

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202090521 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.06.10(51) Int. Cl. *A61K 31/192* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2018.08.28

(54) НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

(31) 62/550,826

(72) Изобретатель:

(32) 2017.08.28

Томпсон Скотт, Ван Дайк Адам, Томас
Крейг, Моррис Патрик (US)

(33) US

(86) PCT/US2018/048339

(74) Представитель:

(87) WO 2019/046300 2019.03.07

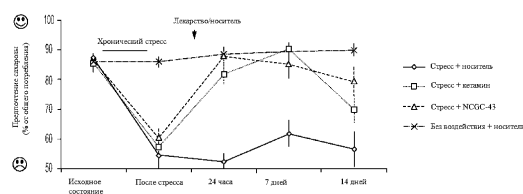
Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.
(RU)

(71) Заявитель:

ЮНИВЕРСИТИ ОФ МЭРИЛЕНД,
БАЛТИМОР; ЗЕ ЮНАЙТИД
СТЕЙТС ОФ АМЕРИКА,
ЭЗ РЕПРИЗЕНТИД БАЙ ЗЕ
СЕКРЕТАРИ, ДИПАРТМЕНТ ОФ
ХЕЛС ЭНД ХЬЮМАН СЕРВИСИС
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к новым селективным отрицательным аллостерическим модуляторам рецепторов GABA_A, содержащих субъединицу альфа5, которые подвергают дейтерированию для улучшения их медицинских свойств посредством увеличения периода их полувыведения, что делает их пригодными в качестве быстродействующих фармацевтических средств лечения расстройств, связанных с депрессией.

Тест продолжения сахара



A1

202090521

202090521

A1

A61K 31/192 2006.01; A61K 31/19 2006.01;
A61K 9/20 2006.01; A61K 31/185 2006.01

НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] В настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США с серийным номером 62/550826, поданной 28 августа 2017 года. Полное содержание указанной заявки включено в данный документ посредством ссылки, как если бы оно было полностью изложено в данном документе.

ПОДДЕРЖКА ГОСУДАРСТВЕННЫХ ФОНДОВ

[0002] Данное изобретение разработано при государственной поддержке по гранту номер MN086828, присужденному Национальным институтом здравоохранения. Государство имеет определенные права на данное изобретение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

1. Область техники

[0003] Настоящее изобретение относится к области неврологии, психиатрии, фармакологии и медицины. В частности, настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения, предупреждения или облегчения депрессии и/или других психиатрических и неврологических состояний с применением отрицательных аллостерических модуляторов (NAM), селективных к рецепторам гамма-аминомасляной кислоты (GABA), содержащим субъединицы альфа5, которые дейтерированы в ключевых положениях для повышения их медицинской ценности в качестве быстродействующих соединений-антидепрессантов. Дейтерированные соединения имеют улучшенные свойства, поскольку дейтерирование осуществлено, в частности, для увеличения их периода полувыведения из организма человека.

2. Уровень техники

[0004] Рецептор гамма-аминомасляной кислоты А (GABA_AR) представляет собой ионотропный рецептор и лиганд-управляемый ионный канал. GABA_AR встречаются во всех организмах с центральной нервной системой. Вследствие их широкого распространения в нервной системе млекопитающих, они играют роль практических во всех функциях головного мозга. Эндогенный лиганд GABA_AR представляет собой гамма-

аминомасляную кислоту (GABA), главный ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной системе. GABA_AR представляют собой гетеропентамерные лиганд-управляемые ионные каналы. В настоящее время идентифицированы девятнадцать субъединиц рецепторов GABA_A. Большинство рецепторов GABA_A содержат субъединицы α , β и $\gamma 2$ в стехиометрическом соотношении 2:2:1. Первичный активирующий сайт GABA_AR представляет собой связывающий сайт для GABA и для некоторых лекарственных соединений, включая мусцимол, габоксадол и бикикуллин. Граница раздела между смежными субъединицами $\gamma 2$ и α образует бензодиазепиновый сайт, аллостерический модулятор воротного механизма ионного канала. Идентичность субъединицы α определяет фармакологический профиль данного сайта. Рецепторы, содержащие субъединицы $\alpha 1$, $\alpha 2$ или $\alpha 3$, потенцируются золпидемом, агонистом бензодиазепинового типа 1, а рецепторы, содержащие субъединицы $\alpha 5$, по существу нечувствительны к золпидему. Лекарственные соединения, связывающиеся в данном сайте, могут влиять на способность GABA активировать GABA_AR, включая положительные аллостерические модуляторы, которые усиливают функцию, и отрицательные аллостерические модуляторы, которые снижают функцию. В недавних исследованиях показано, что субъединицы $\alpha 1$ предпочтительно опосредуют седативный, противосудорожный и амнезический эффекты бензодиазепинов, тогда как субъединицы $\alpha 2$ и $\alpha 3$ опосредуют их анксиолитический эффект. Помимо анксиолитических агонистов бензодиазепинов, существует класс лекарственных соединений, примерами которых являются β -карболины, которые действуют как полные или частичные обратные агонисты бензодиазепинового сайта, снижая функцию рецептора GABA_A. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения частичные обратные агонисты обеспечивают преимущество более широкого диапазона терапевтических концентраций и более низкой вероятности инициации тревоги или эпилептиформного разряда.

[0005] мРНК $\alpha 5$ -субъединицы в высокой степени экспрессируется в пирамидальных клетках гиппокампа и коры головного мозга (Allen Brain Atlas), и $\alpha 5$ -содержащие рецепторы GABA_A локализируются в дендритах гиппокампальных пирамидальных клеток CA1 в синаптических и экстрасинаптических сайтах. Поскольку дезингибирование усиливает индукцию долговременной потенциации (LTP), и вследствие их селективной локализации в переднем мозге, разработаны лекарственные соединения, которые селективно ингибируют $\alpha 5$ -содержащие рецепторы, в качестве усилителей когнитивных функций. Например, показано, что частичные обратные агонисты $\alpha 5$ -содержащих рецепторов GABA_A усиливают ассоциативное запоминание в обучающих задачах, зависящих от гиппокампа.

[0006] Подобная антидепрессантам эффективность частичных обратных агонистов рецепторов $GABA_A$, содержащих субъединицу $\alpha 5$, в животных моделях депрессивного поведения была впервые описана авторами Fishell et al (2015). Быстрое начало антидепрессивного действия, продемонстрированное с помощью признанных доклинических моделей, например, весьма желательно с клинической точки зрения, и никогда не было испытано с применением указанных соединений. Проведенные исследования обеспечивают возможность показать, что частичные обратные агонисты рецепторов $GABA_A$, содержащих субъединицу $\alpha 5$, пригодны по меньшей мере в качестве средства лечения депрессии.

[0007] Депрессивные расстройства и их последствия, такие как суицид, представляют собой серьезную глобальную проблему. Современную классическую терапию депрессии с применением селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI) для достижения эффективности проводят в течение 6-8 недель, и она эффективна лишь у примерно 50% пациентов, принимающих ее. Не существует быстродействующих антидепрессантов, одобренных в настоящее время FDA. Те, которые в данный момент находятся в стадии разработки, демонстрируют множество побочных эффектов, которые ограничивают их клиническую применимость, таких как вероятность злоупотребления и способность вызывать реакции психозного типа. Существуют альтернативные медицинские препараты против депрессии, однако многие из них имеют тот же недостаток, заключающийся в необходимости продолжительного лечения до достижения эффективности, и многие из них также не эффективны или лишь частично эффективны. Таким образом, существует необходимость в идентификации новых лекарственных соединений, которые можно использовать для лечения депрессивных расстройств и снижения частоты суицидов в мировом масштабе.

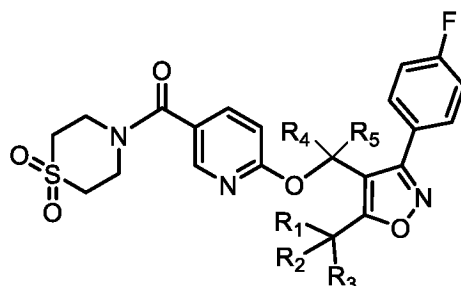
[0008] Рецептор гамма-аминомасляной кислоты A ($GABA_A R$) представляет собой ионотропный рецептор и лиганд-управляемый ионный канал. Его эндогенным лигандом является гамма-аминомасляная кислота (GABA), главный ингибирующий нейротрансмиттер в центральной нервной системе. Первичный активирующий сайт $GABA_A R$ представляет собой связывающий сайт для GABA и для некоторых лекарственных соединений, включая мусцимол, габоксадол и бикикуллин. Вторичный связывающий сайт в $GABA_A R$ представляет собой так называемый бензодиазепиновый рецепторный сайт. Лекарственные соединения, связывающиеся в данном сайте, могут влиять (усиливать или угнетать) способность GABA активировать $GABA_A R$. $GABA_A R$ встречается во всех организмах с центральной нервной системой. Вследствие их

широкого распространения в нервной системе млекопитающих, они играют роль практических во всех функциях головного мозга.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] Настоящее изобретение относится к композициям и способам лечения некоторых медицинских состояний, включая расстройства, связанные с депрессией; расстройства, связанные с тревогой; расстройства, связанные с вниманием; расстройства, связанные с психозом; расстройства личности; пищевые расстройства; ухудшение когнитивных функций (включая те, которые возникают после травматического повреждения головного мозга (ТВИ), или ухудшение когнитивных функций, не связанное с ТВИ; нейропатическую боль; хроническую мышечную или костную боль; диабетические осложнения вследствие повреждения нервов; генерализованный приступ мышечной слабости; повторяющиеся эпизоды сна в течение дня; мигрень; зависимость; или их комбинации.

[0010] В частности, настоящее изобретение включает дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM в соответствии с Формулой I:



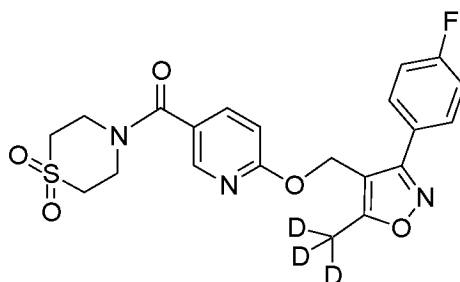
Формула I

где R₁, R₂ и R₃, каждый независимо, представляют собой H или D, при условии, что по меньшей мере один из R₁, R₂ и R₃ представляет собой D, и где R₄ и R₅, каждый независимо, представляют собой H или D.

[0011] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению GABA_{A5}-NAM, выбранному из группы, состоящей из: этил-(S)-7-метокси-9-оксо-11,12,13,13а-тетрагидро-9Н-бензо[е]имидазо[5,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-карбоксилата (L-655708); 3-бром-10-(дифторметил)-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-а][1,2,4]триазоло[1,5-d][1,4]дiazепина (RO4938581); N-бензил-6-этокси-4-оксо-1Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид (CP-457920); 3-трет-бутил-7-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-илметокси)пиразоло(1,5-d)(1,2,4)триазина (MRK-016); и (1,1-диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанона (RG-1662);

которое является дейтерированным. В других вариантах реализации настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанола; 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотинитрила; и 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотиновой кислоты.

[0012] Предпочтительно, дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM соответствует Формуле II



Формула II.

[0013] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение также включает дейтерированное соединение, родственное басмисанилу или производное басмисанила, как описано в настоящем документе, которое синтезируют: (а) обработкой (3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанола основанием или в основных условиях в присутствии донора дейтерия, или с последующей обработкой донором дейтерия; (b) добавлением продукта стадии (а) к 6-хлорникотинитрилу или метил-6-хлорникотинату; (с) гидролизом продукта стадии (b) до карбоновой кислоты; и (d) амидным сочетанием продукта стадии (с) с тиоморфолин-1,1-диоксидом или его солью. Донором дейтерия может быть D₂O или CD₃OD.

[0014] В дополнительных вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу получения дейтерированного соединения RG-1662, включающему обработку соединения, выбранного из группы, состоящей из 6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)никотинитрила; 6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)никотинамида; и 6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)никотиновой кислоты, основанием в присутствии дейтерийсодержащего растворителя. Предпочтительно, дейтерийсодержащий растворитель представляет собой D₂O.

[0015] Некоторые варианты реализации настоящего изобретения относятся к дейтерированному соединению GABA_{A5}-NAM по п. 1, которое имеет более продолжительный биологический период полувыведения при его введении млекопитающему, чем недейтерированное соединение такой же структуры.

[0016] В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение также относится к способу лечения расстройства, связанного с депрессией, у субъекта, представляющего собой человека, нуждающегося в этом, включающему введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества дейтерированного соединения GABA_{A5}-NAM, описанного в настоящем документе. В предложенном способе дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM можно вводить перорально, интрадермально, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, посредством инфузии или в виде дермального пластыря, и его можно вводить субъекту каждые 0,5, 1, 2, 3 или 4 дня.

