индол-2-он



R^6 обозначает атом водорода или C_{1-20} алкил;

R^7 обозначает атом водорода; или R^6 и R^7 связаны вместе, образуя C_{3-6} циклоалкил;

R^8 обозначает атом водорода;

R^9 обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, атом галогена или алкокси;

R^{10} обозначает атом водорода, C_{1-20} алкил, атом галогена или циано;

R^{11} обозначает атом водорода;

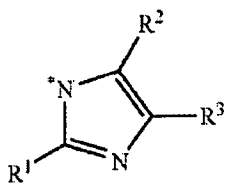
R^{12} обозначает атом водорода или атом галогена;

R^{13} обозначает атом водорода, атом галогена, гетероцикл или C_{1-20} алкил;

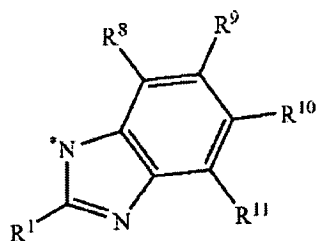
R^{14} обозначает атом водорода;

R^{15} обозначает атом водорода;

при условии, что R^4 отличен от атома водорода, если



представляет группу формулы



Используемый здесь термин "алкил" представляет насыщенные, моновалентные углеводородные радикалы, имеющие линейные (неразветвленные), разветвленные или циклические цепи или их комбинации и содержащие 1-20 атомов углерода, предпочтительно

1-10 атомов углерода, более предпочтительные алкильные группы имеют 1-3 атома углерода. Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей атом галогена, гидроксигруппу, цианогруппу, азидогруппу, арилокси, алкокси, алкилтио, алканоиламино, арилкарбониламино, аминокарбонил, метиламинокарбонил, диметиламинокарбонил или арил. В настоящем случае алкильными группами обычно являются метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 1-этилпропил, н-гептил, 2,4,4-триметилпентил, н-децил, хлорметил, трифторметил, 2-бром-2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил, (4-хлорфеноксигруппа)метил, бензил, 2-фенилэтил или 2-(метилтио)этил. Предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, 1-этилпропил, 2,4,4-триметилпентил, хлорметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, гидроксиметил, цианометил, азидометил, (ацетиламино)метил, (пропиониламино)метил, (бензоиламино)метил или 2-(метилтио)этил. Более предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, азидометил или трифторметил. Наиболее предпочтительными алкильными группами являются метил или н-пропил.

Используемый здесь термин "циклоалкил" представляет моновалентную группу из 3-8 атомов углерода, обычно 3-6 атомов углерода, производную насыщенного циклического углеводорода, которая может быть замещенной любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительными циклоалкильными группами являются циклопропил и циклогексил.

Используемый здесь термин "алкенил" представляет линейные, разветвленные или циклические ненасыщенные углеводородные радикалы или их комбинации, имеющие, по меньшей мере, одну двойную связь углерод-углерод и содержащие 2-12 атомов углерода, обычно предпочтительно 2-4 атома углерода.

Алкенильные группы обязательно замещены любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Обычно алкенильная группа представляет собой этенил (винил), обязательно замещенный 1-3 атомами галогенов. Предпочтительной алкенильной группой в настоящем случае является 2,2-дифторвинил.

Используемый здесь термин "алкинил" представляет линейные, разветвленные или циклические углеводородные радикалы или их комбинации, содержащие, по меньшей мере, одну тройную связь углерод-углерод, содержащие 2-12 атомов углерода, предпочтительно 2-6 атомов углерода, и обязательно замещенные любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительной алкинильной группой является галогеналкинильная группа (галоалкинильная группа).

Группы, определенные префиксами, такими как "втор", "изо", "трет" и подобные (например, "изопропил", "втор-бутил"), представляют собой разветвленные производные.

Используемый здесь термин "арил" определяют как фенил, обязательно замещенный 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, циано, алкокси, алкилтио, C_{1-3} алкила или азидо, предпочтительно из атома галогена или азидо. В настоящем случае арильные группы обычно представляют собой фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил, 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил. Предпочтительными арильными группами являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 2,3,4-трифторфенил, 2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительными арильными группами являются фенил, 3-хлорфенил, 3-фторфенил, 3,5-дифторфенил, 2,3,4-трифторфенил,

2,4,5-трифторфенил, 2,3,5-трифторфенил, 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Используемый здесь термин "гетероцикл" определяют как группу, включающую ароматический или неароматический циклоалкильный фрагмент, который определен выше, имеющий, по меньшей мере, один атом O, S и/или N, прерывающий карбоциклическую кольцевую структуру. Гетероциклические кольцевые фрагменты могут быть необязательно замещены алкильными группами или атомами галогена, и необязательно один из углеродов карбоциклической кольцевой структуры может быть замещен карбонилем. Обычно гетероциклы представляют собой 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-тетрагидрофуранил, 1Н-пиррол-2-ил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиразол-2-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 4-хлор-1-метил-1Н-пиразол-3-ил, 5-хлор-1,3-диметил-1Н-пиразол-4-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 3,5-диметил-4-изотиазил, 1Н-имидазол-2-ил, 1-метил-1Н-имидазол-2-ил, 4-метил-1Н-имидазол-5-ил или 2-метил-1,3-тиазол-4-ил. Предпочтительными гетероциклами являются 1Н-имидазол-2-ил, 1,2,3-тиадиазол-4-ил, 1Н-пиразол-3-ил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 1-метил-1Н-пиррол-2-ил, 1Н-пиррол-2-ил.

Используемый здесь термин "галоген" включает атом хлора, брома, фтора, йода. Обычно галогены представляют собой хлор, бром и фтор. Предпочтительными галогенами являются фтор, бром и хлор.

Используемый здесь термин "гидроксигруппа" представляет группу формулы -ОН.

Используемый здесь термин "алкокси" представляет группу формулы -OR^a, где R^a обозначает алкильную группу, которая определена выше. Предпочтительной алкоксигруппой является метокси.

Используемый здесь термин "арилокси" представляет группу формулы -OR^b, где R^b обозначает арильную группу, которая определена выше. Предпочтительной арилоксигруппой является феноксигруппа.

Используемый здесь термин "сложный эфир" представляет

группу формулы $-\text{COOR}^c$, где R^c обозначает алкильную группу или арильную группу, которая определена выше. Предпочтительной сложноэфирной группой является метоксикарбонил.

Используемый здесь термин "амидо" представляет группу формулы $-\text{CONH}_2$.

Используемый здесь термин "амино" представляет группу формулы $-\text{NH}_2$.

Используемый здесь термин "аминопроизводное" представляет алкиламино- или ариламиногруппу, где термины "алкил" и "арил" определены также, как определено выше.

Используемый здесь термин "циано" представляет группу формулы $-\text{CN}$.

Используемый здесь термин "нитро" представляет группу формулы $-\text{NO}_2$.

Используемый здесь термин "азидо" представляет группу формулы $-\text{N}_3$.

Используемый здесь термин "гуанидин" представляет группу формулы $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

Используемый здесь термин "алкилтио" представляет группу формулы $-\text{SR}^d$, где R^d обозначает алкильную группу, которая определена выше. Предпочтительной алкилтиогруппой является метилтио.

Используемый здесь термин "алкилсульфонил" представляет группу формулы $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^e$, где R^e обозначает алкильную группу, которая определена выше. Предпочтительной алкилсульфонильной группой является метилсульфонил.

Используемый здесь термин "алкилсульфинил" представляет группу формулы $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^f$, где R^f обозначает алкильную группу, которая определена выше. Предпочтительной алкилсульфинильной группой является метилсульфинил.

Используемый здесь термин "арилтио" представляет группу формулы $-\text{SR}^g$, где R^g обозначает арильную группу, которая определена выше.

Используемый здесь термин "арилсульфонил" представляет группу формулы $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^h$, где R^h обозначает арильную группу, которая определена выше.

Используемый здесь термин "арилсульфинил" представляет группу формулы $-S(=O)R^i$, где R^i обозначает арильную группу, которая определена выше.

Используемый здесь термин "карбамат" представляет группу формулы $-N(H)C(O)OR^j$, где R^j обозначает алкил или арил, которые определены выше. Обычно карбаматные группы представляют собой (пропоксикарбонил)амино или (бензилоксикарбонил)амино. Предпочтительной карбаматной группой является (бензилоксикарбонил)амино.

Используемый здесь термин "алканоиламино" представляет группу формулы $-NHC(=O)R^k$, где R^k обозначает алкильную группу, которая определена выше.

Используемый здесь термин "(арилкарбонил)амино" представляет группу формулы $-NHC(=O)R^m$, где R^m обозначает арильную группу, которая определена выше. Предпочтительной (арилкарбонил)аминогруппой является бензоиламино.

Обычно R^1 обозначает атом водорода; C_{1-10} алкил, незамещенный или замещенный атомом галогена, гидроксигруппой, цианогруппой, метилтио, фенилом или 4-хлорфенокси; гидроксигруппой; C_{3-6} циклоалкил; атом галогена; сложный эфир; амидо; нитро; циано; амино; фенил; алкилтио; алкилсульфонил; алкилсульфинил; гетероцикл, незамещенный или замещенный алкильными группами; или гуанидин. Предпочтительным R^1 является атом водорода; метил; этил; изопропил; н-пропил; циклопропил; н-бутил; изобутил; трет-бутил; 1-этилпропил; 2,4,4-триметилпентил; гидроксиметил; хлорметил; трифторметил; 2,2,2-трифторэтил; цианометил; 2-(метилтио)этил; атом хлора; атом брома; нитро; циано; амино; аминокарбонил; метоксикарбонил; метилтио; метилсульфинил; метилсульфонил; фенил; 2-фурил; 3-фурил; 1Н-пиррол-2-ил; 1-метил-1Н-пиррол-2-ил; 2-тиенил; 1Н-пиразол-3-ил; 1,2,3-тиадиазол-4-ил или 1Н-имидазол-2-ил. Более предпочтительным R^1 является атом водорода; метил; этил; изопропил; н-пропил; н-бутил; метилтио; нитро; циано; амино; атом хлора или 1Н-пиррол-2-ил. Наиболее предпочтительным R^1 является атом водорода; метил; метилтио; нитро; циано; амино или атом хлора.

Обычно R^2 обозначает атом водорода; C_{1-4} алкил, незамещенный

или замещенный гидроксигруппой, алканоиламино или бензоиламино; атом галогена; сложный эфир; циано; алкил карбамат; [(N-метокси-N-метил)амино]карбонил. Предпочтительным R^2 является атом водорода; метил; гидроксиметил; (ацетиламино)метил; (пропиониламино)метил; (бензоиламино)метил; [(бензилокси)карбонил]амино; атом хлора или циано. Более предпочтительным R^2 представляет собой атом водорода; атом хлора или циано.

Обычно R^3 обозначает атом водорода; C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный гидроксигруппой; атом галогена; сложный эфир или циано. Предпочтительным R^3 является атом водорода; гидроксиметил; атом хлора; циано. Более предпочтительным R^3 является атом водорода или циано. Наиболее предпочтительным R^3 является атом водорода.

Обычно R^4 обозначает атом водорода; C_{1-4} алкил, незамещенный или замещенный атомами галогенов; C_{2-4} алкенил, замещенный атомами галогенов или фенильной группой, незамещенной или замещенной азидо и/или атомами галогенов. Предпочтительным R^4 является атом водорода; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил; 3-азидо-2,4-дифторфенил или 3-азидо-2,4,6-трифторфенил. Более предпочтительным R^4 является атом водорода; н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 4-хлорфенил; 4-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 3,4-дифторфенил; 3-хлор-4-фторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил. Наиболее предпочтительным R^4 является н-пропил; 2,2-дифторвинил; фенил; 3-хлорфенил; 3-фторфенил; 3,5-дифторфенил; 2,3,4-трифторфенил; 2,4,5-трифторфенил; 2,3,5-трифторфенил; 3,4,5-трифторфенил или 3-азидо-2,4-дифторфенил.

Обычно R^{4a} обозначает атом водорода.

Обычно R^5 обозначает атом водорода.

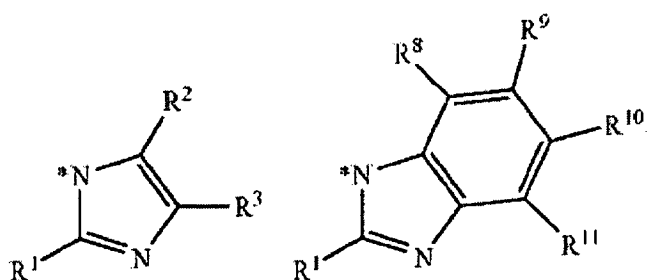
Обычно R^6 обозначает атом водорода или C_{1-10} алкил, незамещенный или замещенный гидроксигруппой или азидо. Предпочтительным R^6 является атом водорода или азидометил. Более

предпочтительным R^6 является атом водорода.

Обычно R^7 обозначает атом водорода.

В других предпочтительных вариантах R^6 и R^7 связаны, образуя циклопропил.