[0017] В некоторых вариантах реализации предложенный способ включает те, в которых дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM вводят субъекту в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими препаратами для лечения или облегчения депрессии. Указанные терапевтические препараты могут включать, но не ограничиваются ими, введение антидепрессивного препарата, выбранного из группы, состоящей из ингибитора моноаминоксидазы, селективного ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина-норэпинефрина, тройного ингибитора обратного захвата, модулятора функции ацетилхолина в ЦНС, стимулятора, анти-глюкокортикоидов, антагониста глутаматного рецептора типа NMDA, трициклических антидепрессантов и любой их комбинации. Расстройство, связанное с депрессией, может быть выбрано из одного или более из общей депрессии, большого депрессивного расстройства (клинической депрессии), дистимии, суицидальности, униполярной депрессии, биполярной депрессии, психотической депрессии, атипичной депрессии, сезонного аффективного расстройства, предменструального дисфорического расстройства, эндогенной депрессии, кататонической депрессии, посттравматического стрессового расстройства, послеродовой депрессии, депрессии, возникающей на фоне заболевания или травмы, депрессии, возникающей на фоне приема лекарственных средств или алкоголя, резистентной к лечению депрессии и любой их комбинации. Другие расстройства и патологические состояния, включенные в определение связанных с депрессией расстройств, представляют собой те, при которых указанные симптомы возникают как вторичное следствие некоторых других первичных медицинских состояний, таких как опухоль, травма, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, алкоголизм. В предпочтительных способах дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM выбрано из группы, состоящей из (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанола; 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-илметокси)никотинитрила; 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-илметокси)никотиновой кислоты; и (1,1-диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-

(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метадона. Также в предпочтительных способах субъект представляет собой человека.

ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0018] На фиг. 1А, фиг. 1В, фиг. 1С, фиг. 1D, фиг. 1Е и фиг. 1F представлены результаты ЯМР спектроскопии, подтверждающие химическую природу промежуточных соединений, представленную структурой, а также конечного продукта схемы синтеза для получения NCGC-43, как показано ниже в примере 1.

[0019] На фиг. 2 представлена диаграмма, демонстрирующая результаты испытания предпочтения сахарозы в указанных условиях.

[0020] На фиг. 3 представлена диаграмма, демонстрирующая результаты теста «социального взаимодействия» в указанных условиях.

[0021] На фиг. 4А представлена схема теста «открытое поле».

[0022] На фиг. 4В, фиг. 4С, фиг. 4D и фиг. 4Е представлены столбчатые диаграммы, иллюстрирующие результаты проведенного теста «открытое поле».

[0023] На фиг. 5 представлена диаграмма, иллюстрирующая результаты теста в приподнятом крестообразном лабиринте.

[0024] На фиг. 6А, фиг. 6В, фиг. 6С и фиг. 6D представлены диаграммы, иллюстрирующие результаты испытания принудительного плавания (% времени неподвижности (фиг. 6А), время задержки до неподвижности (фиг. 6В), время в неподвижном состоянии (фиг. 6С) и эпизоды неподвижности (фиг. 6D).

[0025] На фиг. 7 представлена диаграмма, иллюстрирующая дозозависимую взаимосвязь NCGC-43 в испытании принудительного плавания.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

1. Определения

[0026] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, которое обычно понимается специалистами в данной области техники. Хотя при практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения могут быть использованы различные способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, далее представлено описание подходящих способов и материалов. Однако опытным специалистам понятно, что использованные и описанные способы и материалы являются примерами и могут не быть единственно возможными для применения согласно настоящему изобретению. Кроме того, поскольку результаты измерений неизбежно связаны с вариабельностью, то значения температуры, массы, объема, временного

интервала, рН, солености, молярности или моляльности, диапазона, концентрации и любых других параметров, количества или числовые выражения, приведенные в настоящем документе, являются приблизительными, а не точными или предельными значениями, если специально не указано иное.

[0027] Если не указано иное, все технические и научные термины, использованные в данном контексте, имеют то же значение, которое обычно понимается в той области техники, к которой относится данное изобретение, и на момент его подачи. Хотя при практическом осуществлении или испытании настоящего изобретения можно использовать различные способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, ниже описаны подходящие способы и материалы. Однако опытным специалистам понятно, что использованные и описанные способы и материалы являются примерами и могут не быть единственно возможными для применения согласно настоящему изобретению. Кроме того, также следует понимать, что поскольку результаты измерений неизбежно связаны с вариабельностью, то значения температуры, массы, объема, временного интервала, рН, солености, молярности или моляльности, диапазона, концентрации и любых других параметров, количества или числовые выражения, приведенные в настоящем документе, являются приблизительными, а не точными или предельными значениями, если специально не указано иное. Таким образом, если это уместно для настоящего изобретения, и как понятно специалистам в данной области техники, надлежащим образом описаны различные аспекты настоящего изобретения с использованием приблизительных или относительных терминов, а также термины степени, обычно используемые в патентных заявках, такие как: измеренный, примерно, приблизительно, по существу, в основном, состоящий по существу из, содержащий и эффективное количество.

[0028] Термин «примерно» в данном контексте означает плюс или минус 20 процентов от указанного значения, то есть, например, «примерно 0,125» означает $0,125 \pm 0,025$, и «примерно 1,0» означает $1,0 \pm 0,2$.

[0029] Термин «дейтерий» в данном контексте относится к стабильному изотопу водорода с массой, примерно в два раза превышающей массу наиболее распространенного изотопа, т.е. с массой примерно 2 атомные единицы массы.

[0030] Термин «биологический период полувыведения» в данном контексте относится ко времени, которое необходимо живому организму для удаления половины количества введенного вещества посредством нормального выведения.

[0031] Термин «лечение» относится к вмешательству в течение заболевания, такому как введение фармацевтической композиции субъекту, нуждающемуся в этом. Такое лечение

включает выполнение стадии для достижения преимущественного или требуемого результата, включая клинические результаты, такие как устранение, облегчение или ослабление одного или более симптомов заболевания, расстройства или патологического состояния; уменьшение степени заболевания, расстройства или патологического состояния; отсрочку или замедление развития заболевания, расстройства или патологического состояния; предупреждение или снижение вероятности или частоты рецидива заболевания, расстройства или патологического состояния; облегчение или стабилизацию метрики (статистики) заболевания, расстройства или патологического состояния; или прямое или косвенное усиление эффективности другого медицинского препарата, оказывающего благоприятный эффект при лечении данного заболевания, расстройства или патологического состояния.

[0032] Термин «расстройство, связанное с депрессией» в данном контексте включает любое расстройство, вызывающее депрессию, связанное с ней или определяемое депрессией, а также любое расстройство или патологическое состояние, имеющее симптомы депрессии. В данном контексте указанный термин также включает когнитивные расстройства, нарушения памяти, злоупотребление психоактивными веществами и психотические расстройства. Депрессивные расстройства включают, но не ограничиваются ими, общую депрессию, большое депрессивное расстройство (клиническую депрессию), дистимию, суицидальность, униполярную депрессию, биполярную депрессию, психотическую депрессию, атипичную депрессию, сезонное аффективное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, эндогенную депрессию, кататоническую депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, послеродовую депрессию и любую их комбинацию. Другие расстройства и патологические состояния, входящие в определение расстройств, связанных с депрессией, представляют собой расстройства, связанные с тревогой; ангедонию; расстройства, связанные с вниманием; расстройства, связанные с психозом; расстройства личности; нарушения сна; пищевые расстройства; нарушение когнитивных функций (включая те, которые возникают после травматического повреждения головного мозга (ТВИ) или нарушение когнитивных функций, не связанное с ТВИ); расстройства памяти; нарушения познавательных способностей; нейропатическую боль; хроническую мышечную или костную боль; диабетическую нейропатию; генерализованный приступ мышечной слабости; повторяющиеся эпизоды сна в течение дня; мигрень; зависимость; или их комбинацию. Другие расстройства и патологические состояния, включенные в определение связанных с депрессией расстройств, представляют собой те, при которых указанные симптомы возникают как вторичное следствие некоторых других первичных

медицинских состояний, таких как опухоль, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, алкоголизм.

[0033] Термин «субъект, нуждающийся в этом» в данном контексте относится к любому животному, предпочтительно млекопитающему, и наиболее предпочтительно к человеку. В данное определение включены также лабораторные животные, домашние и служебные животные, сельскохозяйственные животные и животные в зоопарках. Предпочтительные животные включают мышей, крыс, кроликов, обезьян, приматов и людей.

[0034] Термин «терапевтически эффективное количество» в данном контексте означает количество терапевтического агента, которое при введении субъекту имеет предполагаемый терапевтический эффект. Терапевтический эффект представляет собой эффект, который обеспечивает лечение предполагаемого расстройства или патологического состояния, включая улучшение заболевания, расстройства или патологического состояния или его симптома, включая ослабление симптома или отсрочку возникновения или рецидива заболевания, расстройства, патологического состояния или симптома. Полный терапевтический эффект не обязательно возникает при введении одной дозы, и может возникать только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или более введений.

2. Обзор

[0035] В конкретных вариантах реализации медицинское состояние представляет собой расстройство, связанное с депрессией; расстройство, связанное с тревогой; расстройство, связанное с вниманием; расстройство, связанное с психозом; расстройство личности; пищевое расстройство; ухудшение когнитивных функций (включая те, которые возникают после травматического повреждения головного мозга (ТВИ), или ухудшение когнитивных функций, не связанное с ТВИ; нейропатическую боль; хроническую мышечную или костную боль; диабетические осложнения вследствие повреждения нервов; генерализованный приступ мышечной слабости; повторяющиеся эпизоды сна в течение дня; мигрень; зависимость; алкоголизм, расстройство вследствие употребления психоактивных веществ или их комбинации. В частности, настоящее изобретение относится к быстродействующим композициям дейтерированных антидепрессантов, которые могут действовать как отрицательные аллостерические модуляторы GABA_AR, содержащего субъединицу альфа5.

3. Варианты реализации изобретения

А. Общие комментарии

[0036] Варианты реализации настоящего изобретения относятся к композициям и

способам лечения одного или более медицинских состояний, в частности, включая депрессию и подобные состояния. Патологическое состояние может быть любого вида, но в конкретных вариантах реализации патологическое состояние, подлежащее лечению, представляет собой большую депрессию (большое депрессивное расстройство) и/или суицидальность. При использовании композиций и способов согласно настоящему изобретению, лечение медицинского состояния предпочтительно происходит быстрее, чем с применением современных средств лечения данного типа заболевания, обеспечивает успешное лечение более широкой группы пациентов и характеризуется меньшим количеством неблагоприятных побочных эффектов.

[0037] В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения один или более частичных обратных агонистов бензодиазепинового связывающего сайта рецепторов GABA_A, содержащих субъединицу $\alpha 5$, обеспечивают быстрое антидепрессивное действие при униполярных и биполярных формах депрессии и уменьшают суицидальные мысли посредством восстановления нормальной функции возбуждающих синапсов. Такие факторы могут быть охарактеризованы, например, с помощью моделей депрессии на грызунах с внешней, конструктивной и прогностической валидностью, таких как хронический непредсказуемый стресс (CUS) или хронический мультимодальный стресс (в условиях ограничения, освещения из стробоскопа и белого шума), для описания действия при неотложном введении (в течение 24 часов) $\alpha 5$ -селективных GABA-NAM. Антидепрессивная эффективность частичных обратных агонистов рецепторов GABA_A, содержащих субъединицу $\alpha 5$, может быть испытана *in vivo* на лабораторных животных, таких как мыши и крысы, с применением, например, тестов предпочтения сахарозы и социального взаимодействия (Amat *et al.*, 2010). Можно определить также способность частичных обратных агонистов рецепторов GABA_A, содержащих субъединицу $\alpha 5$, реверсировать электрофизиологическую корреляцию вызванной стрессом депрессии с помощью электрофизиологических и биохимических анализов *in vitro*. Указанные эффекты в животных моделях можно сравнить с кетамином, блокатором глутаматного рецептора, который, как известно, обладает быстрой антидепрессивной эффективностью у людей (Zarate *et al.*, 2006).

[0038] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациенты могут проходить стандартный психиатрический скрининг по критериям DSM-IV для определения больших депрессивных эпизодов. В конкретных вариантах реализации индивидууму вводят солевой раствор, содержащий один или более агонистов, например, посредством медленной инфузии (примерно 30-60 минут), например. Периодически можно проводить испытания, связанные с депрессией, и выполнять другие критерии

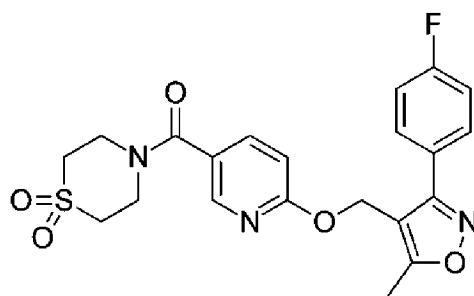
оценки, такие как шкала Гамильтона для оценки депрессии, шкала оценки депрессии Бека, «высокая» оценка интоксикации по визуальной аналоговой шкале и краткая психиатрическая оценочная шкала; лишь в качестве примера, их можно выполнять в течение четырехчасового периода после введения лекарственного средства, и ежедневно или через семь дней. Эффективность антидепрессанта, а также психомиметический или анксиогенный ответ определяют по изменениям тестовых оценок, в конкретных вариантах реализации для демонстрации эффективности конкретного соединения.

[0039] Конкретные варианты реализации настоящего изобретения включают отрицательные аллостерические модуляторы GABA_AR, содержащие субъединицу альфа5, которые представляют собой быстродействующие антидепрессанты, направленные против депрессии и/или для снижения суицидальности. Предпочтительно, указанные модуляторы представляют собой новые дейтерированные соединения, которые обеспечивают отдельные преимущества по сравнению с недейтерированными модуляторами. Указанные преимущества могут включать пролонгированную биодоступность у пациента, проходящего лечение.

[0040] Дейтерий представляет собой природный, стабильный, нерадиоактивный изотоп водорода. Водород состоит из одного электрона, окружающего ядро, состоящее из одного протона, и имеет массу примерно 1,0 атомной единицы массы (АЕМ). Дейтерий также имеет один электрон, но его ядро содержит один нейтрон и один протон, поэтому его атомная масса равна примерно 2,0 АЕМ. При введении в молекулы избытка дейтерия вместо водорода, что называют дейтерированием, дейтерированное соединение является подобным соединению, содержащему только водород. В целом, дейтерированные соединения имеют форму и размер, которые по существу неотличимы от их аналогов, содержащих только водород. Кроме того, дейтерий имеет заметно низкую системную токсичность. Одноклеточные организмы часто могут расти в условиях полного дейтерирования. Кроме того, люди могут переносить высокие дозы дейтерия в физиологических жидкостях. Кроме того, дейтерированные соединения имеют долгую историю безопасного применения у людей в качестве метаболических и фармакокинетических зондов. Таким образом, селективное дейтерирование можно использовать в фармацевтических соединениях и композициях для создания новых лекарственных соединений, как описано в настоящем документе, которые удовлетворяют существующие медицинские потребности. На стадию клинической оценки перешли несколько дейтерированных соединений. Первое дейтерированное лекарственное соединение одобрено FDA (AustedoTM; дейтетрабазин) для лечения хорей Хантингтона.

[0041] В нескольких мышинных моделях депрессии показано, что отрицательные аллостерические модуляторы GABA_A альфа-5 действуют как быстрые антидепрессанты. Позже была подана заявка на патент на применение NAM GABA_A альфа5 в качестве антидепрессантов. Для разработки лекарственной композиции для быстродействующего лечения депрессии и родственных состояний, в качестве ориентира использовали (1,1-диоксидотиоморфолино)6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанон (известный как RG-1662), GABA_A альфа5-селективный NAM, который, как было показано, является безопасным (но не эффективным) на II фазе клинических испытаний в качестве ноотропного препарата.

[0042] В одном варианте реализации настоящее изобретение относится к композиции и способам применения композиции для лечения и/или облегчения депрессии и/или суицидальности у субъекта, представляющего собой человека, и других расстройств, связанных с депрессией, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества дейтерированного отрицательного аллостерического модулятора GABA_AR, содержащего субъединицы альфа5. В более предпочтительном варианте реализации указанный модулятор представляет собой вариант RG-1662, отрицательного аллостерического модулятора GABA_{A5}R (NAM), для которого ранее была показана безопасность на II фазе клинических испытаний, который модифицирован путем замены атомов водорода на дейтерий в одном или более специфических сайтах, которые представляют собой сайты гидролиза в печени, для увеличения его периода полувыведения из организма человека.



RG-1662

(1,1-Диоксидотиоморфолино)6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанон

В. Соединения

[0043] Селективные отрицательные аллостерические модуляторы GABA_AR, содержащих альфа-субъединицы (такие как этил-(13aS)-7-метокси-9-оксо-11,12,13,13a-тетрагидро-9H-имидазо[1,5-a]пирроло[2,1-c][1,4]бензодиазепин-1-карбоксилат (L-655708), 3-бром-10-(диформетил)-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,4]дiazепин (RO4938581), N-бензил-6-этокси-

4-оксо-1Н-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид (CP-457920), 3-трет-бутил-7-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-(1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-илметокси)пиразоло(1,5-d)(1,2,4)триазин (MRK-016), (1,1-диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанон (RG-1662), могут быть модифицированы путем замены ионов водорода на ионы дейтерия в тех положениях в молекулах, которые являются субстратом для гидролиза под действием расщепляющих ферментов печени. Такая модификация замедляет скорость гидролиза и катаболизма соединений в организме. Это приводит к увеличению биодоступности соединений независимо от способа доставки и повышает их клиническую применимость в качестве быстродействующих антидепрессантов.

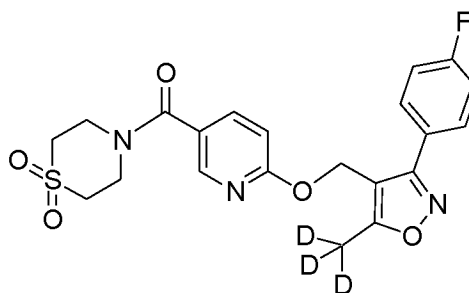
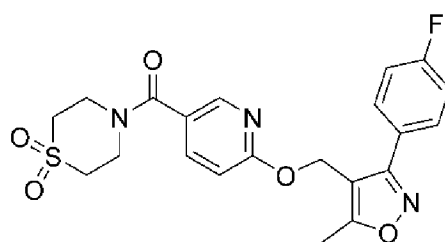
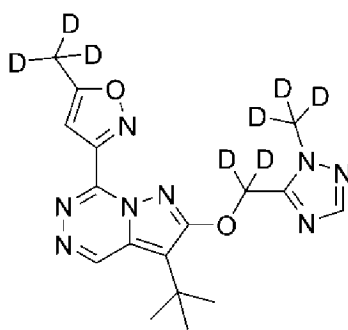
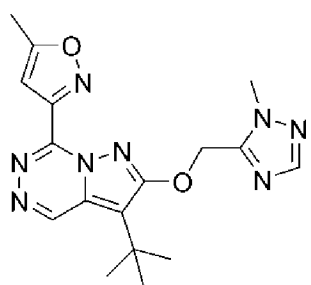
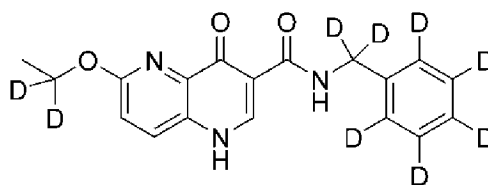
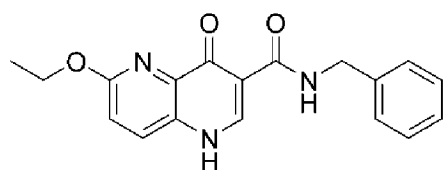
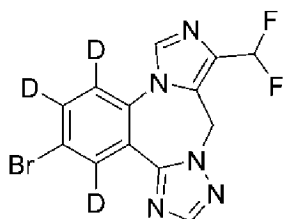
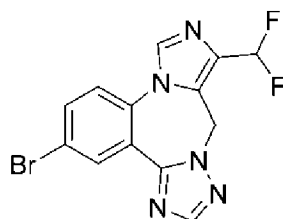
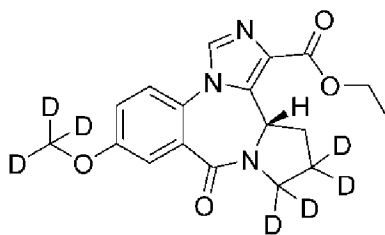
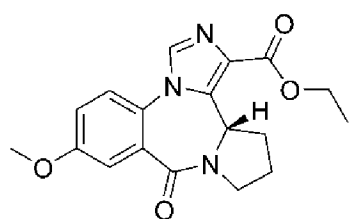
[0044] Существующие селективные отрицательные аллостерические модуляторы GABA_AR с субъединицей альфа5 не являются оптимально эффективными, поскольку их фармакокинетические профили слишком быстрые (короткий период полувыведения) вследствие быстрого гидролиза под действием каталитических ферментов печени, что снижает биодоступность в критических рецепторах, необходимую для обеспечения терапевтического облегчения. При введении дейтерия в один или более сайтов метаболического гидролиза происходит замедление катаболизма, что увеличивает биодоступность и терапевтическую эффективность, а также снижает необходимость в частом введении доз лекарственного средства и обеспечивает возможность применения меньшего количества доз, что уменьшает возможные побочные эффекты и улучшает соблюдение схемы лечения.

[0045] Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно являются дейтерированными. Содержание дейтерия у любого конкретного атома водорода в соединениях может варьироваться от отсутствия дейтерия (или природного содержания дейтерия) до примерно 95% дейтерия или более. Предпочтительно, дейтерием обогащают атомы водорода, которые являются сайтами гидролиза при метаболизме в печени. Указанные сайты были впервые идентифицированы в *in vitro* анализах с применением выращенных гепатоцитов, и показано, что они могут специфически направлять их химическое замещение. Когда такую процедуру дейтерирования проводили в отношении RG-1662, указанное соединение в данном контексте имеет название NCGC-43.

[0046] Предпочтительные соединения получены из GR-1662 и выбраны из группы, состоящей из (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанола; 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-илметокси)никотинитрила; 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотиновой кислоты; и (1,1-диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-

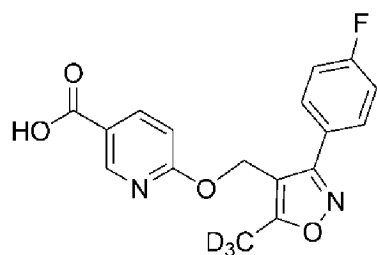
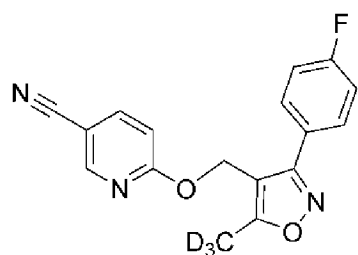
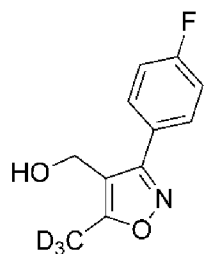
ил)метокси)пиридин-3-ил)метадона (NCGC-43). В предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения селективное дейтерированное соединение ГАВА-НАМ с субъединицей альфа5 синтезируют с применением реакции/способов синтеза, описанных в примере 1, и указанное дейтерированное соединение характеризуют с помощью ЯМР.

[0047] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения ГАВА-НАМ:

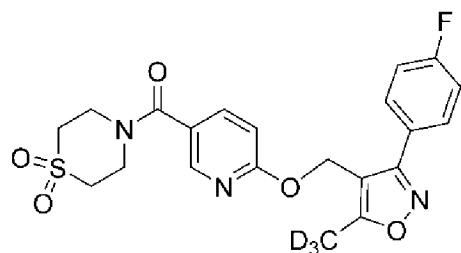


которые предпочтительно являются дейтерированными, и наиболее предпочтительно являются дейтерированными в том положении, в котором происходит метаболизм соединения в печени.

[0048] Кроме того, настоящее изобретение включает промежуточные соединения



[0049] Предпочтительное соединение представляет собой



[0050] Соединения согласно настоящему изобретению включают основание и любые их фармацевтически приемлемые гидраты, сольваты, кислотные или солевые формы, и они могут быть аморфными или в любой кристаллической форме, или в форме масла или воска. Можно использовать любую подходящую фармацевтически приемлемую соль. Обычно указанные соли получают из фармацевтически и биологически приемлемых неорганических или органических кислот или оснований или металлов. Примеры таких солей включают, но не ограничиваются ими: ацетатные, адипинатные, альгинатные,

аммониевые, аспартатные, бензоатные, бензолсульфонатные (безилатные), бикарбонатные, бисульфатные, бутиратные, цитратные, камфоратные, камфорсульфонатные, карбонатные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептаноатные, глицерофосфатные, гликолятные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидрохлоридные, гидробромидные, гидройодидные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактатные, магниевые, малеатные, малонатные, метансульфонатные (мезилатные), 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, оксалатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, калиевые, пропионатные, салицилатные, натриевые, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, толуолсульфонатные (тозилатные) и ундеканоатные соли.

[0051] Предложенные соединения также включают любую или все стереохимические формы терапевтического агента (т.е. R и/или S конфигурации для каждого асимметричного центра). Таким образом, в объем настоящего изобретения входят отдельные энантимеры, рацемические смеси и диастереомеры терапевтических агентов. Также в объем настоящего изобретения входят стерические изомеры и позиционные изомеры терапевтических агентов. Терапевтические агенты согласно некоторым вариантам реализации также включают соединения, которые отличаются только наличием одного или нескольких изотопно обогащенных атомов. Например, в объем настоящего изобретения входят терапевтические агенты, в которых один или более атомов заменены, например, на дейтерий, тритий ^{13}C , ^{14}C (или любые изотопные метки, обычно используемые в данной области техники, такие как фосфор, кальций, йод, хлор, бром или любой другой подходящий элемент для получения изотопной метки).