В других предпочтительных вариантах R^2 и R^3 могут образовывать вместе с имидазольным циклом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



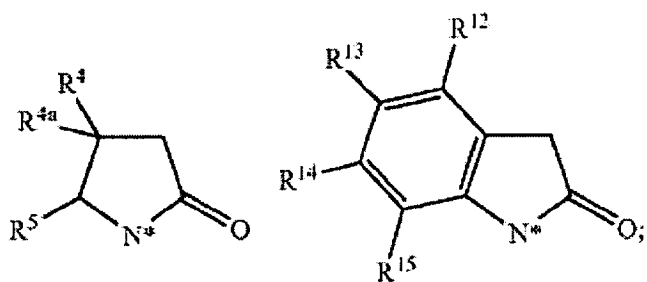
Обычно R^8 обозначает атом водорода.

Обычно R^9 обозначает атом водорода; атом галогена; C_{1-3} алкил или алкокси. Предпочтительным R^9 является атом водорода; метил; атом хлора или метокси. Более предпочтительным R^9 является атом водорода.

Обычно R^{10} обозначает атом водорода; атом галогена; циано; C_{1-3} алкил, незамещенный или замещенный атомами галогенов; или алкокси. Предпочтительным R^{10} является метил; атом водорода; трифторметил; фтор; циано или метокси. Более предпочтительным R^{10} является атом водорода; трифторметил; фтор или циано.

Обычно R^{11} обозначает атом водорода.

В других предпочтительных вариантах R^4 , R^{4a} и R^5 могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом следующий цикл 1,3-дигидро-2Н-индол-2-он.



Обычно R^{12} обозначает атом водорода или атом галогена. Предпочтительным R^{12} является атом водорода; атом хлора или атом

фтора. Более предпочтительным R^{12} является атом водорода.

Обычно R^{13} обозначает атом водорода; C_{1-3} алкил; атом галогена или тиазолил, незамещенный или замещенный алкильными группами, например, метилтиазолил. Предпочтительным R^{13} является атом водорода; атом хлора; атом брома или метил. Наиболее предпочтительным R^{13} является атом хлора; атом брома или метил.

Обычно R^{14} обозначает атом водорода.

Обычно R^{15} обозначает атом водорода.

Особо предпочтительны комбинации одного или более соединений из этих предпочтительных групп.

Как правило, среди вариантов находятся соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где

R^1 выбран из атома водорода; C_{1-10} алкила, незамещенного или замещенного атомом галогена, гидроксигруппой, цианогруппой, метилтио, фенилом или 4-хлорфеноксигруппой; C_{3-6} циклоалкила; атома галогена; сложного эфира; амидогруппы; нитрогруппы; цианогруппы; аминогруппы; фенила; алкилтио; алкилсульфонила; алкилсульфинила; гетероцикла, незамещенного или замещенного алкильной группой; или гуанидина;

R^2 выбран из атома водорода; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного гидроксигруппой, алканойламино или бензойламино; атома галогена; сложного эфира; цианогруппы; алкилкарбамата или [(N-метокси-N-метил)амино]карбонила;

R^3 выбран из атома водорода; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного гидроксигруппой; атома галогена; сложного эфира или цианогруппы;

R^4 выбран из атома водорода; C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного атомами галогенов; C_{2-4} алкенила, замещенного атомами галогенов, или фенильной группы, незамещенной или замещенной азидо и/или атомами галогенов;

R^{4a} обозначает атом водорода;

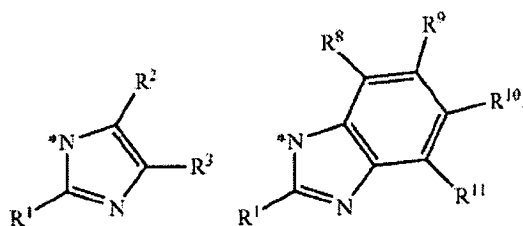
R^5 обозначает атом водорода;

R^6 выбран из атома водорода или C_{1-10} алкила, незамещенного или замещенного гидроксигруппой или азидогруппой;

R^7 обозначает атом водорода;

или R^6 и R^7 могут быть связаны, образуя циклопропил;

или R^2 и R^3 могут образовывать вместе с имидазольным циклом следующий 1H-бензимидазольный цикл



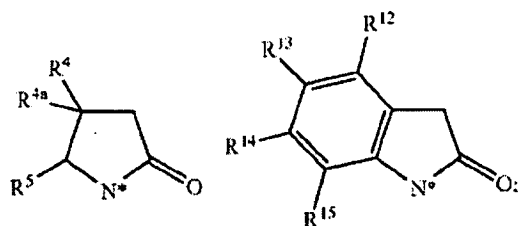
R⁸ обозначает атом водорода;

R⁹ выбран из атома водорода; атома галогена; C₁₋₃ алкила; алкокси;

R¹⁰ выбран из атома водорода; атома галогена; циано или C₁₋₃ алкила, незамещенного или замещенного атомами галогенов; или алкокси;

R¹¹ обозначает атом водорода;

или R⁴, R^{4a} и R⁵ могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом следующий цикл 1,3-дигидро-2Н-индол-2-он



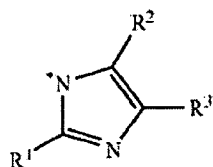
R¹² выбран из атома водорода или атома галогена;

R¹³ выбран из атома водорода; C₁₋₃ алкила; атома галогена; тиазолила, незамещенного или замещенного алкильными группами, например, метилтиазолила;

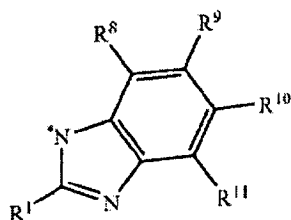
R¹⁴ обозначает атом водорода;

R¹⁵ обозначает атом водорода;

при условии, что R⁴ отличен от атома водорода, если



представляет группу формулы



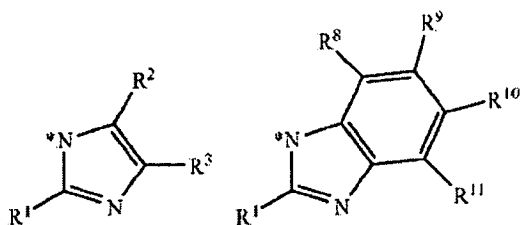
В предпочтительном варианте соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой соединения, где

R¹ выбран из атома водорода; метила; этила; изопропила; н-пропила; циклопропила; н-бутила; изобутила; трет-бутила; 1-этилпропила; 2,4,4-триметилпентила; трифторметила; 2,2,2-трифторэтила; гидроксиметила; хлорметила; цианометила; 2-(метилтио)этила; атома хлора; атома брома; нитро; циано; амина; аминокарбонила; метоксикарбонила; метилтио; метилсульфинила; метилсульфонила; фенила; 2-фурила; 3-фурила; 1Н-пиррол-2-ила; 1-метил-1Н-пиррол-2-ила; 2-тиенила; 1Н-пиразол-3-ила; 1,2,3-тиадиазол-4-ила; или 1Н-имидазол-2-ила;

R² выбран из атома водорода; метила; гидроксиметила; (ацетиламино)метила; (пропиониламино)метила; (бензоиламино)метила; (бензилоксикарбонил)амино; атома хлора или циано;

R³ выбран из атома водорода; гидроксиметила; атома хлора; циано;

или R² и R³ могут образовывать вместе с имидазольным циклом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



R⁸ обозначает атом водорода;

R⁹ выбран из атома водорода; метила; атома хлора; метокси;

R¹⁰ выбран из метила; атома водорода; трифторметила; фтора; циано или метокси;

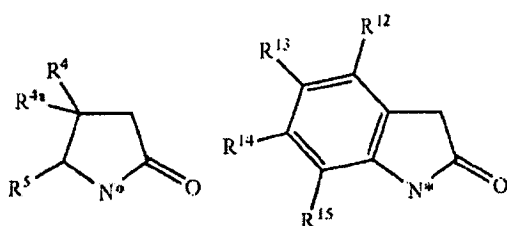
R¹¹ обозначает атом водорода;

R^4 выбран из атома водорода; н-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 4-хлорфенила; 4-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 3,4-дифторфенила; 3-хлор-4-фторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила; 3-азидо-2,4-дифторфенила; или 3-азидо-2,4,6-трифторфенила;

R^{4a} обозначает атом водорода;

R^5 обозначает атом водорода;

или R^4 , R^{4a} и R^5 могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом следующий цикл 1,3-дигидро-2Н-индол-2-он



R^{12} выбран из атома водорода; атома хлора; атома фтора;

R^{13} выбран из атома водорода; атома хлора; атома брома; метила;

R^{14} обозначает атом водорода;

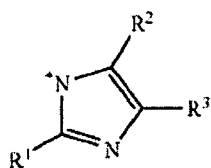
R^{15} обозначает атом водорода;

R^6 выбран из атома водорода; азидометила;

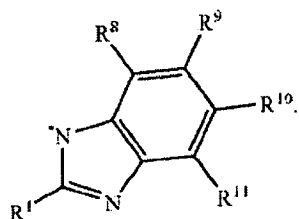
R^7 обозначает атом водорода;

или R^6 и R^7 связаны вместе, образуя циклопропил;

при условии, что R^4 отличен от атома водорода, если



обозначает группу формулы



В более предпочтительном варианте соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой

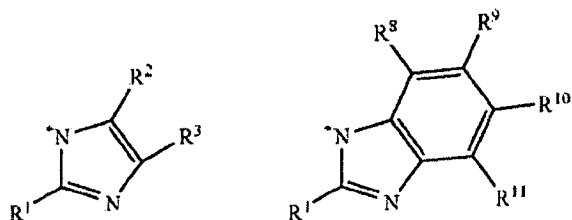
соединения, где

R^1 выбран из атома водорода; метила; этила; изопропила; н-пропила; н-бутила; метилтио; нитро; циано; амина; атома хлора; или 1Н-пиррол-2-ила;

R^2 выбран из атома водорода; атома хлора; циано;

R^3 выбран из атома водорода; циано;

или R^2 и R^3 могут образовывать вместе с имидазольным циклом следующий 1Н-бензимидазольный цикл



R^8 обозначает атом водорода;

R^9 обозначает атом водорода;

R^{10} выбран из атома водорода; трифторметила; атома фтора; циано;

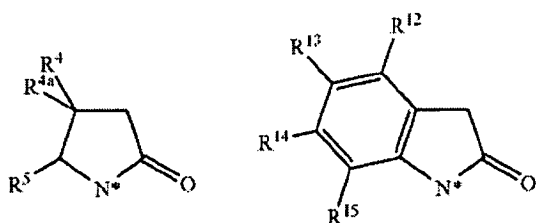
R^{11} обозначает атом водорода;

R^4 выбран из атома водорода; н-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 4-хлорфенила; 4-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 3,4-дифторфенила; 3-хлор-4-фторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила или 3-азидо-2,4-дифторфенила;

R^{4a} обозначает атом водорода;

R^5 обозначает атом водорода;

или R^4 , R^{4a} и R^5 могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом следующий цикл 1,3-дигидро-2Н-индол-2-он



где

R^{12} обозначает атом водорода;

R^{13} выбран из метила; атома хлора; атома брома;

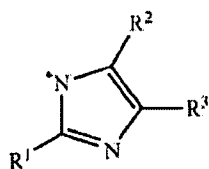
R^{14} обозначает атом водорода;

R^{15} обозначает атом водорода;

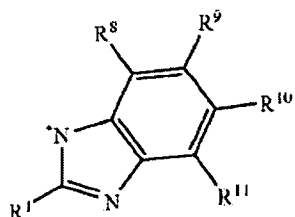
R^6 обозначает атом водорода;

R^7 обозначает атом водорода;

при условии, что R^4 отличен от атома водорода, если



представляет группу формулы



В наиболее предпочтительном варианте соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли представляют собой соединения, где

R^1 выбран из атома водорода; метила; метилтио; нитро; циано; amino; атома хлора;

R^2 выбран из атома водорода; атома хлора; циано;

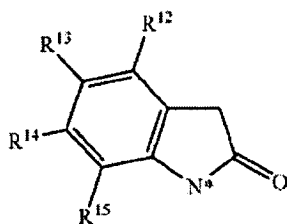
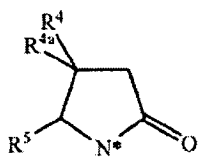
R^3 обозначает атом водорода;

R^4 выбран из н-пропила; 2,2-дифторвинила; фенила; 3-хлорфенила; 3-фторфенила; 3,5-дифторфенила; 2,3,4-трифторфенила; 2,4,5-трифторфенила; 2,3,5-трифторфенила; 3,4,5-трифторфенила; 3-азидо-2,4-дифторфенила;

R^{4a} обозначает атом водорода;

R^5 обозначает атом водорода;

или R^4 , R^{4a} и R^5 могут образовывать вместе с 2-оксо-1-пирролидиновым циклом следующий цикл 1,3-дигидро-2H-индол-2-он



R^{12} обозначает атом водорода;

R¹³ выбран из атома хлора; атома брома; метила;

R¹⁴ обозначает атом водорода;

R¹⁵ обозначает атом водорода;

R⁶ обозначает атом водорода;