С. Композиции

[0052] В предпочтительных вариантах реализации предложенного способа, соединения, описанные в настоящем документе, составляют в фармацевтическую композицию и вводят в форме фармацевтической композиции, которая содержит фармацевтически приемлемый носитель и один или более фармацевтических агентов, включая одно или более соединений согласно настоящему изобретению, описанных в данном документе, и включая одно или более соединений согласно настоящему изобретению, описанных в данном документе, с дополнительным агентом, таким как противораковый препарат другого класса. Фармацевтически приемлемый носитель относится к любому подходящему соединению или группе соединений, которые являются нетоксичными и не нарушают или существенно не уменьшают фармакологическую активность терапевтического агента, с которыми они составлены в композицию. Такие

фармацевтически приемлемые носители или среды включают любые стандартные фармацевтически приемлемые твердые, жидкие или газообразные носители, известные в данной области техники, такие как описаны в данной области техники.

[0053] Подходящий носитель зависит от способа введения, предусмотренного для данной фармацевтической композиции. Способы введения определяет специалист в данной области техники в соответствии с удобством, состоянием здоровья и патологическим состоянием субъекта, подлежащего лечению, а также от локализации и стадии патологического состояния, подлежащего лечению.

[0054] Такие способы могут представлять собой любой способ, который, по мнению практикующего специалиста, является наиболее эффективным или удобным с учетом таких соображений как конкретный пациент, общее состояние пациента и конкретное патологическое состояние, подлежащее лечению. Например, способы введения могут включать, но не ограничиваются ими, локальный и парентеральный, включая пероральный, местный, трансдермальный, буккальный, сублингвальный, трансмукозальный, повязку на рану, ингаляцию, инсуффляцию, ректальный, вагинальный, назальный, повязку на рану, внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутриартериальную инъекцию, интратекальную инъекцию, подкожную инъекцию, интрадермальную инъекцию, интраперитонеальную инъекцию, прямую локальную инъекцию и т.п. Введение можно вводить трансфузией или инфузией, и введение можно осуществлять с помощью имплантата, имплантированной помпы или внешней помпы или любого устройства, известного в данной области техники.

[0055] Таким образом, формы, которые может принимать фармацевтическая композиция, включают, но не ограничиваются ими: таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, лепешки, драже, пилюли, гранулы, пероральные растворы, порошки для разведения, порошки для ингаляции, пары, газы, стерильные растворы или другие жидкости для инъекции или инфузии, трансдермальные пластыри, буккальные пластыри, вставки и имплантаты, ректальные суппозитории, вагинальные суппозитории, кремы, лосьоны, масла, мази, местные повязки (например, повязки и бандажи на рану), суспензии, эмульсии, липидные везикулы и т.п.

[0056] Для применения согласно настоящему изобретению предусмотрены любые фармацевтически приемлемые носители, такие как носители и вспомогательные вещества, известные в данной области техники. Носители могут включать, например, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал, рисовый крахмал), целлюлозы (например, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу и т.п.), сахара (например, лактозу, сахарозу, глюкозу, фруктозу и т.п.), глины, минералы (например, тальк и т.п.),

камеди, ароматические добавки, отдушки и ароматизаторы, консерванты, окрашивающие агенты, агенты для маскирования вкуса, подсластители, гели, воски, липиды (например, липидные везикулы или наночастицы), масла, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль, растворители (например, вода или фармацевтически приемлемые органические растворители), солевые растворы (например, солевые растворы, растворы электролитов, солевые растворы с лактозой и т.п.), эмульгаторы, суспендирующие агенты, смачивающие агенты, наполнители, адъюванты, диспергирующие агенты, связующие вещества, регуляторы pH и буферы, антибактериальные агенты (например, бензиловый спирт, метилпарабены и т.п.), антиоксиданты (например, аскорбиновую кислоту, бисульфит натрия и т.п.), хелатообразующие агенты (например, ЭДТК и т.п.), скользящие добавки (например, коллоидный диоксид кремния) и смазывающие вещества (например, стеарат магния и т.п.). Соединения или фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, могут быть представлены в контейнерах, таких как блистерные упаковки, ампулы, бутылки, предварительно наполненные шприцы и т.п. Предусмотрены также композиции с продолжительным и устойчивым высвобождением для применения вместе и в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения. Таким образом, подходящие носители могут включать любые известные ингредиенты для достижения отсроченного высвобождения, пролонгированного высвобождения или устойчивого высвобождения активных компонентов. Предпочтительно, фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество.

D. Дозы

[0057] В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения, дейтерированные селективные альфа5-GABA-NAM, такие как NCGC-43, вводят субъекту, представляющему собой человека, в терапевтически эффективном количестве любым удобным способом введения. Дозу соединения согласно настоящему изобретению вводят субъекту с удобными интервалами, такими как каждые 0,5, 1, 2, 3 или более дней, один раз в неделю или с любым удобным интервалом, по схеме повторяющегося введения доз. Предложенное соединение можно вводить отдельно в качестве монотерапии или в комбинации с одним или более другими способами лечения, в одной лекарственной форме или в разных лекарственных формах, в одно время или в разное время, в однократной дозе или по схеме повторяющегося введения доз.

[0058] Схемы лечения включают однократное введение или курс введений, продолжающийся два или более дней, включая неделю, две недели, несколько недель, месяц, 30 дней, 60 дней, 90 дней, несколько месяцев, шесть месяцев, год или более, включая введение в течение оставшейся жизни субъекта. Схема может включать введение

нескольких доз в сутки, одной дозы в сутки или в неделю, например, или продолжительное инфузионное введение в течение одного часа, нескольких часов или целого дня, или более.

[0059] Размер дозы на одно введение включает любое количество, определенное практикующим специалистом, и зависит от массы субъекта, подлежащего лечению, состояния здоровья субъекта, способа введения, патологического состояния, подлежащего лечению или предупреждению, и т.п. В целом, предусмотрено, что для большинства субъектов подходит доза от примерно 0,01 мг/кг до примерно 100 мг/кг, предпочтительно от примерно 0,1 мг/кг до примерно 50 мг/кг, более предпочтительно от примерно 0,1 мг/кг до примерно 10 мг/кг, и наиболее предпочтительно от примерно 0,2 мг/кг до примерно 5 мг/кг. Такую дозу можно вводить один раз в неделю, один раз в сутки или несколько раз в сутки. Можно вводить дозу примерно 0,1 мг, 0,2 мг, 0,25 мг, 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, 10 мг, 20 мг, 40 мг, 80 мг, 100 мг, 250 мг, 500 мг или 1000 мг.

[0060] Предпочтительно, терапевтически эффективная доза обеспечивает присутствие дейтерированных соединений в цереброспинальной жидкости субъекта в концентрации, достаточной для связывания от 10 до 75% всего GABA_AR для снижения функции GABA_AR на по меньшей мере примерно 10-75%. Кроме того, предпочтительные дейтерированные композиции имеют продолжительный период полувыведения при терапевтическом введении млекопитающему, такому как субъект, представляющий собой человека, включая аналоги и производные дейтерированных соединений RG-1662, которые имеют другие замены на атом дейтерия для достижения повышенной биодоступности и увеличенного периода полувыведения при введении субъекту, представляющему собой человека.

[0061] В некоторых вариантах реализации способы согласно настоящему изобретению включают введение терапевтически эффективного количества селективных дейтерированных GABA-NAM с субъединицей альфа5 в комбинации (последовательно или одновременно) с другим антидепрессивным препаратом. Антидепрессивные препараты могут включать, например, один или более из ингибитора моноаминоксидазы, селективного ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина-норэпинефрина, тройного ингибитора обратного захвата, модулятора функции ацетилхолина в ЦНС, стимулятора, антиглюкокортикоида, антагониста глутаматного рецептора типа NMDA, трициклического антидепрессанта, препарата, используемого для снижения тяги и абстиненции при расстройстве, связанном со злоупотреблением психоактивными веществами, или при алкоголизме, и любую их комбинацию.

Е. Способы.

[0062] Соединения GABA_{A5}-NAM, представителем которых является RG-1662, потенциально применимы при лечении психиатрических и неврологических состояний, таких как синдром Дауна, биполярное расстройство, патологическая тревога и нарушения аутического спектра. В данном контексте настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения или облегчения по меньшей мере одного симптома у индивидуума, страдающего от расстройства, связанного с депрессией, как описано выше.

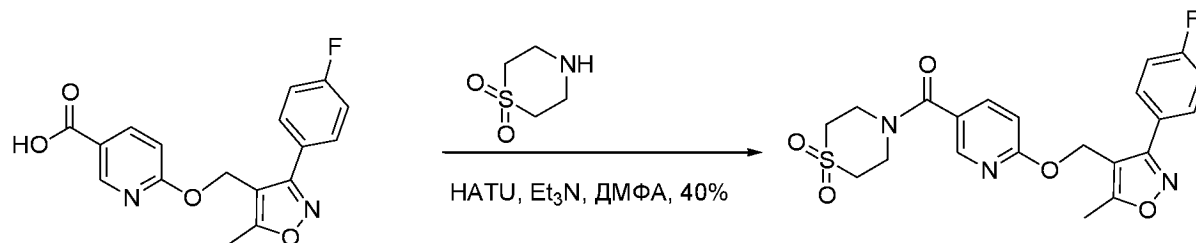
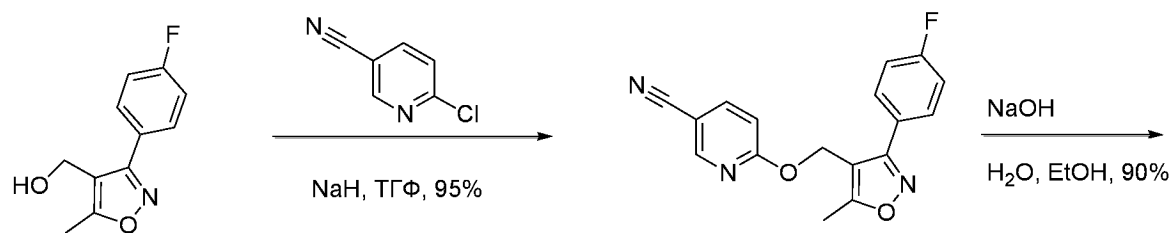
[0063] Субъекты, считающиеся «нуждающимися» в способах согласно настоящему изобретению, относятся к любому животному, предпочтительно млекопитающему, и наиболее предпочтительно к пациенту, представляющему собой человека, страдающему от расстройства, связанного с депрессией, включая любое расстройство, вызывающее депрессию, связанное с ней или определяемое депрессией, а также любое расстройство или патологическое состояние, имеющее симптомы депрессии. В данном контексте указанный термин также включает когнитивные расстройства, нарушения памяти и психотические расстройства. Депрессивные расстройства включают, но не ограничиваются ими, общую депрессию, большое депрессивное расстройство (клиническую депрессию), дистимию, суицидальность, униполярную депрессию, биполярную депрессию, психотическую депрессию, атипичную депрессию, сезонное аффективное расстройство, предменструальное дисфорическое расстройство, эндогенную депрессию, кататоническую депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство, послеродовую депрессию, посттравматическое стрессовое расстройство и любую их комбинацию. Другие расстройства и патологические состояния, входящие в определение расстройств, связанных с депрессией, представляют собой расстройства, связанные с тревогой; ангедонию; расстройства, связанные с вниманием; расстройства, связанные с психозом; расстройства личности; нарушения сна; пищевые расстройства; нарушение когнитивных функций (включая те, которые возникают после травматического повреждения головного мозга (ТВИ), или нарушение когнитивных функций, не связанное с ТВИ); расстройства памяти; нарушения познавательных способностей; нейропатическую боль; хроническую мышечную или костную боль; диабетическую нейропатию; генерализованный приступ мышечной слабости; повторяющиеся эпизоды сна в течение дня; мигрень; зависимость; или их комбинацию. Другие расстройства и патологические состояния, включенные в определение связанных с депрессией расстройств, представляют собой те, при которых указанные симптомы возникают как вторичное следствие некоторых других первичных медицинских состояний, таких как опухоль, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, алкоголизм. Таких субъектов лечат введением дейтерированного соединения RG-1662, NCGC-43 или его

композиции в количестве от примерно 0,1 мг до примерно 1000 мг, которые предпочтительно вводят один раз в сутки, в неделю, в месяц или по мере необходимости. Предпочтительные способы введения представляют собой пероральный, местный, трансдермальный, буккальный, сублингвальный, трансмукозальный, повязку на рану, ингаляцию, инсуффляцию, ректальный, вагинальный, назальный, повязку на рану, внутривенную инъекцию, внутримышечную инъекцию, внутриартериальную инъекцию, интратекальную инъекцию, подкожную инъекцию, интрадермальную инъекцию, интраперитонеальную инъекцию, прямую локальную инъекцию и т.п. Введение можно вводить трансфузией или инфузией, и введение можно осуществлять с помощью имплантата, имплантированной помпы или внешней помпы или любого устройства, известного в данной области техники.