R⁷ обозначает атом водорода.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 4-(3-азидо-2,4,6-трифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-[(2-этил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-изопропил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-фенил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-[(2-пропил-1Н-имидазол-1-ил) метил] пирролидин-2-он; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(метилсульфинил)-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-трет-бутил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[1-(1Н-имидазол-1-ил) циклопропил] пирролидин-2-он; 1-[(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 1-{[2-(метилсульфонил)-1Н-имидазол-1-ил] метил}-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил]-1Н-имидазол-2-карбоксамид, 4-(4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3-хлор-4-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-

1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(4-хлорфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-(гидроксиметил)-1H-имидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; метил 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1H-имидазол-2-карбоксилат; 1-[(2-нитро-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-2-карбонитрил; 1-[(2-амино-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2,4-дихлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-[(5-хлор-1H-имидазол-1-ил)метил]-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (+)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1H-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,3,4-трифторфенил)-1-пирролидинил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (+)-1-{[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-4-карбонитрил; (-)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-оксо-4-(2,3,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил]метил}-1H-имидазол-5-карбонитрил;

1- { [2-оксо-4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил } -1Н-имидазол-5-карбонитрил; 1- [(5-метил-2-фенил-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(5-метил-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(5-фенил-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(2-этил-5-метил-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(2, 5-диметил-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- [2-азидо-1- (1Н-имидазол-1-ил) этил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- [(2-бром-4, 5-дихлор-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; (+) -1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил } -1Н-имидазол-5-карбонитрил; 1- { [5- (гидроксиметил) -1Н-имидазол-1-ил] метил } -4-пропилпирролидин-2-он; 1- { [4- (гидроксиметил) -1Н-имидазол-1-ил] метил } -4-пропилпирролидин-2-он; бензил 1- [(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -1Н-имидазол-5-илкарбамат; N- [(1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил } -1Н-имидазол-5-ил) метил] ацетамид, N- [(1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил } -1Н-имидазол-5-ил) метил] бензамид; N- [(1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил } -1Н-имидазол-5-ил) метил] пропанамид; 1- (1Н-бензимидазол-1-илметил) -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(2-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1- [(2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] пирролидин-2-он; 1- [(2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1- { [2- (трифторметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] метил } пирролидин-2-он; 1- { [2- (метилтио) -1Н-бензимидазол-1-ил] метил } -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(2-амино-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- { [2- (хлорметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] метил } -4-пропилпирролидин-2-он; { 1- [(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -1Н-бензимидазол-2-ил } ацетонитрил; 1- [(5-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(5-метил-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-

2-он; 1-[(5,6-диметил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-изопропил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропил-пирролидин-2-он; 1-[(6-хлор-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-пропил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-этил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}пирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[6-метил-2-(1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(6-метокси-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 2-бутил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-[2-(метилтио)этил]-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-изобутил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-фтор-2-(2,4,4-триметилпентил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 2-циклопропил-1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1Н-пиразол-3-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-[(2-циклопропил-5-фтор-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(3-фурил)-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-циклопропил-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил)метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил)метил]-2-(1,2,3-тиадиазол-4-ил)-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1-{[2-(1Н-имидазол-2-ил)-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-фтор-2-(2,2,2-трифторэтил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(1-этилпропил)-6-метокси-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[6-метокси-2-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-1Н-бензимидазол-1-ил]метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(2-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-

бензимидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-
 {[2-тиен-2-ил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-
 ил] метил} пирролидин-2-он; 1-{[2-(3-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-
 бензимидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-
 циклопропил-5-(трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил] метил}-4-
 пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1-{[2-(1Н-пиррол-2-ил)-5-
 (трифторметил)-1Н-бензимидазол-1-ил] метил} пирролидин-2-он; 1-
 (1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-бром-1-
 (1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-
 (1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 4-фтор-1-
 (1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 4-хлор-1-
 (1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-
 имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-[(2-
 оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил
 и 1-[(5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) метил]-1Н-
 имидазол-5-карбонитрил.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и
 композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:
 1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он, 1-(1Н-имидазол-1-
 илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-
 пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-
 имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-
 дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-[(2-
 этил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-[(2-
 изопропил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 1-
 [(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-пропилпирролидин-2-он; 4-
 пропил-1-[(2-пропил-1Н-имидазол-1-ил) метил] пирролидин-2-он;
 (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-1-
 (1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; 4-(2,2-
 дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3-
 хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-{[2-
 (метилтио)-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-
 [(2-метил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 4-(4-
 фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-(1Н-
 имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 4-
 (3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3,5-

дифторфенил) -1- (1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4- (3, 4-дифторфенил) -1- (1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4- (3-хлор-4-фторфенил) -1- (1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4- (4-хлорфенил) -1- (1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1- (1Н-имидазол-1-илметил) -4- (2, 3, 4-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- (1Н-имидазол-1-илметил) -4- (2, 3, 5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- (1Н-имидазол-1-илметил) -4- (2, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- [(2-нитро-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил} -1Н-имидазол-2-карбонитрил; 1- [(2-амино-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(5-хлор-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил} -1Н-имидазол-4-карбонитрил; 1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил} -1Н-имидазол-5-карбонитрил; (+) -1- (1Н-имидазол-1-илметил) -4-фенилпирролидин-2-он; (-) -1- (1Н-имидазол-1-илметил) -4-фенилпирролидин-2-он; (+) -1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил} -1Н-имидазол-4-карбонитрил; 1- [(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1- [2-азидо-1- (1Н-имидазол-1-ил) этил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- [(2-хлор-1Н-имидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; (+) -1- { [2-оксо-4- (3, 4, 5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил} -1Н-имидазол-5-карбонитрил; 1- [(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -2-пропил-1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1- { [2-этил-5- (трифторметил) -1Н-бензимидазол-1-ил] метил} -4-пропилпирролидин-2-он; 4-пропил-1- { [2- (1Н-пиррол-2-ил) -1Н-бензимидазол-1-ил] метил} пирролидин-2-он; 1- [(5-фтор-2-пропил-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 2-бутил-1- [(2-оксо-4-пропилпирролидин-1-ил) метил] -1Н-бензимидазол-5-карбонитрил; 1- [(5-фтор-2-изопропил-1Н-бензимидазол-1-ил) метил] -4-пропилпирролидин-2-он; 1- (1Н-имидазол-1-илметил) -1, 3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-бром-1- (1Н-имидазол-1-илметил) -1, 3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1- (1Н-имидазол-1-илметил) -1, 3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1- (1Н-имидазол-1-илметил) -5-метил-1, 3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1- [(5-

хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил) метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

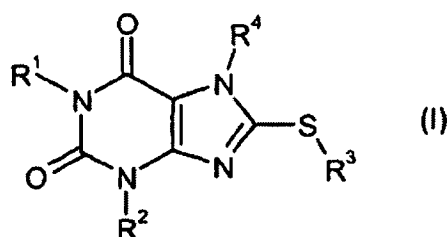
1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-пропилпирролидин-2-он; (-)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; (+)-4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(2,2-дифторвинил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3-хлорфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-{[2-(метилтио)-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[2-(метил-1Н-имидазол-1-ил) метил]-4-фенилпирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 4-(3-фторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3,5-дифторфенил)-1-(1Н-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,4-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,3,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-(2,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-нитро-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-1-ил] метил}-1Н-имидазол-2-карбонитрил; 1-{[2-амино-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; 1-{[5-хлор-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; (+)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; (-)-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-4-фенилпирролидин-2-он; 1-{[2-хлор-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-(3,4,5-трифторфенил) пирролидин-2-он; 1-{[2-хлор-1Н-имидазол-1-ил] метил}-4-пропилпирролидин-2-он; (+)-1-{[2-оксо-4-(3,4,5-трифторфенил)-пирролидин-1-ил] метил}-1Н-имидазол-5-карбонитрил; 5-бром-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 5-хлор-1-(1Н-имидазол-1-илметил)-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-(1Н-имидазол-1-илметил)-5-метил-1,3-дигидро-2Н-индол-2-он; 1-{[5-хлор-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-индол-1-ил] метил]-1Н-имидазол-5-карбонитрил.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей:

(-) -4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; (+) -4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он; 4-(3-азидо-2,4-дифторфенил)-1-(1H-имидазол-1-илметил) пирролидин-2-он.

v) Международная патентная заявка WO 2007/065595:

соединения, имеющие формулу I, их энантиомеры, диастереомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли



где R¹ обозначает атом водорода или C₁₋₆ алкил;

R² обозначает атом водорода или C₁₋₄ алкил;

R³ обозначает группу формулы -CHR⁵R⁶ или бензильную группу;

R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем, C₃₋₆ циклоалкил, арил или гетероцикл;

R⁵ обозначает C₂₋₄ алкил;

R⁶ обозначает C₂₋₄ алкил, амидо или -COOR⁷;

R⁷ обозначает C₁₋₄ алкил.

Обычно, если R³ обозначает бензильную группу, то R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

Обычно, если R³ обозначает группу формулы -CHR⁵R⁶, то R⁴ обозначает C₁₋₈ алкил, необязательно замещенный C₃₋₆ циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

Используемый здесь термин "алкил" обозначает группу, которая представляет насыщенные моновалентные углеводородные радикалы, имеющие линейные (неразветвленные) или разветвленные фрагменты или их комбинации и содержащие 1-8 атомов углерода, предпочтительно 1-6 атомов углерода; более предпочтительно, если алкильные группы имеют 1-4 атома углерода. Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей гидроксильную, алкоксильную,

циано, этинил, алкоксикарбонил, ацил, арил или гетероцикл. Алкильные фрагменты могут быть необязательно замещены циклоалкилом, который определен здесь далее. Предпочтительными алкильными группами являются метил, цианометил, этил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-бутил, изобутил, н-пентил, 3-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфонил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Более предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-бутил, 3-пентил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил или (5-нитро-2-фурил)метил. Наиболее предпочтительными алкильными группами являются метил, этил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Используемый здесь термин "циклоалкил" представляет моновалентную группу, имеющую от 3 до 8 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, производную насыщенного циклического углеводорода, которая может быть замещенной любой подходящей группой, включая, но не ограничиваясь этим, один или более фрагментов, выбранных из групп, которые описаны выше для алкильных групп. Предпочтительной циклоалкильной группой является циклогексил.

Используемый здесь термин "арил" определяют как фенильную группу, необязательно замещенную 1-4 заместителями, независимо выбранными из атома галогена, амино, нитро, алкокси или аминосульфонила. Предпочтительными арильными группами являются фенил, 2-бромфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 3-метоксифенил, 3-нитрофенил, 3-аминофенил или 4-(аминосульфонил)фенил.

Используемый здесь термин "фенил" представляет ароматическую углеводородную группу формулы $-C_6H_5$.

Используемый здесь термин "бензильная группа" представляет группу формулы $-CH_2$ -арил. Предпочтительными бензильными

группами являются бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил или 4-(аминосульфонил)бензил. Более предпочтительными бензильными группами являются бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил или 3-аминобензил. Наиболее предпочтительными бензильными группами являются 3-метоксибензил или 3-нитробензил.

Используемый здесь термин "галоген" представляет атом фтора, хлора, брома или йода. Предпочтительным галогеном является бром.

Используемый здесь термин "гидроксигруппа" обозначает группу формулы $-OH$.

Используемый здесь термин "цианогруппа" обозначает группу формулы $-CN$.

Используемый здесь термин "аминогруппа" обозначает группу формулы $-NH_2$.

Используемый здесь термин "этинил" обозначает группу формулы $-C\equiv CH$.

Используемый здесь термин "алкоксигруппа" обозначает группу формулы $-OR^a$, где R^a обозначает алкильную группу, которая определена выше. Предпочтительной алкоксигруппой является метоксигруппа.

Используемый здесь термин "нитро" обозначает группу формулы $-NO_2$.

Используемый здесь термин "амидогруппа" обозначает группу формулы $-C(=O)NH_2$.

Используемый здесь термин "ацил" обозначает группу формулы $-C(=O)R^b$, где R^b обозначает алкильную группу, которая определена здесь выше. Предпочтительной ацильной группой является ацетил ($-C(=O)Me$).

Используемый здесь термин "алкоксикарбонил" (или сложный эфир) обозначает группу формулы $-COOR^c$, где R^c обозначает алкильную группу; при условии, что R^c не является алкилом, альфа-замещенным гидроксигруппой. Предпочтительной алкоксикарбонильной группой является этоксикарбонил.

Используемый здесь термин "гетероцикл" представляет 5-

членный цикл, содержащий один или два гетероатома, выбранных из О или N. Гетероцикл может быть замещенным одним или двумя C_{1-4} алкилами или нитро. Предпочтительными гетероциклами являются (3,5-диметилизоксазол-4-ил) или (5-нитро-2-фурил). Наиболее предпочтительным гетероциклом является (5-нитро-2-фурил).

Как правило, R^1 обозначает атом водорода или C_{1-6} алкил. Обычно R^1 обозначает атом водорода или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой, алкоксигруппой, цианогруппой, этинилом, алкоксикарбонилгруппой или ацилом. Предпочтительным R^1 является атом водорода, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил. Более предпочтительным R^1 является атом водорода, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил. Наиболее предпочтительным R^1 является атом водорода.

Как правило, R^2 обозначает атом водорода или C_{1-4} алкил. Обычно R^2 обозначает атом водорода или незамещенный C_{1-4} алкил. Предпочтительным R^2 является атом водорода, метил или н-бутил. Более предпочтительным R^2 является метил.

Как правило, R^3 обозначает группу формулы $-CHR^5R^6$ или бензильную группу. Предпочтительным R^3 является 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил. Наиболее предпочтительным R^3 является 1-(этоксикарбонил)пропил.

Как правило, R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилгруппой, C_{3-6} циклоалкилом, арилом или гетероциклом. Обычно R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклогексилгруппой, фенилом, бромфенилом, аминифенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминосульфонилофенилом, 3,5-диметилизоксазол-4-илом, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилгруппой. Предпочтительным R^4 является н-бутил, изобутил, н-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфонилофенил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Более

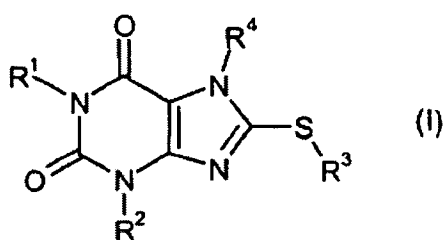
предпочтительным R^4 является н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил. Наиболее предпочтительным R^4 является 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Как правило, R^5 обозначает C_{2-4} алкил. Обычно R^5 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил. Предпочтительным R^5 является этил.

Как правило, R^6 обозначает C_{2-4} алкил, амидо или $-COOR^7$. Обычно R^6 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил, амидо или $-COOR^7$. Предпочтительным R^6 является этил, амидо или этоксикарбонил. Наиболее предпочтительным R^6 является этоксикарбонил.

Как правило, R^7 обозначает C_{1-4} алкил. Обычно R^7 обозначает незамещенный C_{1-4} алкил. Предпочтительным R^7 является этил.

В некоторых вариантах соединения представляют собой соединения, имеющие формулу I, их энантиомеры, диастереомеры и их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров) или их фармацевтически приемлемые соли



где R^1 обозначает атом водорода, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой, алкоксигруппой, цианогруппой, этинилом, алкоксикарбонилгруппой или ацилгруппой;

R^2 обозначает атом водорода или незамещенный C_{1-4} алкил;

R^3 обозначает группу формулы $-CHR^5R^6$ или бензильную группу;

R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный циклогексильной группой, фенилом, бромфенилом, аминофенилом, метоксифенилом, нитрофенилом, аминосульфонилом, 3,5-диметилизоксазол-4-ил, 5-нитро-2-фурилом или этоксикарбонилгруппой;

R^5 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил;

R^6 обозначает незамещенный C_{2-4} алкил, амидо или $-COOR^7$;

R^7 обозначает незамещенный C_{1-4} алкил;

при условии, что если R^1 обозначает атом водорода, R^2 обозначает метил, R^3 обозначает $-\text{CHR}^5\text{R}^6$, R^6 обозначает этоксикарбонил и R^5 обозначает этил, то R^4 отличен от н-пропила, изопропила, н-пентила, н-гептила, 3-бромбензила, 4-хлорбензила, 4-метилбензила или 2-фенилэтила.

В описанном выше варианте предпочтительно, если R^3 обозначает бензильную группу, то R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

В описанном выше варианте предпочтительно, если R^3 обозначает группу формулы $-\text{CHR}^5\text{R}^6$, то R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом, арилом или гетероциклом.

В предпочтительном варианте R^1 обозначает атом водорода, метил, цианометил, 2-этокси-2-оксоэтил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 2-оксопропил, 3-гидроксипропил, 2-пропинил, н-пентил или н-гексил;

R^2 обозначает атом водорода, метил или н-бутил;

R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

R^4 обозначает н-бутил, изобутил, н-пентил, н-гексил, циклогексилметил, бензил, 2-бромбензил, 3-бромбензил, 4-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, 4-(аминосульфонил)бензил, 1-фенилэтил, 2-фенилэтил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что если R^1 обозначает атом водорода, R^2 обозначает метил и R^3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от н-пентила, 3-бромбензила или 2-фенилэтила.

В описанном выше варианте предпочтительно, если R^3 обозначает 3-бромбензил, то R^4 обозначает C_{1-8} алкил, необязательно замещенный алкоксикарбонилем.

В описанном выше варианте предпочтительно, если R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

В более предпочтительном варианте R^1 обозначает атом

водорода, метил, цианометил, 2-метоксиэтил, н-пропил, 3-гидроксипропил или 2-пропинил;

R^2 обозначает метил;

R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил, 1-(этоксикарбонил)пропил или 3-бромбензил;

R^4 обозначает н-бутил, н-гексил, бензил, 3-бромбензил, 3-метоксибензил, 3-нитробензил, 3-аминобензил, (3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил, (5-нитро-2-фурил)метил или 1-(этоксикарбонил)пропил;

при условии, что если R^1 обозначает атом водорода, R^2 обозначает метил и R^3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от 3-бромбензила.

В описанном выше варианте предпочтительно, если R^3 обозначает 3-бромбензил, то R^4 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил.

В описанном выше варианте предпочтительно, если R^3 обозначает 3-пентил, 1-(аминокарбонил)пропил или 1-(этоксикарбонил)пропил, то R^4 отличен от 1-(этоксикарбонил)пропила.

В наиболее предпочтительном варианте R^1 обозначает атом водорода; R^2 обозначает метил; R^3 обозначает 1-(этоксикарбонил)пропил, и R^4 обозначает 3-метоксибензил, 3-нитробензил или (5-нитро-2-фурил)метил.

Еще один вариант включает соединения, где R^2 обозначает метил, R^3 обозначает группу формулы $-\text{CHR}^5\text{R}^6$, притом что R^5 обозначает C_{2-4} алкил, R^6 обозначает амидо или $-\text{COOR}^7$, и R^7 обозначает метил или этил.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей: этил 2-[(7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1-(2-этоксиксоэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-

2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(2-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-оксопропил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-({7-[4-(аминосульфонил)бензил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(4-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(циклогексилметил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(1-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[1,3-диметил-2,6-диоксо-7-(2-фенилэтил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-({7-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат; этил 2-({3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат; этил 2-[(7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-[(1,7-дигексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[(7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[(3-метил-2,6-диоксо-1,7-дипентил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-{[7-(3-

бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 2-[(7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[(1-этилпропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион; этил 2-{8-[(3-бромбензил)тио]-1,3-диметил-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил}бутаноат и этил 2-[(7-изобутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей: этил 2-[(7-бензил-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1-(2-метоксиэтил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1,3-диметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1-(цианометил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-пропил-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-1-(3-гидроксипропил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-1-(2-пропинил)-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[7-(3-аминобензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-({7-[(3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил]-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат; этил 2-({3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат; этил 2-[(7-бутил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; этил 2-[(7-гексил-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил)тио]бутаноат; 2-{[7-(3-бромбензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутанамид; 7-(3-бромбензил)-8-[(1-этилпропил)тио]-3-метил-3,7-дигидро-1Н-пурин-2,6-дион и этил 2-{8-[(3-бромбензил)тио]-1,3-диметил-2,6-

диоксо-1,2,3,6-тетрагидро-7Н-пурин-7-ил}бутаноат.

В некоторых вариантах соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, выбраны из группы, включающей: этил 2-{[7-(3-метоксибензил)-3-метил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат; этил 2-{[3-метил-7-(3-нитробензил)-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил]тио}бутаноат и этил 2-({3-метил-7-[(5-нитро-2-фурил)метил]-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1Н-пурин-8-ил}тио)бутаноат.

Соединения или агенты или их фармацевтически приемлемые соли, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, также включают соединения, упоминаемые в: i) патентной заявке США 2008/0081832; ii) международной патентной заявке WO 2006/128692; iii) международной патентной заявке WO 2006/128693; iv) патенте Великобритании № 1039113 и v) патенте Великобритании № 1309692.

В одном аспекте данного изобретения SV2A-ингибитор представляет собой леветирацетам. Леветирацетам – это название, данное по номенклатуре Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC), соединения (2S)-2-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида). Леветирацетам является широко применяемым антиэпилептическим лекарственным средством. Леветирацетам связывается со специфическим сайтом в ЦНС: протеином 2А синаптических везикул (SV2A) (смотри, например, работы Noyer et al. 1995; Fuks et al. 2003; Lynch et al. 2004; Gillard et al. 2006) и, как далее показано, непосредственно ингибирует синаптическую активность и нейротрансмиссию посредством ингибирования пресинаптического высвобождение нейротрансмиттеров (Yang et al., 2007).

Используемый здесь термин “пролекарство” принят в данной области и, как предполагается, охватывает соединения или агенты, которые в физиологических условиях превращаются в SV2A-ингибитор. Общий способ приготовления пролекарства включает выбор фрагментов, которые гидролизуются или претерпевают метаболизм в физиологических условиях с получением желательного соединения или агента. В других вариантах пролекарство превращается при помощи ферментативной активности животного-

носителя в SV2A-ингибитор.

Термин "аналог" используют здесь для обозначения соединения, которое функционально походит на другой химический объект, но имеет не идентичную химическую структуру. Например, аналог в достаточной мере похож на базовое или исходное соединение, так что может заменить базовое соединение в терапевтических применениях, несмотря на незначительные структурные различия, т.е. быть SV2A-ингибитором.

Термин "производное" используют здесь для обозначения химической модификации соединения. Химические модификации соединения могут включать, например, замещение водорода алкилом, ацилом или аминогруппой. Возможны также многие другие модификации. Производное SV2A-ингибитора, которое используют в способах и композициях по этому изобретению, связывает SV2A и снижает синаптическую функцию, снижая пресинаптическое высвобождение везикул, т.е. является SV2A-ингибитором.

Выражение "фармацевтически приемлемые соли" используют здесь для обозначения агентов или соединений по изобретению, которые являются терапевтически активными, нетоксическими формами солей соединений с основаниями и кислотами. Форму аддитивной соли кислоты соединения, которое встречается в своем свободном виде как основание, можно получить посредством обработки указанной формы свободного основания подходящей кислотой, например, неорганической кислотой, такой как соляная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и подобные; или органической кислотой, например, уксусной, гидроксидуксусной, пропановой, молочной, пировиноградной, малоновой, янтарной, малеиновой, фумаровой, яблочной, винной, лимонной, метансульфоновой, этансульфоновой, бензолсульфоновой, пара-толуолсульфоновой, циклической, салициловой, пара-аминосалициловой, памоевой и подобными. Смотри, например, WO 01/062726.

Соединения, содержащие кислотные протоны, можно преобразовать в их терапевтически активные, нетоксические формы аддитивных солей оснований, например, солей металлов и аминов, посредством обработки подходящими органическими и

неорганическими основаниями. Подходящие формы основных солей включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и подобные, соли с органическими основаниями, например, соли N-метил-D-глюкамина, гидабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и подобные. Наоборот, указанные формы солей можно преобразовать в свободные формы посредством обработки подходящим основанием или кислотой. Соединения и их соли могут быть в виде сольватов, которые включены в область настоящего изобретения. Такие сольваты включают, например, гидраты, алкоголяты и подобные. Сммотри, например, WO 01/062726.

Многие соединения, пригодные для способов и композиций по этому изобретению, имеют в своей структуре, по меньшей мере, один стереогенный центр. Этот стереогенный центр может присутствовать в виде R- или S-конфигураци, указанное R и S обозначение используют в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. Изобретение также касается всех стереоизомерных форм соединений, например, энантиомерных и диастереомерных форм или их смесей (включая все возможные смеси стереоизомеров). Сммотри, например, WO 01/062726.

Кроме того, некоторые соединения, которые содержат алкенильные группы, могут существовать в виде Z (zusammen=вместе) или E (entgegen=навстречу) изомеров. В каждом случае изобретение включает и смесь, и отдельные индивидуальные изомеры. Разнообразные заместители на пиперидинильном или азепанильном цикле также могут находиться в цис или транс взаимном положении друг к другу относительно плоскости пиперидинильного или азепанильного цикла. Некоторые соединения также могут существовать в таутомерных формах. Предполагается, что такие формы включены в область настоящего изобретения, хотя они и не указаны однозначно в приведенной выше формуле. Что касается способов и композиций по настоящему изобретению, предполагается, что ссылка на соединение или соединения включает это соединение в каждой из его возможных изомерных форм и их смеси, если конкретная изомерная форма не указана

специально. Смотри, например, WO 01/062726.

Данное изобретение касается способов и композиций для лечения возрастного когнитивного расстройства или риска его возникновения с применением SV2A-ингибитора и его аналогов, производных и фармацевтически приемлемых солей и сольватов. Способы и композиции можно использовать для пациентов-людей при клинических применениях с целью лечения возрастного когнитивного расстройства при таких состояниях как MCI, ARCD и ААМІ или при риске их возникновения. Как здесь описано, доза композиции и интервал доз для данного способа являются безопасными и эффективными в таких применениях.