4. Примеры

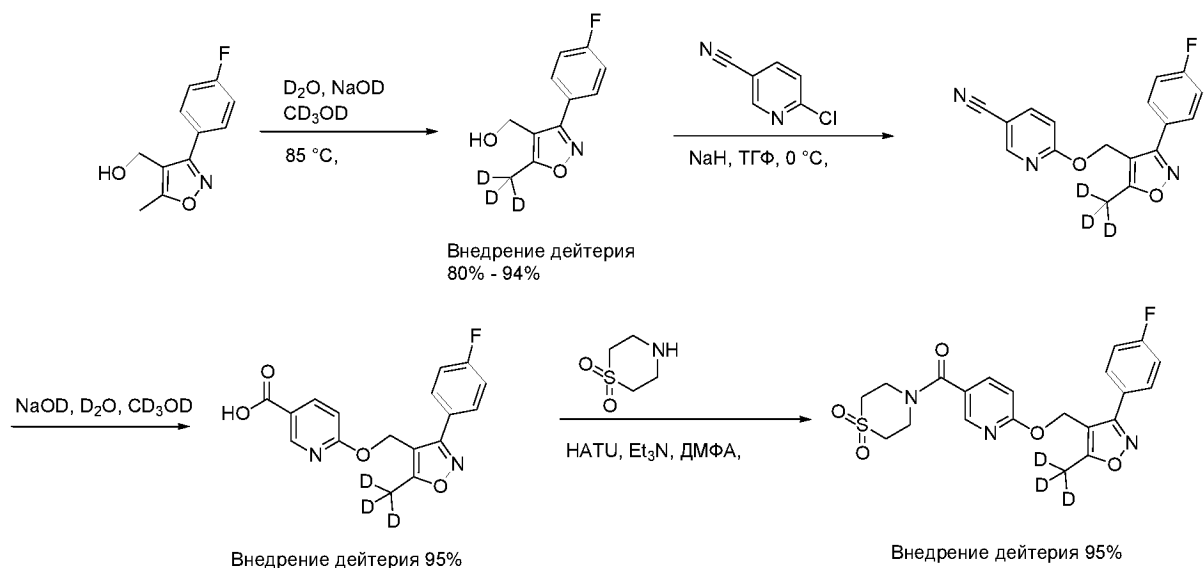
[0064] Настоящее изобретение не ограничено конкретными описанными способами, композициями или методиками, поскольку они могут варьироваться. Терминология, используемая при описании, предназначена лишь для описания конкретных версий или вариантов реализации, и она не предназначена для ограничения объема настоящего изобретения, который ограничен лишь прилагаемой формулой изобретения. Несмотря на то, что при практическом осуществлении или испытании вариантов реализации настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе, далее будут описаны предпочтительные способы, устройства и материалы. Все публикации, упомянутые в настоящем документе, включены посредством ссылки в полном объеме; описание, представленное в данном документе, не следует толковать как признание того, что данное изобретение не имеет права предшествовать такому описанию в силу предшествующего изобретения.

[0065] Пример 1: Способы химического синтеза.

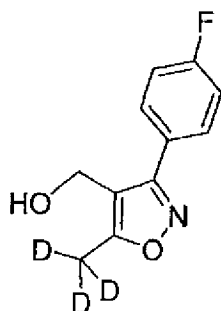


[0066] NCGC00508843 синтезировали из (3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанола следующим образом. Обработывали (3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанол дейтероксидом натрия в смеси оксида дейтерия и дейтерированного метанола при повышенной температуре с получением (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанола. После этого проводили нуклеофильное ароматическое замещение 6-хлорникотинонитрилом с получением 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотинонитрила. Гидролиз нитрила до кислоты в дейтерированных растворителях также обеспечивал увеличение степени внедрения дейтерия до 95%. Наконец, проводили амидное связывание с тиоморфолин-1,1-диоксидом с получением NCGC-43.

[0067] Дейтерированные соединения синтезировали из RG-1662 с получением (1,1-диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанола (NCGC00508843; NCGC-43) в четыре стадии из доступных в продаже материалов, с общим выходом 33%. Внедрение дейтерия, которое измеряли с помощью ^1H ЯМР, составило 95%.

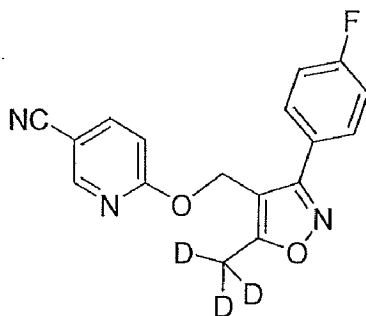


[0068] Синтез (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанола проводили следующим образом. (3-(4-Фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанол (500 мг, 2,4 ммоль) помещали в пробирку для микроволнового реактора, оснащенную мешалкой. Добавляли 2,0 мл оксида дейтерия, 8,0 мл CD₃OD и 1,0 мл 30% раствора NaOD в D₂O. Пробирку закрывали и нагревали до 85 °С в течение двух часов в микроволновом реакторе. Затем пробирку охлаждали и гасили реакцию смесь, добавляя к водному раствору хлорида аммония. Соединение экстрагировали этилацетатом и удаляли растворитель на ротационном испарителе с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества с выходом 99% (504 мг) без дополнительной очистки. Анализ ¹H ЯМР показал внедрение дейтерия примерно 80%. ¹H ЯМР (400 МГц, cdcl₃) δ 7,91 - 7,68 (м, 2H), 7,18 - 6,98 (м, 2H), 4,48 (с, 2H), 2,41 - 2,36 (м, 0,6 H, внедрение дейтерия 80%). ¹³C ЯМР (101 МГц, cdcl₃) δ 168,7, 163,7 (д, J_{C-F}=251,5 Гц, 1C) 161,7, 130,4, 130,3, 125,2, 116,1, 115,9, 113,0, 53,6, 10,7 (м, расщепление C-D). МС: Ожидаемое: 211,2 (M+H). Наблюдаемое: 211,1.

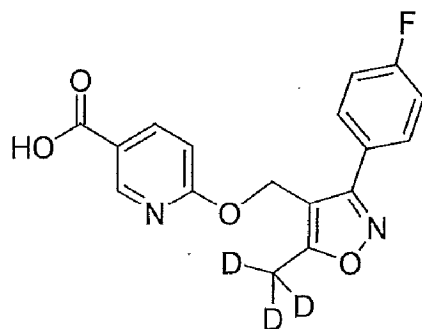


[0069] 6-((3-(4-Фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотинитрил синтезировали следующим образом. Гидрид натрия (120 мг, 2,9 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) добавляли к раствору (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанола (504 мг, 2,4 ммоль) в тетрагидрофуране (ТГФ) (5,0 мл) при 0 °С. Затем через

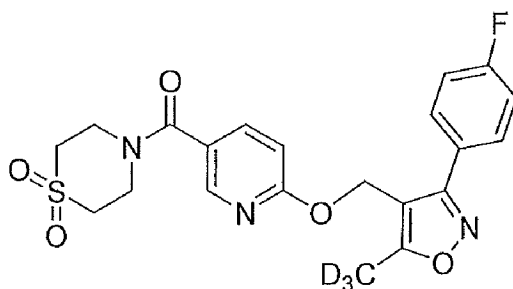
шприц добавляли раствор 6-хлорникотинонитрила (400 мг, 2,9 ммоль) в ТГФ (5,0 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение двух часов. Затем ее гасили, добавляя к водному раствору бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и удаляли растворитель ротационным испарением. После очистки хроматографией на силикагеле (от 0% до 100% этилацетата в гексанах) получали указанный в заголовке продукт в виде белого твердого вещества с выходом 75% (560 мг). Внедрение дейтерия сохраняли на уровне примерно 80%. ^1H ЯМР (400 МГц, cdCl_3) δ 8,47 (дд, $J = 2,3, 0,8$ Гц, ^1H), 7,81 (дд, $J = 8,7, 2,3$ Гц, ^1H), 7,77 - 7,66 (м, 2H), 7,19- 7,05 (м, 2H), 6,84 (дд, $J = 8,7, 0,8$ Гц, ^1H), 5,29 (с, 2H), 2,57 - 2,51 (м, 0,6 H, внедрение дейтерия 80%). ^{13}C ЯМР (101 МГц, cdCl_3) δ 170,3, 164,8, 163,8 (д, $J_{\text{C-F}} = 250,5$ Гц, 1С) 162,0, 151,7, 141,5, 130,3, 130,2, 125,2 (д, $J_{\text{C-p}} = 3,0$ Гц, 1С), 117,0, 116,2, 116,0, 112,2, 109,1, 103,3, 57,8, 11,2 (м, расщепление C-D). МС: Ожидаемое: 313,3 (M+H). Наблюдаемое: 313,1.



[0070] 6-((3-(4-Фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотиновую кислоту синтезировали следующим образом. Оксид дейтерия (5,0 мл) и дейтероксид натрия (2,5 г, 18 ммоль, 30% по массе в D_2O) добавляли в пробирку, содержащую раствор 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотинонитрила (560 мг, 1,8 ммоль) в d4-метаноле (7,0 мл). Пробирку закрывали и нагревали реакционную смесь до 55 °С, и перемешивали в течение 16 часов. Затем пробирку охлаждали и гасили водным раствором хлористоводородной кислоты. рН доводили до 2 и экстрагировали реакционную смесь этилацетатом с получением неочищенного продукта (560 мг), который использовали без дополнительной очистки. Внедрение дейтерия увеличилось до примерно 95%.



[0071] (1,1-Диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанон (NCGC00508843) синтезировали следующим образом. Неочищенную 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотиновую кислоту (560 мг, 1,7 моль) растворяли в диметилформамиде (DMFA) (3,0 мл). Добавляли тиоморфолин-1,1-диоксида гидрохлорид (350 мг, 2,0 ммоль), затем азабензотриазолтетраметилурония гексафторфосфат (НАТУ) (770 мг, 2,0 ммоль) и триметиламин (350 мг, 3,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов. Затем ее выливали в воду и экстрагировали диэтиловым эфиром (3X). Органические экстракты объединяли и удаляли растворитель ротационным испарением. После очистки хроматографией на силикагеле (от 0% до 100% этилацетата в гексанах) получали требуемый продукт. Растворитель удаляли, соединение повторно растворяли в этаноле и удаляли этанол ротационным испарением с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества с выходом 45% (340 мг). Измеренное внедрение дейтерия составляло 95%, по данным ^1H ЯМР. ^1H ЯМР (400 МГц, cdCl_3) δ 8,28 (дт, $J = 2,4, 0,8$ Гц, ^1H), 7,80- 7,72 (м, 2H), 7,70 (ддд, $J = 8,5, 2,4, 0,7$ Гц, ^1H), 7,18-7,08 (м, 2H), 6,82 (дт, $J = 8,6, 0,8$ Гц, ^1H), 5,26 (с, 2H), 4,24 - 3,95 (м, 4H), 3,12-3,02 (м, 4H), 2,55 - 2,50 (м, 0,05 H (95% дейтерия)). ^{13}C ЯМР (101 МГц, cd_3od) δ 171,8, 170,7, 165,4, 165,1 (д, $J_{\text{C-F}} = 247$ Гц, 1C) 163,3, 147,5, 139,8, 131,6, 131,5, 125,6, 117,0, 116,8, 112,1, 111,8, 111,0, 58,1, 52,7, 38,9. MS: Ожидаемое: 449,5 (M+H). Наблюдаемое: 449,1. Т.пл.: 132,3 °C.



См. фиг. 1, где представлены ЯМР спектры промежуточных соединений, в соответствии с обозначениями. Если конечное соединение нестабильно в форме HCl соли, то можно

использовать другую соль, или указанное соединение можно составлять в композицию в форме свободного основания.

[0072] Пример 2. Доклинические исследования антидепрессивного действия и отсутствия анксиогенного действия.

[0073] На фиг. 2 представлено сравнение NCGC-43 и кетамина в испытании предпочтения сахарозы, демонстрирующее подобный кетамину, быстрый и устойчивый антидепрессивный эффект NCGC-43. В испытании предпочтения сахарозы крысам в течение ночи давали задание по выбору двух бутылок (в котором потребление раствора сахарозы представлено как процент от общего количества потребленных растворов) до начала стресса (исходное состояние), сразу через 14 дней после хронического мультимодального стресса и через 24 часа, 7 дней и 14 дней после инъекции NCGC-43 (3 мг/кг, серый), кетамина (20 мг/кг, оранжевый) или носителя (раствор ДМСО, синий), продолжая ежедневный хронический мультимодальный стресс. В контрольной группе не использовали ни стресс, ни лекарственный препарат (желтый). Хронический стресс приводил к снижению предпочтения сахарозы, что является признаком ангедонии, тогда как однократная инъекция кетамина или NCGC-43 приводила к восстановлению предпочтения сахарозы быстрым (за 24 часа) и устойчивым (до 14 дней) образом.

[0074] Действие NCGC-43 сопоставимо с кетаминем, который, как известно, вызывает быстрый и устойчивый антидепрессивный эффект у людей.

[0075] На фиг. 3 представлено сравнение NCGC-43 и кетамина в испытании социального взаимодействия, демонстрирующее подобный кетамину, быстрый и устойчивый антидепрессивный эффект NCGC-43. В испытании социального взаимодействия крысам давали выбор между тем, чтобы провести время в клетке с новыми молодыми крысами, помещенными в клетку, и в пустой клетке. В испытании социального взаимодействия крысам давали выбор между тем, чтобы провести время в клетке с новыми молодыми крысами, помещенными в клетку, и в пустой клетке, до начала стресса (исходное состояние), сразу через 14 дней после хронического мультимодального стресса и через 24 часа после инъекции NCGC-43 (3 мг/кг, серый), кетамина (20 мг/кг, оранжевый) или носителя (раствор ДМСО, синий). Социальное взаимодействие рассчитывали как процент времени, проведенного с новым животным. В контрольной группе не использовали ни стресс, ни лекарственный препарат (желтый). Хронический стресс приводил к снижению социального взаимодействия, что является признаком ангедонии, тогда как однократная инъекция кетамина или NCGC-43 обеспечивала восстановление предпочтения взаимодействовать с новым животным.

[0076] На фиг. 4 показан эффект NCGC-43 в испытании открытого поля. На фиг. 4А представлена схема теста открытого поля. На фиг. 4В показано, что ни хронический стресс, ни инъекция NCGC-43 или носителя не оказывали существенного влияния на общую локомоторную активность. На фиг. 4С показано, что ни хронический стресс, ни инъекция NCGC-43 или носителя не оказывали существенного влияния на время, которое животное проводит в углах и по сторонам в течение процедуры испытания, что соответствует отсутствию изменения состояния тревоги животных в любом состоянии. На фиг. 4D показано, что ни хронический стресс, ни инъекция NCGC-43 или носителя не оказывали существенного влияния на отношение времени, которое животное проводит в центре клетки, к времени, проведенному в углах/по сторонам в течение процедуры испытания, что соответствует отсутствию изменения состояния тревоги животных в любом состоянии. На фиг. 4Е показано, что ни хронический стресс, ни инъекция NCGC-43 или носителя не оказывали существенного влияния на задержку до того момента, когда животные впервые заходили в центр клетки, что соответствует отсутствию изменения состояния тревоги животных, тогда как NCGC-43 обеспечивал небольшое уменьшение указанной задержки, что соответствует умеренному анксиолитическому эффекту. Измерение поведенческих параметров проводили до начала стресса (исходное состояние), сразу через 14 дней после хронического мультимодального стресса и через 24 часа после инъекции NCGC-43 (3 мг/кг) или носителя (раствор ДМСО).

[0077] На фиг. 5 показано сравнение NCGC-43 и кетамина в испытании в приподнятом крестообразном лабиринте, иллюстрирующее отсутствие анксиолитической реакции на NCGC-43. В тесте в приподнятом крестообразном лабиринте крысам давали выбор между временем, проведенном в одном из двух проходов приподнятого крестообразного лабиринта (один проход закрыт, а другой проход открыт), сразу через 14 дней хронического мультимодального стресса и через 24 часа после инъекции NCGC-43 (3 мг/кг) или кетамина (20 мг/кг). Контрольную группу не подвергали стрессу, и контрольным животным вводили инъекцию носителя (ДМСО). Однократная инъекция кетамина увеличивала процент времени, которое крыса проводит в закрытом проходе, что соответствует повышению тревоги или боязни. Ни стресс, ни инъекция NCGC, ни инъекция носителя не оказывали влияния на время, проведенное в закрытом проходе, что соответствует тому, что они не повышают тревогу или боязнь.

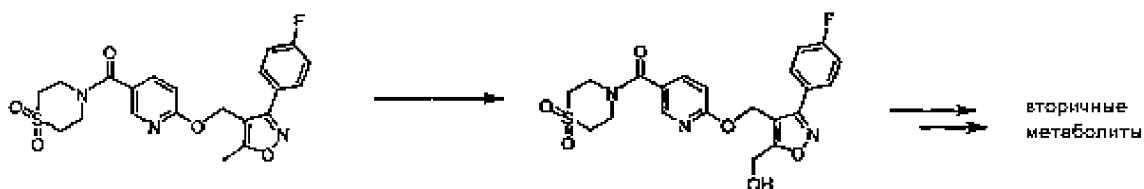
[0078] На фиг. 6 представлено сравнение NCGC-43 и кетамина в испытании принудительного плавания. В испытании принудительного плавания не подверженных воздействию крыс и крыс, которых в течение 14 дней подвергали хроническому мультимодальному стрессу, помещали в емкость, наполненную водой (на 5 минут), через

1 час или 24 часа после инъекции NCGC-43 (3 мг/кг), кетамина (20 мг/кг) или носителя (раствор ДМСО) и контролировали время, в течение которого животные оставались неподвижными (фиг. 6А), и время задержки, в течение которого животные прекращали бороться и становились неподвижными (фиг. 6В), что является биологическим ответом, который у грызунов является аналогом «поведенческого отчаяния». Через двадцать четыре часа после инъекции NCGC-43 и кетамина наблюдали сокращение времени неподвижности животных (фиг. 6А) и увеличение времени до момента, когда животные переставали бороться и становились неподвижными (фиг. 6В), по сравнению с животными, подверженными стрессу, которым вводили носитель. В данном испытании и NCGC-43, и кетамин демонстрировали антидепрессивный ответ. Сравнение ответов через 1 час и 24 часа позволяет предположить, что NCGC-43 имеет быстрый и стойкий эффект, подобный эффекту, описанному ранее для кетамина (Zanos et al., 2016). См. также фиг. 6С и фиг. 6D.

[0079] На фиг. 7 представлена дозозависимая взаимосвязь NCGC-43 в испытании принудительного плавания. Наблюдали, что повышенные дозы NCGC-43, введенные интраперитонеально, обеспечивают более сильное влияние на время задержки до неподвижности, независимо от измерения через 1 час или через 24 часа после инъекции, с существенной эффективностью в дозе 1 и 3 мг/кг.

[0080] Пример 3. Испытания метаболической стабильности в гепатоцитах.

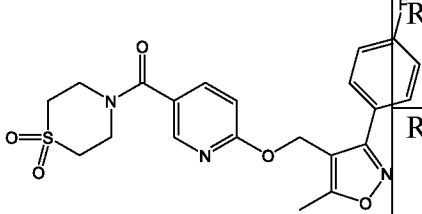
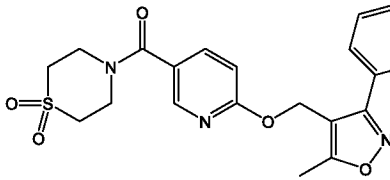
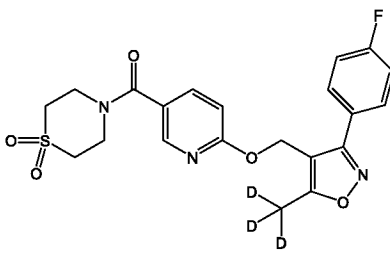
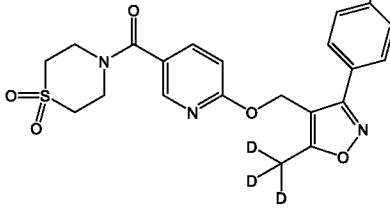
[0081] Печень является главным метаболическим органом у млекопитающих. Басмисанил метаболизируется следующим образом.



[0082] Ниже в таблице 1 представлены данные о периоде полувыведения RG-1622 в гепатоцитах печени крыс и человека, *in vitro*, демонстрирующие увеличение периода полувыведения для дейтерированных соединений. Стабильность в гепатоцитах человека увеличивалась сильнее, чем в гепатоцитах крыс, при этом наблюдали разброс между испытаниями в гепатоцитах. Таким образом, дейтерированное соединение RG-1662 является более метаболически стабильным. Более продолжительный период полувыведения также обеспечивает возможность более редкого введения доз. Предпочтительные соединения являются более активными и эффективными, и предпочтительно являются дейтерированными. Дейтерирование предпочтительно

локализовано в сайте метаболизма, поскольку внедрение атомов дейтерия в сайт метаболизма обеспечивает более простое увеличение периода полувыведения соединения.

Таблица 1. Период полувыведения соединений RG-1662 в гепатоцитах *in vitro*.

| Структура соединения | Название соединения | Вид | Период полувыведения (часы) | Оставшийся процент через 3 часа |
|--|-----------------------------------|---------|-----------------------------|---------------------------------|
|  | RG-1662 | Крысы | 0,6 | 3,3% |
|  | RG-1662 | Человек | 12 | 83,7% |
|  | Дейтерированный RG-1662 (NCGC-43) | Крысы | 0,64 | 3,9% |
|  | Дейтерированный RG-1662 (NCGC-43) | Человек | Стабильный | 100% |

[0083] Во втором исследовании испытания стабильности продемонстрировали быстрый метаболизм в гепатоцитах крыс и менее быстрый метаболизм в гепатоцитах людей, с периодом полувыведения 0,33 часа у крыс и с периодом полувыведения 6 часов у людей. После описанных анализов проводили исследования идентификации метаболитов для подтверждения сайта гидролиза.

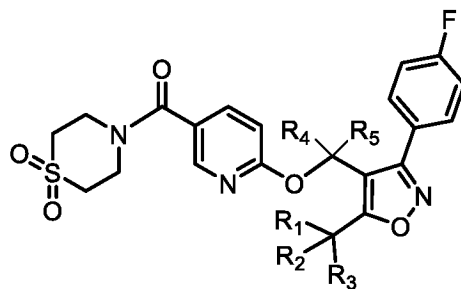
ССЫЛКИ

[0084] Все ссылки, перечисленные ниже и в тексте настоящего описания, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

1. Fischelle, et al., *Neuropsychopharmacology*, 40:2499-2509, 2015.
2. Международная патентная заявка № PCT/US2015/023667.
3. Zanos, et al., *Nature*, 533:481-486, 2016.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM в соответствии с Формулой I:



Формула I

где R₁, R₂ и R₃, каждый независимо, представляют собой H или D, при условии, что по меньшей мере один из R₁, R₂ и R₃ представляет собой D, и

где R₄ и R₅, каждый независимо, представляют собой H или D.

2. Соединение GABA_{A5}-NAM, выбранное из группы, состоящей из:

a. этил-(S)-7-метокси-9-оксо-11,12,13,13а-тетрагидро-9H-бензо[e]имидазо[5,1-с]пирроло[1,2-а][1,4]дiazепин-1-карбоксилата (L-655708);

b. 3-бром-10-(дифторметил)-9H-бензо[f]имидазо[1,5-а][1,2,4]триазоло[1,5-d][1,4]дiazепина (RO4938581);

c. N-бензил-6-этокси-4-оксо-1H-1,5-нафтиридин-3-карбоксамид (CP-457920);

d. 3-трет-бутил-7-(5-метилизоксазол-3-ил)-2-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-илметокси)пиразоло(1,5-d)(1,2,4)триазина (MRK-016); и

e. (1,1-диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метанона (RG-1662);

которое является дейтерированным.

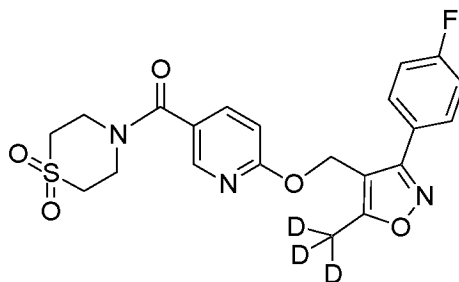
3. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

a. (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d₃)изоксазол-4-ил)метанола;

b. 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d₃)изоксазол-4-илметокси)никотинитрила; и

c. 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d₃)изоксазол-4-ил)метокси)никотиновой кислоты.

4. Дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM по п. 1 в соответствии с Формулой II



Формула II.

5. Дейтерированное соединение басмисанил по п. 1, которое синтезировано:

(а) обработкой (3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метанола основанием или в основных условиях в присутствии донора дейтерия или с последующей обработкой донором дейтерия;

(b) добавлением продукта, полученного на стадии (а), к 6-хлорникотинитрилу или метил-6-хлорникотинату;

(с) гидролизом продукта, полученного на стадии (b), до карбоновой кислоты; и

(d) амидным сочетанием продукта, полученного на стадии (с), с тиоморфолин-1,1-диоксидом или его солью.

6. Соединение по п. 4, отличающееся тем, что донор дейтерия представляет собой D₂O или CD₃OD.