В некоторых вариантах изобретения активностью SV2A-ингибитора является леветирацетам, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или композиция, содержащая такой леветирацетам, и изобретение касается такого леветирацетама или леветирацетам-содержащих композиций и способа применения такого леветирацетама или такой композиции с целью улучшения когнитивной функции у пациентов, страдающих от возрастного когнитивного расстройства или с риском его возникновения, причем указанный способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества леветирацетама или содержащей его композиции. В других вариантах используют аналоги или производные леветирацетама и его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В некоторых вариантах изобретения активностью SV2A-ингибитора является бриварацетам, или его фармацевтически приемлемая соль, или сольват, или композиция, содержащая такой бриварацетам, и изобретение касается такого бриварацетама или бриварацетам-содержащих композиций и способа применения такого бриварацетама или такой композиции для улучшения когнитивной функции у пациентов, страдающих от возрастного когнитивного расстройства или с риском его возникновения, причем указанный способ включает стадию введения субъекту терапевтически эффективного количества бриварацетама или содержащей его композиции. В других вариантах используют аналоги или производные бриварацетама и его фармацевтически приемлемую соль

или сольват.

Субъект, подлежащий лечению способами и композициями по этому изобретению, демонстрирует возрастное когнитивное расстройство или находится под риском его возникновения. В некоторых вариантах возрастное когнитивное расстройство включает (без ограничения) MCI, ARCD и AAMI.

Будет оценено, что соединения и агенты, применяемые в композициях и способах по настоящему изобретению, предпочтительно должны легко проникать через гематоэнцефалический барьер, если их вводят периферически. Однако соединения, которые не могут проникать гематоэнцефалический барьер, тем не менее, можно эффективно вводить непосредственно в центральную нервную систему, например, интравентрикулярным способом.

В некоторых вариантах этого изобретения SV2A-ингибитор готовят в виде препарата с фармацевтически приемлемым носителем. В других вариантах носитель не используют. Например, SV2A-ингибитор можно вводить сам по себе или как компонент фармацевтического препарата (терапевтической композиции). SV2A-ингибитор можно приготовить в виде препарата для приема любым удобным способом с целью применения при лечении человека.

В некоторых вариантах терапевтические способы по изобретению включают введение композиции соединения или агента наружно, системно или локально. Например, терапевтические композиции соединений или агентов по изобретению можно приготовить в виде препарата для приема, например, посредством инъекции (например, внутривенно, подкожно или внутримышечно), ингаляции или инсуффляции (через рот или через нос) или посредством перорального, буккального, подъязычного, трансдермального, назального или парентерального приема. Композиции описанных здесь соединений или агентов можно приготовить как часть имплантата или устройства или приготовить для медленного или продолжительного высвобождения. При введении терапевтическая композиция соединений или агентов для применения по этому изобретению представляет собой физиологически приемлемую форму, не содержащую пирогенов.

Методики и препараты, как правило, можно найти в работе Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA.

В некоторых вариантах фармацевтические композиции, подходящие для парентерального приема, могут содержать SV2A-ингибитор в комбинации с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых стерильных изотонических водных или неводных растворов, дисперсий, суспензий или эмульсий, или стерильных порошков, которые можно восстановить непосредственно перед применением до стерильных растворов или дисперсий для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические факторы, растворенные вещества, которые делают препарат изотоничным крови предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно использовать в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и подобные) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры для инъекций, например, этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, применяя покрывающие материалы, такие как лецитин, сохраняя требуемый размер частиц в случае дисперсий и применяя ПАВ.

Композиция, содержащая SV2A-ингибитор, также может содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Предупреждение действия микроорганизмов можно гарантировать, включая различные антибактериальные и противогрибковые агенты, например, парабен, хлорбутанол, фенол, сорбиновую кислоту и подобные. Также может быть желательно включать в композиции изотонические агенты, такие как сахара, хлорид натрия и подобные. Кроме того, можно достичь продолжительной абсорбции фармацевтической формы, вводимой посредством инъекции, включая агенты, которые замедляют абсорбцию, такие как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых вариантах изобретения можно вводить композиции, содержащие SV2A-ингибитор, перорально, например, в

виде капсул, облаток, пилюль, таблеток, лепешек (используя ароматизированную основу, обычно сахарозу и гуммиарабик или трагакант), порошков, гранул, или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии «масло в воде» или «вода в масле», или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (используя инертную основу, такую как желатин и глицерин, или сахарозу и гуммиарабик) и подобного, причем каждая форма содержит предварительно определенное количество SV2A-ингибитора в качестве активного ингредиента.

В твердых дозированных формах для перорального приема (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и подобном) могут быть смешаны одна или более композиций, содержащих SV2A-ингибитор, с одним или большим количеством фармацевтически приемлемых носителей, таких как цитрат натрия, или дикальцийфосфат, и/или любой из следующих агентов: (1) наполнители или разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как соединения четвертичного аммония; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красящие агенты. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа можно также применять в качестве наполнителей в мягких и твердых заполненных желатиновых капсулах, используя такие наполнители как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с

высокой молекулярной массой и подобные.

Жидкие дозированные формы для перорального приема включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме SV2A-ингибитора жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области, такие как вода или другие растворители, агенты, способствующие растворению, и эмульгаторы, такие как этиловый спирт (этанол), изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло из ростков пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и жирнокислотные эфиры сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей пероральные композиции также могут включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые, красящие агенты, отдушки и консерванты.

Суспензии могут содержать кроме активного соединения суспендирующие агенты, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сорбитановые сложные эфиры, микрокристаллическую целлюлозу, метатгидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

Как описано выше, соединения, агенты и их композиции можно вводить, обеспечивая медленное, регулируемое или продолжительное высвобождение. Используемое здесь выражение "продолжительное высвобождение" широко признано в области фармацевтических наук и используется здесь для обозначения регулируемого высвобождения активного соединения или агента из дозированной формы в окружающую среду в течение продолжительного периода времени, например, за период, превышающий или равный одному часу. Дозированная форма с продолжительным высвобождением высвобождает лекарственное средство по существу с постоянной скоростью в течение продолжительного периода времени, или по существу постоянное количество лекарственного средства высвобождается пошагово в

течение продолжительного периода времени. Используемое здесь выражение "продолжительное высвобождение" включает выражения "регулируемое высвобождение", "продолжительное высвобождение", "непрерывное высвобождение" или "медленное высвобождение", как эти термины используют в фармацевтических науках. В некоторых вариантах применяют дозированную форму с продолжительным высвобождением в виде пластыря или помпы.

Специалист в данной области, например, лечащий врач, способен легко определить количество SV2A-ингибитора(ов), необходимое для лечения субъекта с применением композиции и способов по этому изобретению. Понятно, что режим дозирования определяют индивидуально, принимая во внимание, например, различные факторы, которые модифицируют действие SV2A-ингибиторов: тяжесть или стадию заболевания, способ приема и характеристики, уникальные для индивидуума, такие как возраст, масса, размер и степень когнитивного расстройства.

Кроме того, хотя изобретение проиллюстрировано с применением леветирацетама, результаты и способ настоящего изобретения также применимы к другим SV2A-ингибиторам. Следовательно, настоящее изобретение также касается композиций и способов применения других таких SV2A-ингибиторов для улучшения когнитивной функции у пациентов, страдающих от возрастного когнитивного расстройства или находящихся под риском его возникновения.

В данной области хорошо известно, что нормирование к площади поверхности тела является подходящим способом экстраполяции доз между видами. С целью расчета эквивалентной дозы для человека (HED) из дозы, применяемой при лечении возрастного когнитивного расстройства у крыс, можно использовать формулу: $HED \text{ (мг/кг)} = \text{крысиная доза (мг/кг)} \times 0,16$ (смотри работу «Определение безопасной начальной дозы в клинических испытаниях для терапии у взрослых здоровых добровольцев», декабрь 2002, Center for Biologics Evaluation and Research). Например, применение этой формулы показывает, что доза 10 мг/кг для крыс эквивалентна 1,6 мг/кг для людей. Эта конверсия основана на более общей формуле: $HED = \text{доза для}$

животного в мг/кг $\times$ (масса животного в кг/масса человека в кг)^{0,33}.

В некоторых вариантах изобретения доза SV2A-ингибитора составляет от 0,1 до 5 мг/кг/день (что для типичного пациента-человека массой 70 кг составляет от 7 до 350 мг/день). Дозы, которые можно применять, включают (но не ограничены) 0,1, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 5 мг/кг/день. В вариантах доза составляет 1-2 мг/кг/день (что для типичного пациента-человека массой 70 кг составляет от 70-140 мг/день). В других вариантах изобретения доза SV2A-ингибитора составляет от 0,1 до 0,2 мг/кг/день. Можно также применять другие дозы, более высокие, промежуточные или меньшие, чем эти дозы, и специалист в данной области может определить дозы, следуя способам по этому изобретению.

В некоторых вариантах изобретения доза SV2A-ингибитора составляет от 0,01 до 2,5 мг/кг/день (что для типичного пациента-человека массой 70 кг составляет примерно 0,7-180 мг/день). Дозы, которые можно применять, включают (но не ограничены) 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,06, 0,08, 0,12, 0,14, 0,16, 0,18, 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2, 1,4, 1,6, 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,5 мг/кг/день. В некоторых вариантах доза составляет 0,1-2,5 мг/кг/день (что для типичного пациента-человека массой 70 кг составляет примерно 7-180 мг/день). В некоторых вариантах доза составляет 0,4-2,5 мг/кг/день (что для типичного пациента-человека массой 70 кг составляет примерно 25-180 мг/день). В некоторых вариантах изобретения доза SV2A-ингибитора составляет от 0,6 до 1,8 мг/кг/день. В некоторых вариантах изобретения доза SV2A-ингибитора составляет от 0,04 до 2,5 мг/кг/день. В некоторых вариантах изобретения доза SV2A-ингибитора составляет от 0,06 до 1,8 мг/кг/день. Можно также применять другие дозы, более высокие, промежуточные или меньшие, чем эти дозы, и специалист в данной области может определить дозу, следуя способам по этому изобретению.

В некоторых вариантах изобретения интервал введения составляет 12 или 24 часа. Можно также осуществлять прием с меньшими интервалами, например, один раз каждые 6 часов. В

некоторых вариантах SV2A-ингибитор вводят каждые 12 или 24 часа при общей ежедневной дозе от 0,1 до 5 мг/кг (например, в случае приема каждые 12 часа ежеежедневной дозы 2 мг/кг, каждый прием составляет 1 мг/кг). В некоторых вариантах SV2A-ингибитор вводят каждые 24 часа при ежедневной дозе от 1 до 2 мг/кг. В другом варианте селективный SV2A-ингибитор вводят каждые 24 часа при ежедневной дозе 0,1-0,2 мг/кг. В некоторых вариантах SV2A-ингибитор вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе от 0,01 до 2,5 мг/кг (например, в случае приема каждые 12 часа ежедневной дозы 0,8 мг/кг, каждый прием составляет 0,4 мг/кг). В некоторых вариантах SV2A-ингибитор вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе от 0,1 до 2,5 мг/кг. В некоторых вариантах SV2A-ингибитор вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе от 0,4 до 2,5 мг/кг. В некоторых вариантах SV2A-ингибитор вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе от 0,6 до 1,8 мг/кг. В некоторых вариантах селективный SV2A-ингибитор вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе 0,04-2,5 мг/кг. В некоторых вариантах селективный SV2A-ингибитор вводят каждые 12 или 24 часа при ежедневной дозе 0,06-1,8 мг/кг.

Если вводят SV2A-ингибитор при помощи имплантата, устройства или препарата для медленного или продолжительного высвобождения, то можно проводить введение один раз или большее число раз периодически на протяжении всей жизни пациента, как необходимо. Для клинических применений можно также применять другие интервалы введения, промежуточные или более короткие, чем эти интервалы дозирования, что может определить специалист в данной области, следуя способам по этому изобретению.

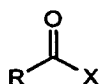
Специалист в данной области может определить желательное время приема, проводя рутинные эксперименты. Например, SV2A-ингибитор можно вводить в течение периода 1-4 недель, 1-3 месяцев, 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 лет или более, до периода, составляющего целую жизнь пациента.

Кроме SV2A-ингибиторов композиции и способы этого изобретения также могут включать другие терапевтически полезные агенты. Эти другие терапевтически полезные агенты можно вводить

в составе единого препарата, одновременно или последовательно с SV2A-ингибиторами, согласно способам по изобретению.

В некоторых вариантах настоящее изобретение касается способов и композиций для лечения возрастного когнитивного расстройства, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом или находящемуся под риском возникновения такого расстройства, SV2A-ингибитора, который описан выше, в комбинации с вальпроевой кислотой (или ее солями, сольватами, аналогами или производными).

Аналоги и производные вальпроевой кислоты (VPA), пригодные для способов и композиций по этому изобретению, включают соединения формулы:



где, независимо для каждого случая:

X обозначает -OH, C₁₋₁₀ алкокси, -O-щелочной металл, -N(R¹)₂, -SH, или -S-C₁₋₁₀ алкил;

R обозначает линейный или разветвленный C₁₋₃₀ алкил; и

R¹ обозначает H, C₁₋₁₀ алкил, C₂₋₁₀ алкенил, C₂₋₁₀ алкинил, арил или аралкил;

при условии, что R может быть незамещенным или замещенным одним или большим количеством -OH, C₁₋₁₀ алкокси, -N(R¹)₂, -SH, -S-C₁₋₁₀ алкилов или арилов. Способы получения соединений формулы можно найти, например, в патентах США №№ 4558070; 4595695; 4654370; 4895873; 4913906; 5017613; 5019398; 5049586; 5162573; 5440023; 5856569; 6131106 и 6610326.

VPA относится к 2-пропилпентаноату, противосудорожному лекарственному средству, которое, как сообщается, модифицирует возбуждающие-ингибиторные функции, повышая повторное поглощение глутамата и концентрацию γ-аминомасляной кислоты (GABA) (Hassel et al., 2001; Loscher, 1999; Owens и Nemeroff, 2003). Здесь также представлены другие названия и описания VPA, например, Depakote, Valrelease, вальпроат и вальпроат натрия. Кроме эпилепсии VPA назначают для лечения биполярного нарушения, мигрени и расстройства, характеризующегося посттравматическим

стрессом.

Сообщается, что кроме указанных выше показаний вальпроат эффективен при лечении возрастного когнитивного расстройства (Koh et al., 36th annual meeting of the Society for Neuroscience, Oct. 15, 2006, № 273.14, D,3). Постоянное подкожное введение старым крысам с нарушением памяти 100 мг/кг/день вальпроата натрия лечит их возрастное когнитивное расстройство, и их эффективность в исследовании памяти существенно улучшается. Эта дозировка дает в результате общий уровень вальпроата в плазме крови 10 мкг/мл (10 мкг/мл общий VPA). Однако лечение при постоянном подкожном введении 50 мг/кг/день VPA не является эффективным.

В некоторых вариантах, где SV2A-ингибитор вводят в комбинации с VPA или его аналогами, производными, фармацевтически приемлемыми солями или сольватами, доза VPA или его аналогов, производных, фармацевтически приемлемых солей или сольватов и SV2A-ингибитора каждая является субтерапевтической в отношении лечения возрастного когнитивного расстройства при введении по одному. В некоторых вариантах ежедневная доза SV2A-ингибитора, вводимого в комбинации с VPA или его аналогами, производными, фармацевтически приемлемыми солями или сольватами, составляет от 0,01 до 1 мг/кг. В некоторых вариантах ежедневная доза SV2A-ингибитора, вводимого в комбинации с VPA или его аналогами, производными, фармацевтически приемлемыми солями или сольватами, составляет от 0,001 до 1,0 мг/кг. В некоторых вариантах доза вальпроата, вводимого в комбинации с SV2A-ингибитором, составляет от 0,5 до 5 мкг/мл общего количества VPA. Специалист в данной области легко определяет дозы, пригодные для аналогов или производных VPA, его фармацевтически приемлемых солей или сольватов, применяя способы по этому изобретению.

Рядовому специалисту в данной области будет понятно, что описанные здесь композиции и способы можно адаптировать и модифицировать подходящим образом для адресного использования, и что описанные здесь композиции и способы можно использовать в других подходящих применениях, и что такие другие добавки и

модификации не выходят за рамки области этого изобретения.

Данное изобретение легче понять из экспериментальных подробностей, которые приведены далее. Однако специалист в данной области легко оценит, что специфические способы и обсуждаемые результаты являются только иллюстративными для изобретения, которое описано более полно в вариантах, которые приведены далее.

ПРИМЕРЫ

Введение и модели возрастного когнитивного расстройства

Считается, что к старению относятся различные состояния, характеризующиеся когнитивными расстройствами (например, возрастными нарушениями памяти [AAMI], умеренным когнитивным расстройством [MCI] и возрастным когнитивным ухудшением [ARCD]). Животные модели служат важным средством разработки и оценки методов лечения таких возрастных когнитивных расстройств. Признаки, которые характеризуют возрастное когнитивное расстройство на животных моделях, обычно распространяются на возрастное когнитивное расстройство у людей. Таким образом, эффективность на таких животных моделях прогнозирует эффективность у людей.

Из доступных моделей особо хорошо подходит для определения различия между когнитивным расстройством, относящимся к заболеванию, и расстройством, относящимся к старению, модель когнитивного расстройства у крыс Лонга-Эванса. Действительно, исчерпывающая поведенческая характеристика идентифицирует встречающуюся в природе форму когнитивного расстройства на аутбредной линии старых крыс Лонга-Эванса (Charles River Laboratories; Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107: 618-626, (1993)). В поведенческой оценке с использованием водного лабиринта Морриса (MWM) крысы обучаются и помнят расположение спасательной платформы, руководствуясь конфигурацией пространственных меток, окружающих лабиринт. Исследуют когнитивный базис действия в пробных испытаниях, применяя определения пространственного смещения животных в поисках размещения спасательной платформы. Старые крысы в исследованной популяции не имеют затруднений в плавании к видимой платформе,

но зависящее от возраста расстройство детектируют, когда платформа закамуфлирована, что требует использования пространственной информации. Действия индивидуальных старых крыс в аутбредной линии Лонга-Эванса сильно варьируются. Например, часть этих крыс действуют наравне с молодыми взрослыми животными. Однако примерно 40–50% выпадают из диапазона эффективности действия молодых животных. Это непостоянство среди старых крыс отражает правдоподобные индивидуальные различия. Таким образом, в популяции старых животных некоторые животные являются когнитивно неполноценными и обозначены как неполноценные вследствие возраста (AI), и другие животные не являются неполноценными и обозначены как старые животные без нарушений (AU). Смотри, например, работы Colombo et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14195–14199, (1997); Gallagher и Burwell, Neurobiol. Aging 10: 691–708, (1989); Rapp и Gallagher, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 9926–9930, (1996); Nicolle et al., Neuroscience 74: 741–756, (1996) и Nicolle et al., J. Neurosci. 19: 9604–9610, (1999).

Авторы используют эту крысиную модель для идентификации генов, вовлеченных в возрастные изменения когнитивной функции.

Пример 1: усиленная экспрессия генов SV2A у крыс с возрастными нарушениями

Поведенческая характеристика молодых, неполноценных вследствие возраста и старых крыс без нарушений в водном лабиринте Морриса (MWM)

Поведенческие тесты выполняют на молодых (4-месячных) и старых (24-месячных) самцах крыс Лонга-Эванса, не содержащих патогенов.

MWM-приспособление состоит из большого кругового бассейна (диаметр 1,83 м; высота, 0,58 м), заполненного водой (27°C), который непрозрачен вследствие добавления нетоксического пигмента или какого-либо другого вещества. В типичной версии теста "скрытая платформа" крыс обучают находить закамуфлированную белую спасательную платформу (высота 34,5 см), которая расположена в центре одного квадранта лабиринта примерно на 1,0 см ниже поверхности воды. Эту платформу можно

возвращать обратно на дно резервуара или поднимать до ее обычного положения снаружи лабиринта во время поведенческого исследования. Расположение платформы остается постоянным от испытания к испытанию. Так как отсутствуют локальные метки, которые отмечают положение платформы, способность крыс эффективно определять ее местонахождение от любого исходного положения на периметре бассейна зависит от использования информации, окружающей лабиринт. Лабиринт окружен черными занавесками, к которым прикреплены белые рисунки, обеспечивая очертания пространственных меток. Вторую платформу (высотой 37,5 см) с поверхностью, покрашенной в черный цвет, поднимают на 2 см выше поверхности воды во время тренировки по меткам для контроля факторов, не имеющих отношения к распознаванию. Поведение крысы в бассейне регистрируют при помощи фотокамеры, которая подвешена на высоте 2,5 м над центром бассейна. Фотокамеру соединяют с системой видеослежения (HVS Image Advanced Tracker VP200) и персональным компьютером, использующим HVS программное обеспечение, разработанное Ричардом Бейкером из HVS Image, Hampton, UK.

MWM-протокол оптимизируют в отношении чувствительности к эффектам старения на познавательную способность и относительно определений достоверных индивидуальных различий в популяции старых аутобредных крыс Лонга-Эванса (Gallagher et al. Behav. Neurosci. 107:618-626, (1993)). Крыс подвергают трем испытаниям в день в течение 8 последовательных дней с интервалом между испытаниями 60 сек. В каждом тренировочном испытании крысу выпускают в лабиринт из одной из четырех расположенных на равном расстоянии исходных позиций вокруг периметра бассейна. Исходная позиция меняется от испытания к испытанию, предотвращая, таким образом, применение стратегии ответа (например, всегда поворот налево от исходного положения для определения местонахождения спасательной платформы). Если крыса не определяет местонахождение спасательной платформы за 90 сек. в каком-либо испытании, экспериментатор направляет крысу к платформе, где она остается в течение 30 сек. Каждое шестое испытание является пробным испытанием с целью оценки

совершенствования пространственных смещений в лабиринте. В течение этих испытаний крыса плавает в течение 30 сек., при этом платформа отведена на дно бассейна, за это время платформу поднимают до ее обычного положения для завершения испытания по спасению. При завершении протокола с использованием скрытой платформы крыс оценивают на приобретение навыков в отношении меток с использованием видимой платформы. Расположение этой платформы меняется от испытания к испытанию в одной сессии из 6 тренировочных испытаний.

Близость позиции животного относительно цели используют для анализа эффективности в тренировочном и пробном испытании. Меру близости получают, определяя позиции животного в лабиринте (10 раз в сек.), обеспечивая регистрацию расстояния от спасательной платформы в среднем за 1 сек. Для пробных испытаний и тренировочных испытаний процедуру корреляции выполняют таким образом, чтобы эффективность испытаний была сравнительно объективной при различиях в расстоянии до цели от разных стартовых позиций на периметре бассейна. При выполнении этой корреляции рассчитывают среднюю скорость плавания для каждого испытания (длина пути/латентное состояние). Затем время, необходимое для плавания до цели с такой скоростью от стартовой позиции, используемой для испытания, удаляют из зафиксированного результата до компьютерного расчета эффективности испытания, т.е. совокупного расстояния в тренировочных испытаниях и среднего расстояния от цели в пробных испытаниях. Таким образом, предполагается, что оценки, полученные с использованием меры близости, отражают ошибку поиска, представляющую отклонения от оптимального поиска, т.е. прямого пути до цели, и поиска в непосредственной близости от этой позиции в течение пробных испытаний.

Компьютерные записи видеослежения компилируют, получая данные по эффективности для каждой крысы в лабиринте. Измерения в тренировочных испытаниях и пробных испытаниях анализируют методом вариационного анализа (ANOVA).

В одной серии испытаний эффективность во время тренировок со скрытой закамуфлированной платформой различается для групп,

состоящих из молодых и старых крыс [$F(1,23)=12,69$, $p<0,002$]. В этой серии испытаний не наблюдают различий между группами для тренировочных испытаний по меткам с видимой платформой. В этой серии испытаний латентность спасения в течение тренировки по меткам в среднем составляет 9,36 сек. для молодых и 10,60 сек. для старых крыс.

Используют среднюю меру близости в интерполированных пробных испытаниях для расчета коэффициента обучаемости пространственной ориентации для каждого индивидуального субъекта, как подробно описано в работе Gallagher et al., Behav. Neurosci. 107: 618-26, (1993). Если крыса быстро обучается искать платформу близко к ее расположению, ее коэффициент обучаемости пространственной ориентации является низким. Всегда в одной серии испытаний старые крысы отличаются от молодых крыс [$F(1,23)=15,18$, $p<0,001$]. Старых крыс классифицируют как крыс без нарушений или с нарушениями относительно профиля индекса обучаемости для популяции молодых подопытных крыс. Старые крысы, которые попадают в диапазон нормативов для молодых крыс (значения индексов <241), обозначены как старые без нарушений (AU). Остальные старые субъекты, которые имеют значения индексов вне диапазона эффективности для молодых животных, обозначены как старые с нарушениями (AI).

Получение РНК от поведенчески охарактеризованных крыс

Двадцать четыре аутбредные крысы Лонга-Эванса, поведенчески охарактеризованные, как описано выше, умерщвляют, обезглавливая живых животных, для получения свежей ткани головного мозга. У 24 охарактеризованных крыс извлекают головной мозг и выполняют микродиссекцию зубчатой извилины гиппокампальной области из 500 микронных срезов, полученных через поперечную ось единой гиппокампальной формации (оба гиппокампа, левый и правый). В каждой группе имеется по 8 животных (AI, AU и Y).

Выделяют общую РНК с применением реагента тризола (Invitrogen, Carlsbad, Calif.), согласно стандартному протоколу (гомогенизация в реагенте тризоле с последующей экстракцией

хлороформом и осаждение изопропанолом). Далее общую РНК очищают, применяя мининабор RNeasy (Qiagen, Valencia, Calif.). Затем создают пробы кРНК из образцов РНК на оборудовании Johns Hopkins Microarray Core Facility, обычно согласно спецификациям Affymetrix.

Кратко говоря, 5 мкг общей РНК используют для синтеза первой цепи кДНК, применяя олигонуклеотидные пробы с 24 олиго-dT plus T7 промотором в качестве праймера (Proligo LLC, Boulder, Calif.) и систему SuperScript Choice System (Invitrogen). После синтеза двухцепочечной кДНК продукт очищают экстракцией смесью фенол-хлороформ и генерируют биотинилированную антисмысловую кРНК посредством *in vitro* транскрипции, используя набор BioArray RNA High Yield Transcript Labeling (ENZO Life Sciences Inc., Farmingdale, N.Y.). Проводят фрагментацию 15 мкг биотинилированной кРНК при 94°C в течение 35 мин. (100 мМ Трих-ацетат, pH 8,2, 500 мМ KOAC, 150 мМ MgOAC). 10 мкг общей фрагментированной кРНК гибридизируют в анализе RAT genome 230-2 Affymetrix GeneChip array в течение 16 часа при 45°C и постоянном вращении (60 об./мин.).

Затем используют Affymetrix Fluidics Station 450 для промывки и окрашивания чипов, удаляя негибридизированную мишень и проводя инкубацию с конъюгатом стрептавидин-фикоэритрин для окрашивания биотинилированной кРНК. Затем окрашивание усиливают, используя козий иммуноглобулин-G (IgG) в качестве блокирующего реагента и биотинилированное анти-стрептавидин антитело (козье), с последующей стадией второго окрашивания конъюгатом стрептавидин-фикоэритрин.

Для контроля качества общей РНК из образцов используют технологию Agilent Bioanalyzer, Lab on a Chip, для подтверждения, что все образцы имеют оптимальные соотношения рРНК (1:2 для 18S и 28S, соответственно) и чистые рабочие системы.

Для контроля качества гибридизации, изображение чипа и сравнения между чипами рассматривают следующие параметры: коэффициент пересчета – относится к общей интенсивности чипа, для подтверждения одинаковой интенсивности сигнала и

окрашивания образцов; основа – оценка неспецифической или кросс-гибридизации; процент существующих сигналов: процент транскрипций, которые считаются существенно гибридованными с чипом (имеются) по алгоритму; глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназа (GAPDH) (3'/5'): представление целостности РНК по определению соотношения областей 3' к 5' для гена «домашнего хозяйства» GAPDH, ее наличие в чипе и соотношение, близкое к 1 выступает в поддержку хорошей целостности целевого объекта (образца); пики (BioB/BioC) для подтверждения уровня детектирования и чувствительности после гибридизации.

Анализ данных Microarray

Детектируют флуоресценцию, используя сканер Affymetrix G3000 GeneArray Scanner, и выполняют анализ изображения каждого генного чипа, используя программное обеспечение GeneChip Operating System 1.1.1 (GCOS) от Affymetrix и стандартные настройки. Все наборы генных чипов используют короткие олигонуклеотиды для генов в образце РНК.

Для сравнения между различными чипами применяют глобальное масштабирование, масштабирование всех наборов проб до назначенной интенсивности (TGT) 150. Общее количество существующих сигналов и коэффициенты масштабирования одинаковы для всех чипов. Дополнительный анализ на присутствие/отсутствие и статистическое различие выполняют область за областью следующим образом. Определяют, что наборы проб присутствуют в области, если они имеют существующий сигнал у четырех из восьми животных в одной группе.

Наборы проб снабжают комментариями, используя аннотацию Affymetrix от 20 июня 2005, и идентифицируют все наборы проб, представляющие специфический ген.

Выполняют анализ ANOVA величин сигналов набора проб для всех имеющихся наборов проб, объединяя две группы животных и сравнивая их с третьей группой. Выполняют анализ "AI ANOVA", где AU-группа объединена с группой молодых животных, по сравнению с AI-группой.

Рассчитывают корреляции Пирсона, сравнивающие величины сигналов набора проб с показателями обучаемости для старых

животных (исключая молодых) по всем имеющимся наборам проб. Как показано на ФИГ. 1, экспрессия генов, кодирующих SV2A, существенно повышается у старых индивидуумов с нарушениями (AI) относительно молодых индивидуумов (Y) и старых индивидуумов без нарушений (AU) в серии экспериментов, выполненных выше. Эти результаты показывают, что повышенная SV2A экспрессия коррелирует с развитием возрастного когнитивного расстройства.

Пример 2: эффект леветирацетама у крыс с возрастными нарушениями

Результаты исследований в водном лабиринте Морриса

Шесть крыс Лонга-Эванса с возрастными нарушениями (AI) (как охарактеризовано выше) тестируют на их запоминание новой пространственной информации в MWM, в различных условиях обработки лекарство/контроль (контрольный носитель и два разных уровня доз леветирацетама). MWM протокол по существу аналогичен протоколу, описанному в примере 1. Специально для этого исследования проводят испытание на сохранение данных в памяти после тренировочных испытаний, как описано ниже.

AI-крысам предоставляют шесть тренировочных испытаний за тренировочный день с 60-секундным интервалом каждый раз между тренировочными испытаниями в течение двух последовательных дней. В каждом тренировочном испытании крысу выпускают в лабиринт из одной из четырех исходных позиций, расположенных на равном расстоянии вокруг периметра бассейна. Если крыса не определяет местонахождение спасательной платформы за 90 сек. в каком-либо испытании, экспериментатор направляет крысу к платформе, где она остается в течение 30 сек. В каждый тренировочный день за 30 мин. – 1 час до всех тренировочных испытаний AI-крыс предварительно обрабатывают в условия по одному из трех вариантов: 1) контрольный носитель (0,9% физиологический раствор); 2) леветирацетам (5 мг/кг/день) и 3) леветирацетам (10 мг/кг/день); посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции. Шесть тех же AI-крыс используют для всех испытаний, так что каждые условия обработки тестируют на всех шести крысах. Следовательно, в противовес любым возможным смещениям расположение спасательной платформы и

пространственные метки, окружающие водный лабиринт, различны для трех вариантов условий обработки. Следовательно, применяя один набор расположений и пространственных меток, двух крыс обрабатывают контрольным физиологическим раствором, двух – леветирацетамом (5 мг/кг/день) и двух – леветирацетамом (10 мг/кг/день). Применяя второй набор расположений и пространственных меток, двух крыс, обработанных контрольным физиологическим раствором в первом тесте, обрабатывают либо леветирацетамом (5 мг/кг/день), либо леветирацетамом (10 мг/кг/день) и двух крыс, предварительно обработанных леветирацетамом (5 мг/кг/день), обрабатывают либо контрольным физиологическим раствором, либо леветирацетамом (10 мг/кг/день) и двух крыс, предварительно обработанных леветирацетамом (10 мг/кг/день), обрабатывают либо контрольным физиологическим раствором, либо леветирацетамом (5 мг/кг/день). Применяя последний набор расположений и пространственных меток, снова меняют группировку крыс таким образом, что каждую группу обрабатывают в условиях, отличных от условий предыдущих обработок.

После второго тренировочного дня и завершения двенадцати тренировочных испытаний (в течение двух дней) крысу возвращают в ее родную клетку и помещают в жилую комнату. Через 24 часа отсрочки после последнего тренировочного испытания крысу подвергают одному тестовому испытанию ("испытанию на сохранение данных в памяти"), которое представляет собой аналогичную MWM-задачу, как и тренировочные испытания, но удалив спасательную платформу.

Для испытания на сохранение данных в памяти MWM-круговой бассейн делят на 4 квадранта. Особый квадрант, где размещена спасательная платформа в тренировочных испытаниях, обозначают "целевой квадрант". Особую область, где расположена платформа в тренировочных испытаниях, обозначают "целевое кольцо". В испытании на сохранение данных в памяти определяют время, которое AI-крысы проводят, плавая в целевом квадранте, и затем строят график как процент от общего времени плавания. На ФИГ. 2 показаны результаты одного такого набора испытаний на

сохранение данных в памяти. Определяют также время, которое АІ-крысы проводят в целевом кольце. На ФИГ. 2 показаны результаты одного такого набора испытаний на сохранение данных в памяти. Временные данные собирают для всех трех вариантов условий лекарственного лечения.

В испытании на сохранение данных в памяти, результаты которого изображены на ФИГ. 2, время которое АІ-крысы проводят в целевом квадранте, составляет примерно 25%, что соответствует эффективности, эквивалентной результатам в отсутствие в памяти информации о местоположении платформы. Эта эффективность несущественно улучшена в группе, животные которой обработаны леветирацетамом при 5 мг/кг/день. Однако группа, животные которой обработаны леветирацетамом при 10 мг/кг/день, демонстрируют существенно улучшенную память по сравнению с контрольными животными, обработанными носителем, на что указывает существенное увеличение времени, проводимого в целевом квадранте, примерно до 35% от общего времени плавания (смотри ФИГ. 2). Этот уровень эффективности эквивалентен для молодых и старых крыс без нарушений, указывая, что лечение леветирацетамом 10 мг/кг/день дает существенное восстановление способности АІ-крыс находить оптимальный маршрут в этом MWM. Эффективность лечения леветирацетамом 10 мг/кг/день также видна по времени, проводимому в целевом кольце (смотри ФИГ. 2).

Результаты исследований в лабиринте с радиальными рукавами

Эффекты леветирацетама на сохранение в памяти пространственных данных для старых крыс с нарушениями (АІ) оценивают, ставя поведенческую задачу в лабиринте с радиальными рукавами (RAM), используя контрольный носитель и пять различных уровней дозировки леветирацетама (1,25 мг/кг/день, 2,5 мг/кг/день, 5 мг/кг/день, 10 мг/кг/день и 20 мг/кг/день). RAM-поведенческие испытания проводят на десяти АІ-крысах. Все шесть вариантов условий обработки тестируют на всех десяти крысах, как описано выше для MWM-исследования.

Используемая RAM-установка состоит из восьми равноудаленных рукавов. От каждой грани октагональной центральной платформы (диаметр 30 см, высота 51,5 см) выступает

рукав приподнятого лабиринта (ширина 7 см × длина 75 см). Прозрачные боковые стенки на рукавах имеют высоту 10 см и расположены под углом 65°, образуя желоб. В дальнем конце каждого рукава размещают кювету с кормом (диаметр 4 см, глубина 2 см). В качестве награды используют Froot Loops™ (Kellogg Company). Блоки, сконструированные из Plexiglas™ (высота 30 см × ширина 12 см), можно расположить так, чтобы они препятствовали входу в какой-либо рукав. Вокруг установки с лабиринтом предусмотрены также многочисленные дополнительные метки.

AI-крыс сначала подвергают пред-тренировочному тестированию (Chappell et al. *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Пред-тренировочный тест состоит из фазы привыкания (4 дня), тренировочной фазы со стандартной задачей успех-перемещение (18 дней), другой тренировочной фазы (14 дней), на которой назначают краткую отсрочку между презентацией подгруппы рукавов, назначенной экспериментатором (например, 5 рукавов доступны и 3 рукава заблокированы), и завершения, включающего задачу успех-перемещение с восемью рукавами (т.е., все восемь рукавов доступны).

На фазе привыкания крыс знакомят с лабиринтом в течение 8-минутной сессии на протяжении четырех последовательных дней. В каждой из этих сессий разбрасывают кормовое вознаграждение по RAM, сначала на центральной платформе и в рукавах, и затем постепенно ограничиваясь рукавами. После этой фазы привыкания применяют стандартный тренировочный протокол, в котором располагают гранулу корма в конце каждого рукава. Крыс подвергают одному испытанию каждый день в течение 18 дней. Ежедневное испытание заканчивают, когда все восемь гранул корма получены, или когда сделано 16 попыток, или истекли 15 мин. По завершении этой тренировочной фазы проводят вторую тренировочную фазу, на которой повышается требование к памяти посредством введения краткой отсрочки во время испытания. Вначале каждого испытания блокируют три рукава восьмирукавного лабиринта. Крысам позволяют получать корм в пяти рукавах, к которым разрешен доступ в течение этой начальной

'информационной фазы' испытания. Затем крыс удаляют из лабиринта на 60 сек., в течение которых убирают из лабиринта барьеры, разрешая, таким образом, доступ ко всем восьми рукавам. Затем крыс помещают обратно в центр платформы и разрешают получить оставшиеся кормовые награды в течение этой фазы испытания 'теста с отсрочкой'. Идентичность и конфигурация рукавов варьируются на протяжении испытаний.

Отслеживают количество "ошибок", которые делают AI-крысы в течение фазы теста с отсрочкой. Ошибка случается в испытании, если крысы входят в рукав, из которого уже забрали корм в части испытания до отсрочки, или если они повторно посещают рукав, который уже посещали в сессии после отсрочки.

По завершении пред-тренировочного теста крыс подвергают испытаниям с более продолжительными интервалами отсрочки, т.е. с отсрочкой в один час между информационной фазой (презентация с несколькими заблокированными рукавами) и тестом на сохранение информации в памяти (презентация со всеми рукавами). В течение интервала отсрочки крыс оставляют вне лабиринта в исследовательской комнате на тележках в их индивидуальных родных клетках. AI-крыс предварительно обрабатывают за 30-40 мин. до ежедневных испытаний, вводя однократную дозу по одному из следующих вариантов условий: 1) контрольный носитель (0,9% физиологический раствор); 2) леветирацетам (1,25 мг/кг/день); 3) леветирацетам (2,5 мг/кг/день); 4) леветирацетам (5 мг/кг/день); 5) леветирацетам (10 мг/кг/день); 6) леветирацетам (20 мг/кг/день), посредством внутрибрюшинной (i.p.) инъекции. Инъекции делают через день, чередуя с днями промывки. В течение 23 дней тестирования каждую AI-крысу обрабатывают в условиях по всем шести вариантам. В противовес любым возможным смещениям, оценивают эффект лекарственного средства, применяя серии возрастающих-убывающих доз, т.е. серии доз дают сначала в порядке возрастания и затем повторяют в порядке убывания. Следовательно, для каждой дозы имеется два определения.

В контексте введения различных доз леветирацетама и контрольного носителя применяют параметрические статистики (парные t-тесты) для сравнения эффективностей в тесте на

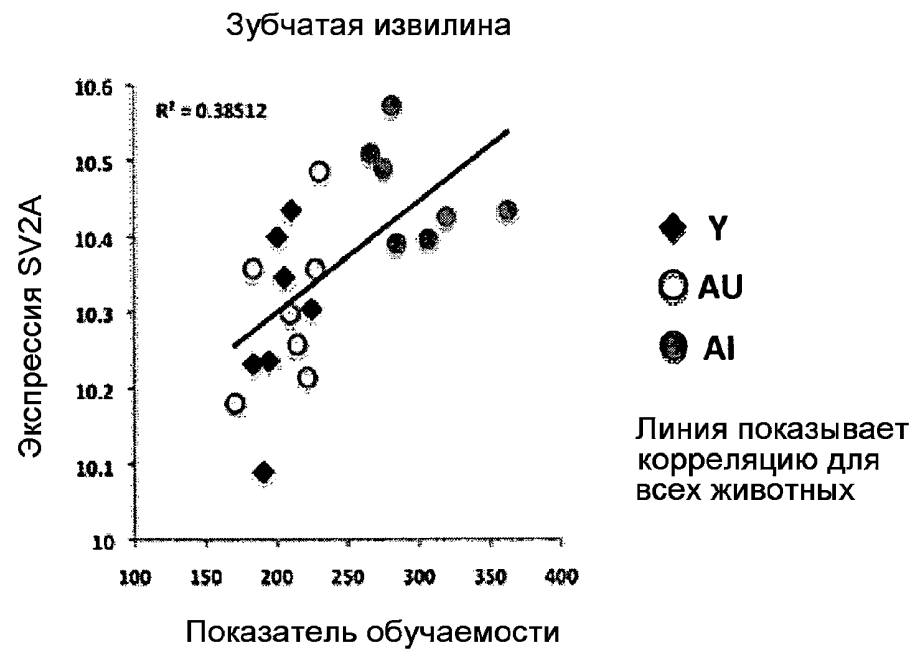
удерживание в памяти информации AI-крысами в версии RAM задачи с отсрочкой в один час (смотри ФИГ. 3). Среднее количество ошибок, которые случаются в испытаниях, также существенно меньше при лечении леветирацетамом 5 мг/кг/день (среднее количество ошибок $\pm$ стандартное отклонение от среднего (SEM) = $0,75 \pm 0,32$) и 10 мг/кг/день (среднее количество ошибок $\pm$ SEM = $0,80 \pm 0,27$), чем при использовании контрольного носителя (среднее количество ошибок $\pm$ SEM = $2,00 \pm 0,42$). Относительно лечения контрольным носителем: леветирацетам существенно улучшает эффективность памяти при 5 мг/кг/день ($t(9)=2,18$, $p=0,057$) и 10 мг/кг/день ($t(9)=2,37$, $p=0,042$).

Для расчета эквивалентной дозы для человека (HED) авторы применяют формулу: $HED \text{ (мг/кг)} = \text{доза для крыс (мг/кг)} \times 0,16$ (смотри работу «Определение безопасной начальной дозы в клинических испытаниях терапии на взрослых здоровых добровольцах», декабрь 2002, Center for Biologics Evaluation and Research) для дозировки леветирацетама с целью лечения возрастного когнитивного расстройства у людей. Следовательно, доза 5 мг/кг/день для крыс эквивалентна 0,8 мг/кг/день для людей и доза 10 мг/кг/день для крыс эквивалентна 1,6 мг/кг/день для людей.

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение фармацевтической композиции, содержащей бриварацетам или его фармацевтически приемлемую соль в количестве (a) 5-140 мг, (b) 0,7-180 мг, с) 7-15 мг, (d) 2,5-180 мг, или (e) 4-130 мг, для улучшения когнитивной функции у субъекта с возрастным когнитивным расстройством или риском его возникновения.

По доверенности

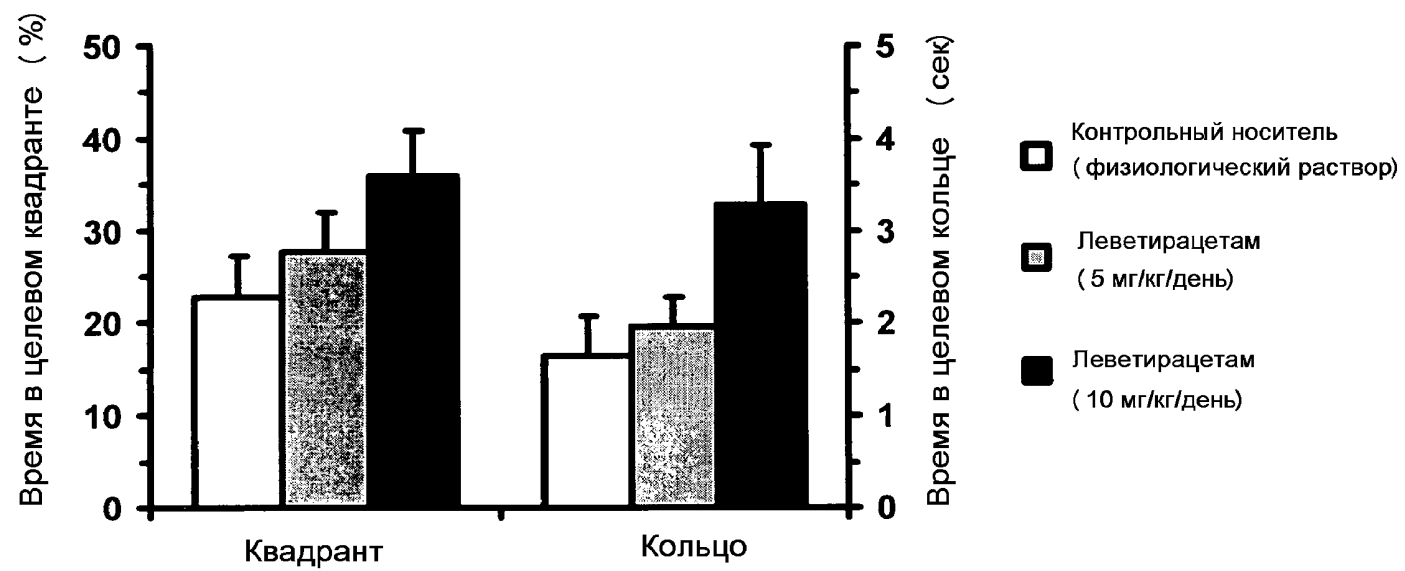


Корреляции:

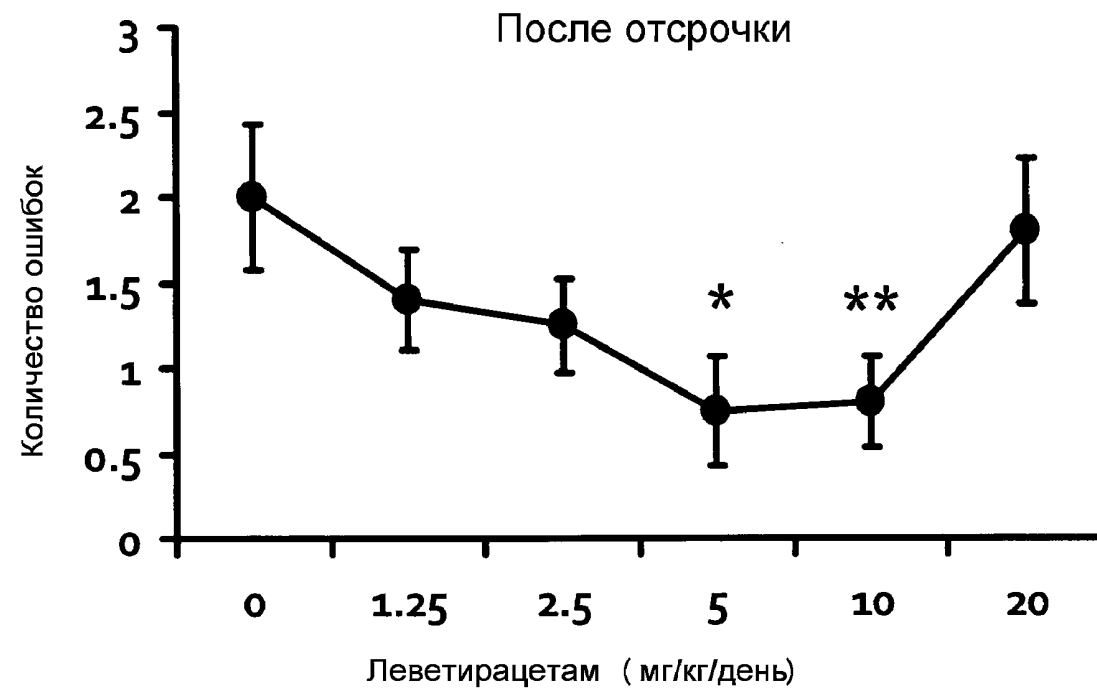
Все: $r = 0.62$

Старые: $r = 0.61$

Фиг. 1



Фиг. 2



* $t(9) = 2.18, p = 0.057$

** $t(9) = 2.37, p = 0.042$

Фиг. 3

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference JHUC-024-WO1	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2009/005647	International filing date (day/month/year) 16/10/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 16/10/2008
Applicant THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 3
☒ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/005647

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/19 A61K31/4015 A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ROZZINI R ET AL: "Treatment of cognitive impairment secondary to degenerative dementia: Effectiveness of oxiracetam therapy." ACTA NEUROLOGICA FEB 1993, vol. 15, no. 1, February 1993 (1993-02), pages 44-52, XP009127254 ISSN: 0001-6276 page 44 - page 46 the whole document ----- -/-	1-46

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 December 2009

Date of mailing of the international search report

28/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Albayrak, Timur

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/005647

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MARINI G ET AL: "PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND STUDY OF PRAMIRACETAM CI-879 IN THE TREATMENT OF ELDERLY SUBJECTS WITH MEMORY IMPAIRMENT" ADVANCES IN THERAPY, vol. 9, no. 3, 1992, pages 136-146, XP009127252 ISSN: 0741-238X the whole document	1-46
X	LIPPA CAROL ET AL: "Levetiracetam: Seizure management for elderly patients with cognitive impairment" NEUROLOGY, vol. 70, no. 11, Suppl. 1, March 2008 (2008-03), page A97, XP009127253 & 60TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-ACADEMY-OF-NEUROLOGY; CHICAGO, IL, USA; APRIL 12 -19, 2008 ISSN: 0028-3878 the whole document	1-46
X	US 5 886 023 A (OTOMO EIICHI [JP] ET AL) 23 March 1999 (1999-03-23) claims 1-24	1-46
X	US 2006/063707 A1 (BAUDRY MICHEL [US] ET AL) 23 March 2006 (2006-03-23) claims 1,3,8,9,16	1-46
X	US 2007/244143 A1 (BARLOW CARROLEE [US] ET AL) 18 October 2007 (2007-10-18) paragraphs [0092], [0093]	1-46
X	US 2007/298098 A1 (JENKINS SCOTT A [US] ET AL) 27 December 2007 (2007-12-27) paragraph [0045]	24,25
X	EP 1 731 149 A (UCB SA [BE]) 13 December 2006 (2006-12-13) paragraph [0041]	24,25
X	US 2008/076820 A1 (OTOMO EIICHI [JP] ET AL) 27 March 2008 (2008-03-27) paragraph [0036]	24,25
P,X	WO 2009/109547 A (UCB PHARMA SA [BE]; SCHENKEL ERIC [BE]; POULAIN CLAIRE [BE]; DODELET B) 11 September 2009 (2009-09-11) examples 1-7	24,25
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/005647

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"P.5.017 Use of valproate in treatment of behavioural and psychological disturbances of dementia" EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV, AMSTERDAM, NL, vol. 15, 1 January 2005 (2005-01-01), page S565, XP025327109 ISSN: 0924-977X [retrieved on 2005-01-01] the whole document -----	1-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/005647

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5886023	A	23-03-1999	NONE	
US 2006063707	A1	23-03-2006	WO 2006034196 A1	30-03-2006
US 2007244143	A1	18-10-2007	NONE	
US 2007298098	A1	27-12-2007	NONE	
EP 1731149	A	13-12-2006	AU 2006256954 A1	14-12-2006
			CA 2610802 A1	14-12-2006
			WO 2006131322 A2	14-12-2006
			JP 2008542417 T	27-11-2008
			US 2009131508 A1	21-05-2009
US 2008076820	A1	27-03-2008	NONE	
WO 2009109547	A	11-09-2009	NONE	