7. Способ получения дейтерированного соединения RG-1662, включающий обработку соединения, выбранного из группы, состоящей из

6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)никотинитрила;

6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)никотинамида; и

6-((3-(4-фторфенил)-5-метилизоксазол-4-ил)метокси)никотиновой кислоты,

основанием в присутствии дейтерийсодержащего растворителя.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что дейтерийсодержащий растворитель представляет собой D₂O.

9. Дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM по п. 1, которое имеет более продолжительный биологический период полувыведения при его введении млекопитающему, чем недейтерированное соединение такой же структуры.

10. Способ лечения расстройства, связанного с депрессией, у субъекта, представляющего собой человека, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества дейтерированного соединения GABA_{A5}-NAM по п. 1 или п. 4.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM вводят перорально, интрадермально, внутримышечно, интраперитонеально, внутривенно, посредством инфузии или в дермальном пластыре.

12. Способ по п. 10, отличающийся тем, что дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM вводят субъекту каждые 0,5, 1, 2, 3 или 4 дня.

13. Способ по п. 10, отличающийся тем, что дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM вводят субъекту в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими препаратами для лечения или облегчения депрессии.

14. Способ по п. 13, отличающийся тем, что один или более дополнительных терапевтических препаратов включают введение антидепрессивного лекарственного соединения, выбранного из группы, состоящей из ингибитора моноаминоксидазы, селективного ингибитора обратного захвата серотонина, ингибитора обратного захвата серотонина-норэпинефрина, тройного ингибитора обратного захвата, модулятора функции ацетилхолина в ЦНС, стимулятора, анти-глюкокортикоидов, антагониста глутаматного рецептора типа NMDA, трициклических антидепрессантов и любой их комбинации.

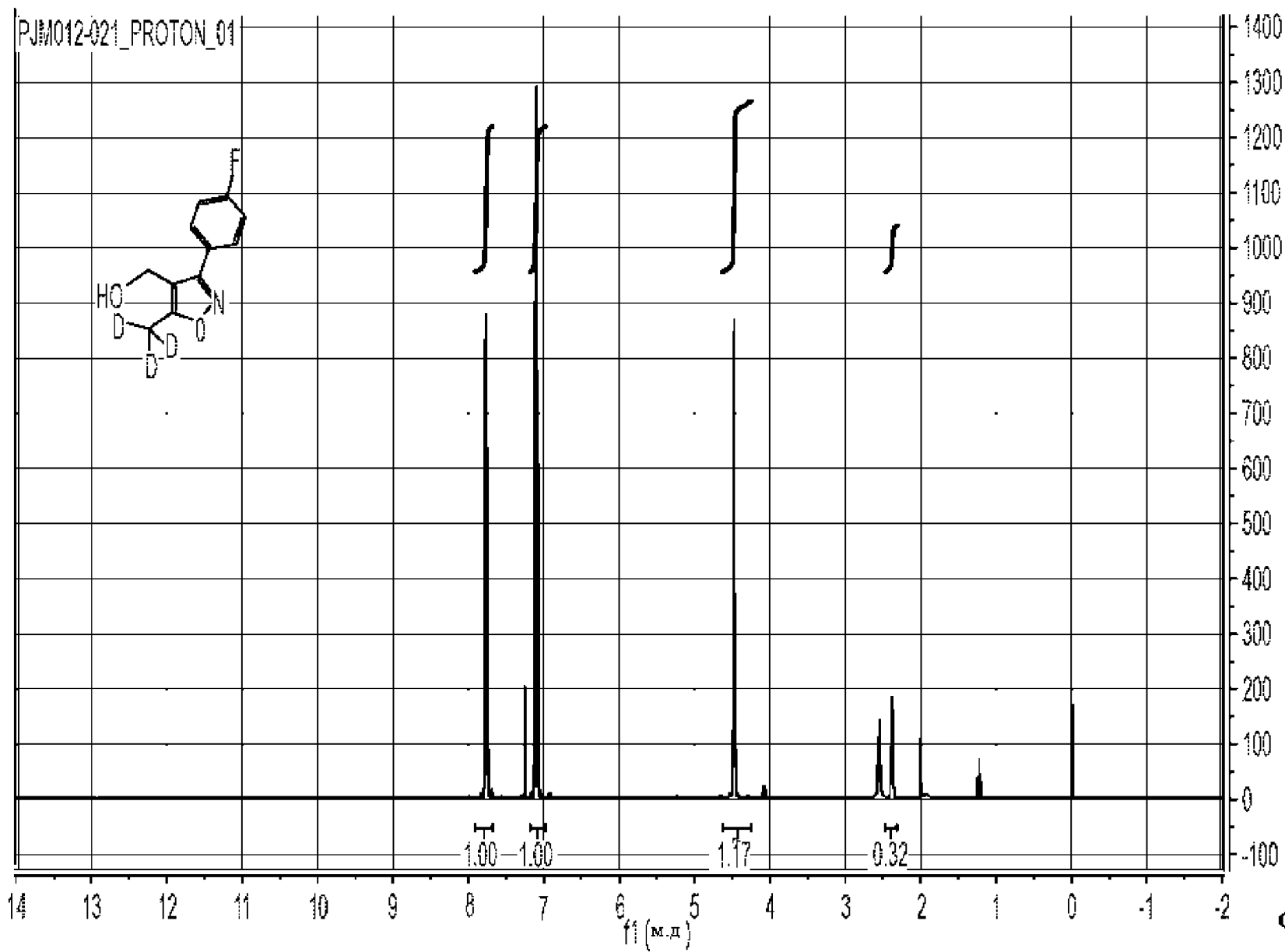
15. Способ по п. 10, отличающийся тем, что расстройство, связанное с депрессией, выбрано из группы, состоящей из общей депрессии, большого депрессивного расстройства (клинической депрессии), дистимии, суицидальности, униполярной депрессии, биполярной депрессии, психотической депрессии, атипичной депрессии, сезонного аффективного расстройства, предменструального дисфорического расстройства, эндогенной депрессии, кататонической депрессии, посттравматического стрессового расстройства, послеродовой депрессии, депрессии, возникающей на фоне заболевания или травмы, депрессии, возникающей на фоне приема лекарственных средств или алкоголя, резистентной к лечению депрессии и любой их комбинации. Другие расстройства и патологические состояния, включенные в определение связанных с депрессией расстройств, представляют собой те, при которых указанные симптомы

возникают как вторичное следствие некоторых других первичных медицинских состояний, таких как опухоль, травма, расстройство, связанное со злоупотреблением психоактивными веществами, алкоголизм.

16. Способ по п. 10, отличающийся тем, что дейтерированное соединение GABA_{A5}-NAM выбрано из группы, состоящей из (3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метанола; 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-илметокси)никотинонитрила; 6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)никотиновой кислоты; и (1,1-диоксидотиоморфолино)(6-((3-(4-фторфенил)-5-(метил-d3)изоксазол-4-ил)метокси)пиридин-3-ил)метадона.

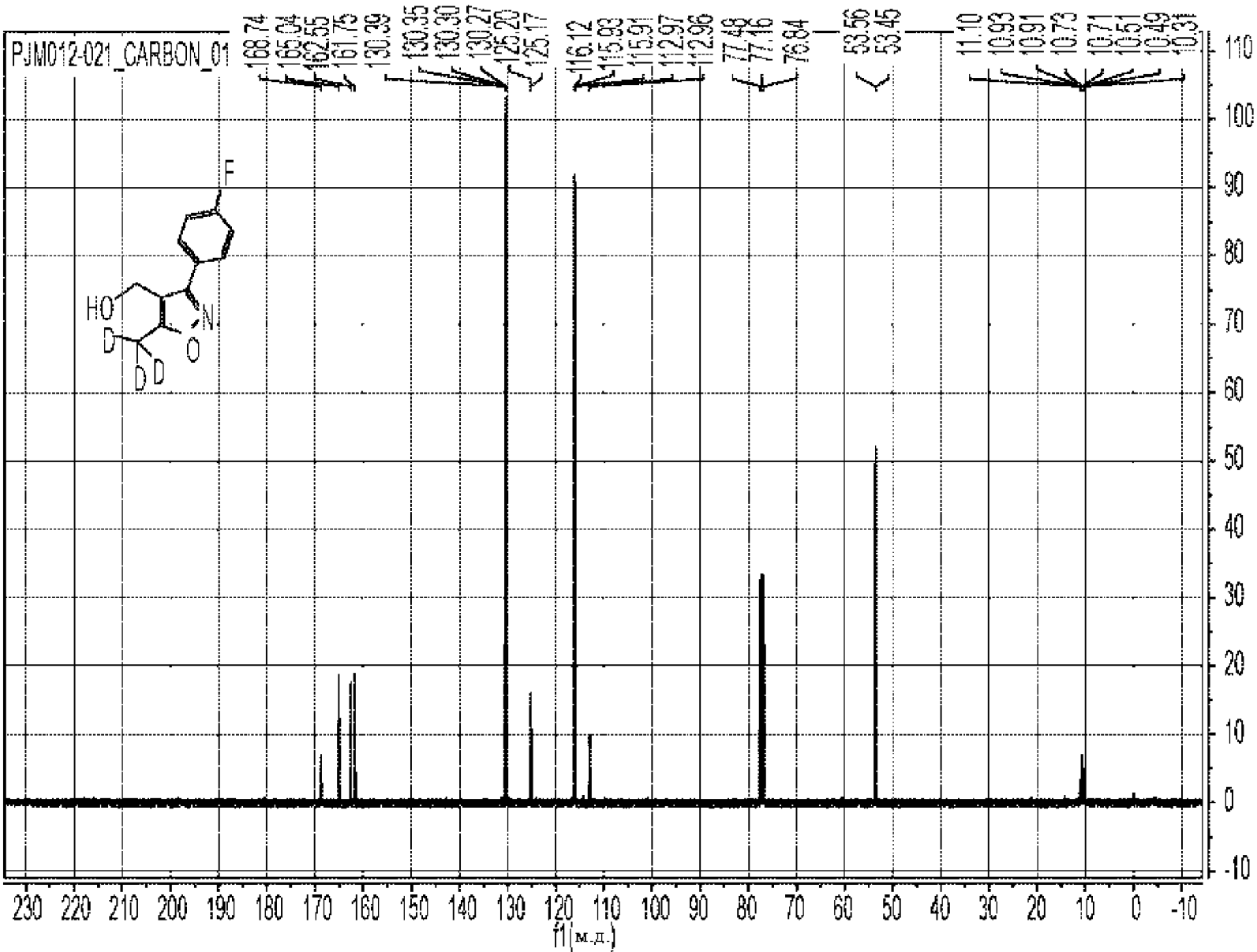
17. Способ по п. 10, отличающийся тем, что субъект представляет собой человека.

НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА
 ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А
 ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ



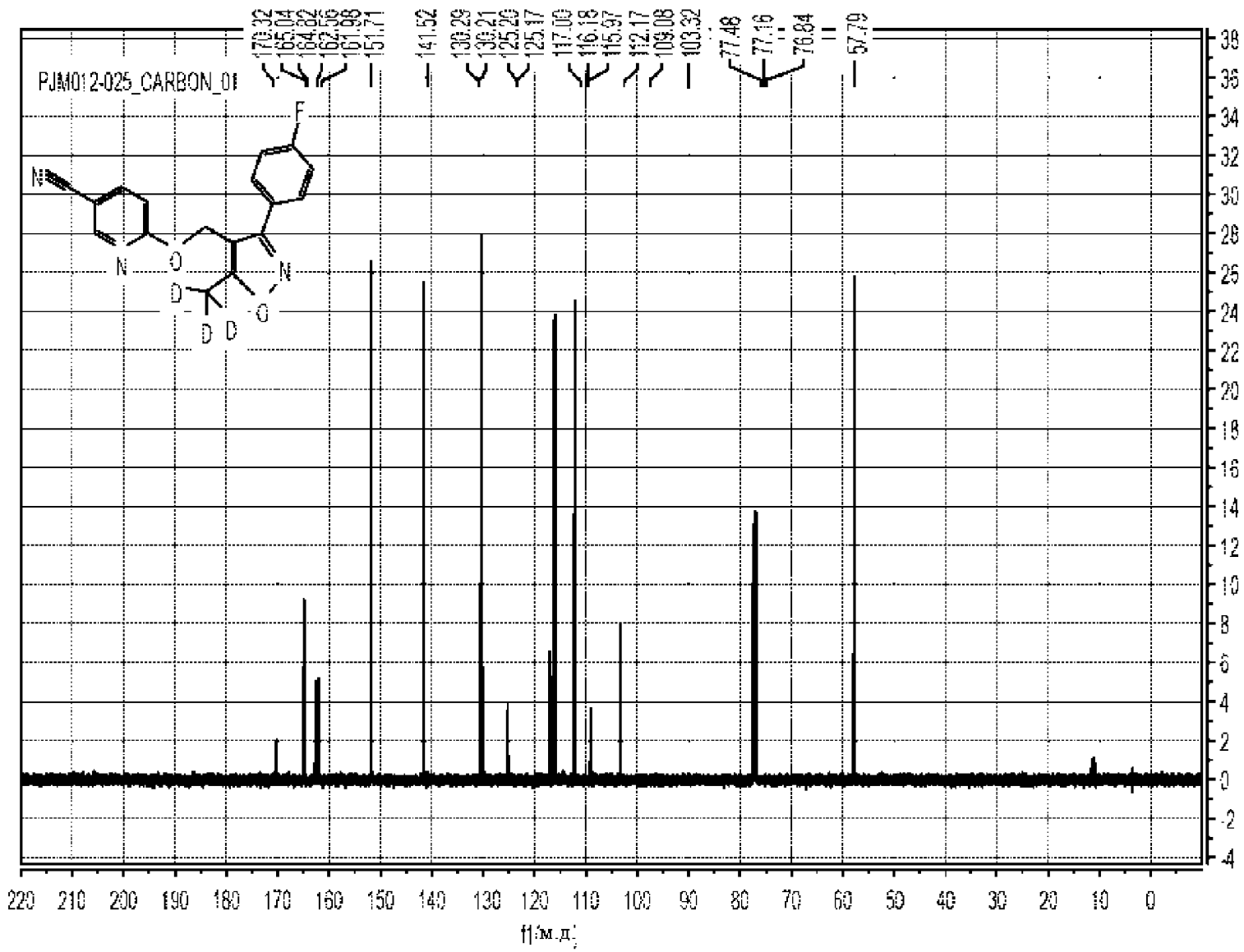
Фиг. 1А

НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА
 ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А
 ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ



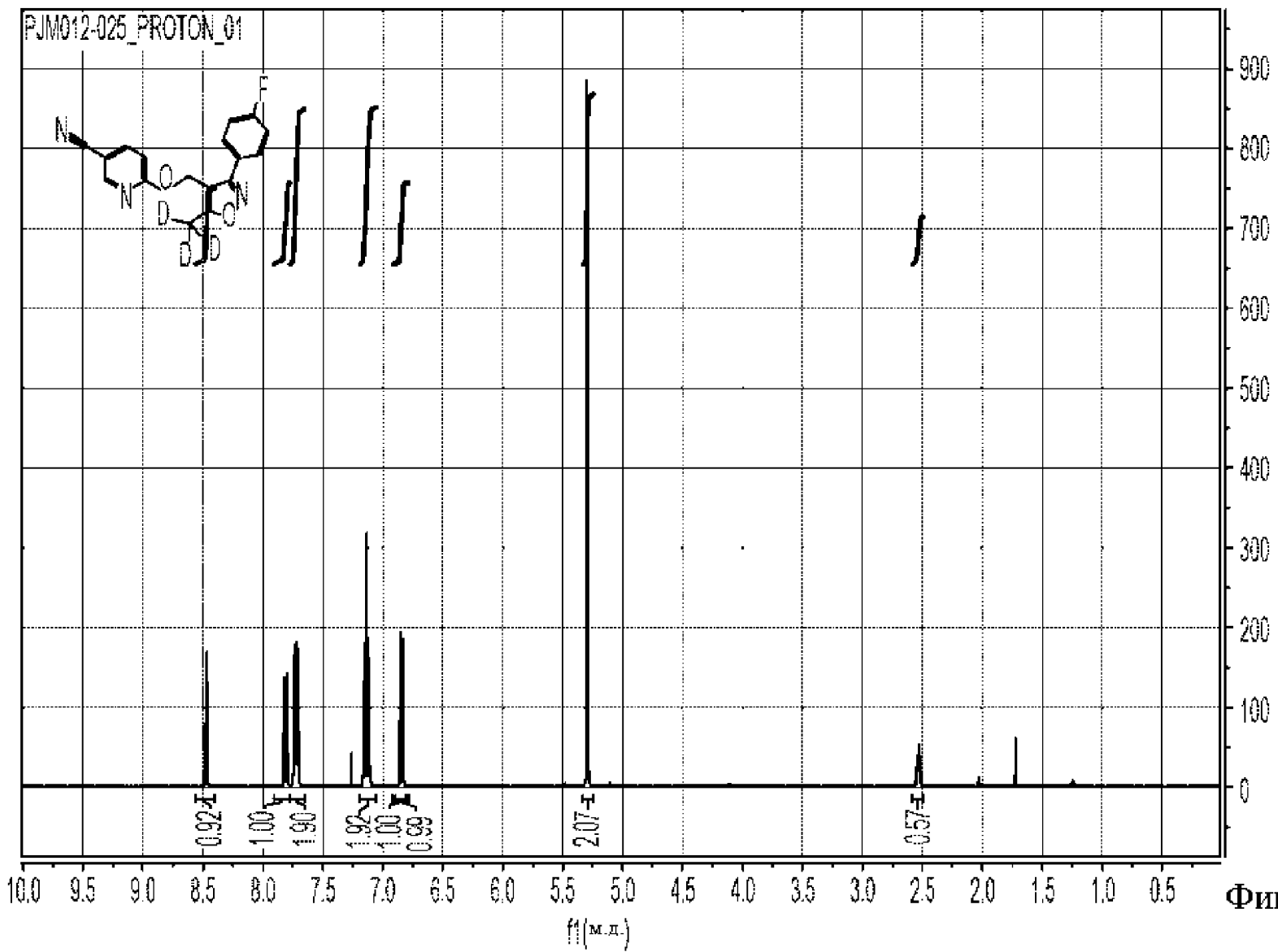
Фиг. 1 В

НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА
 ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А
 ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

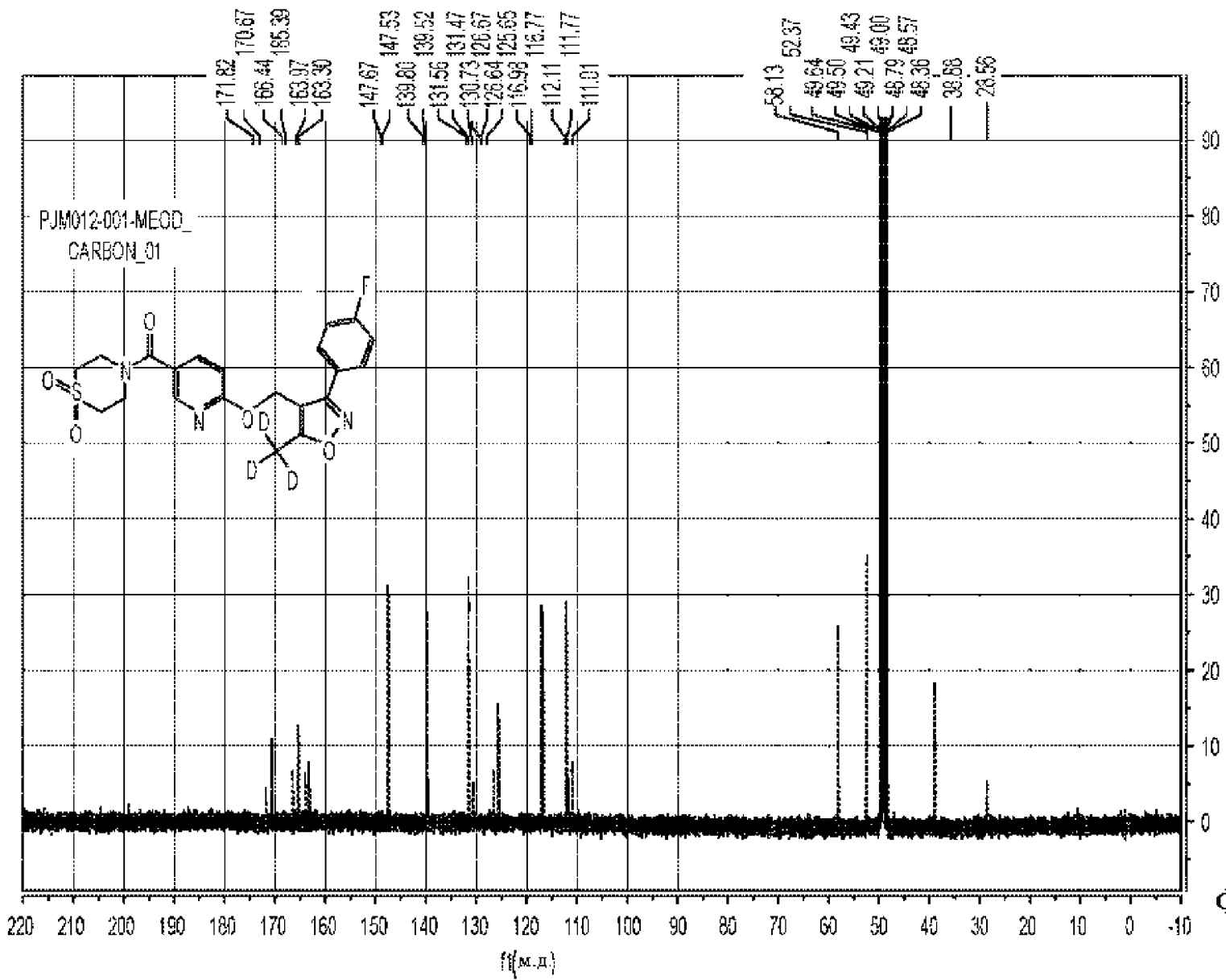


Фиг. 1С

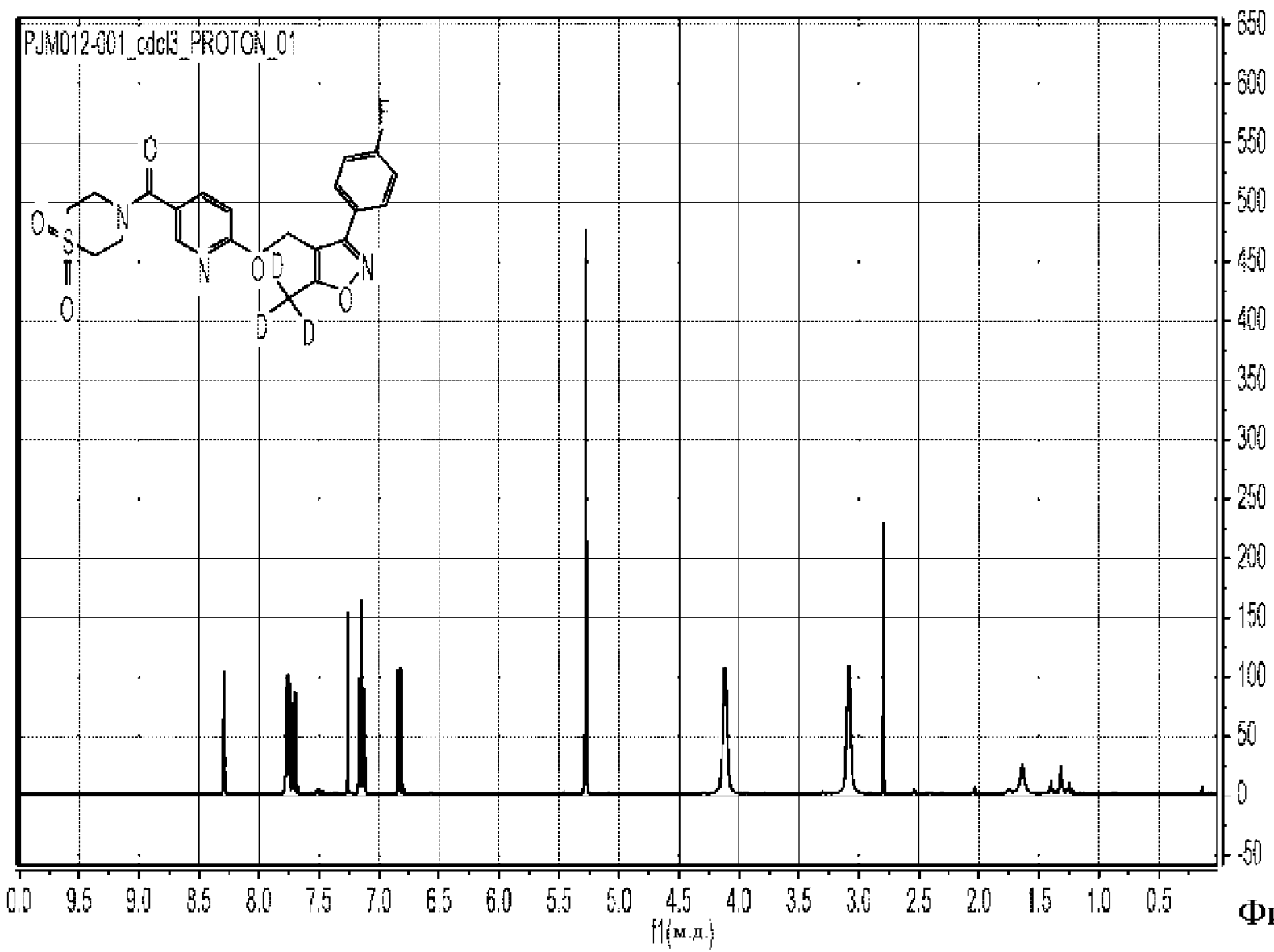
НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА
 ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А
 ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ



Фиг. 1D

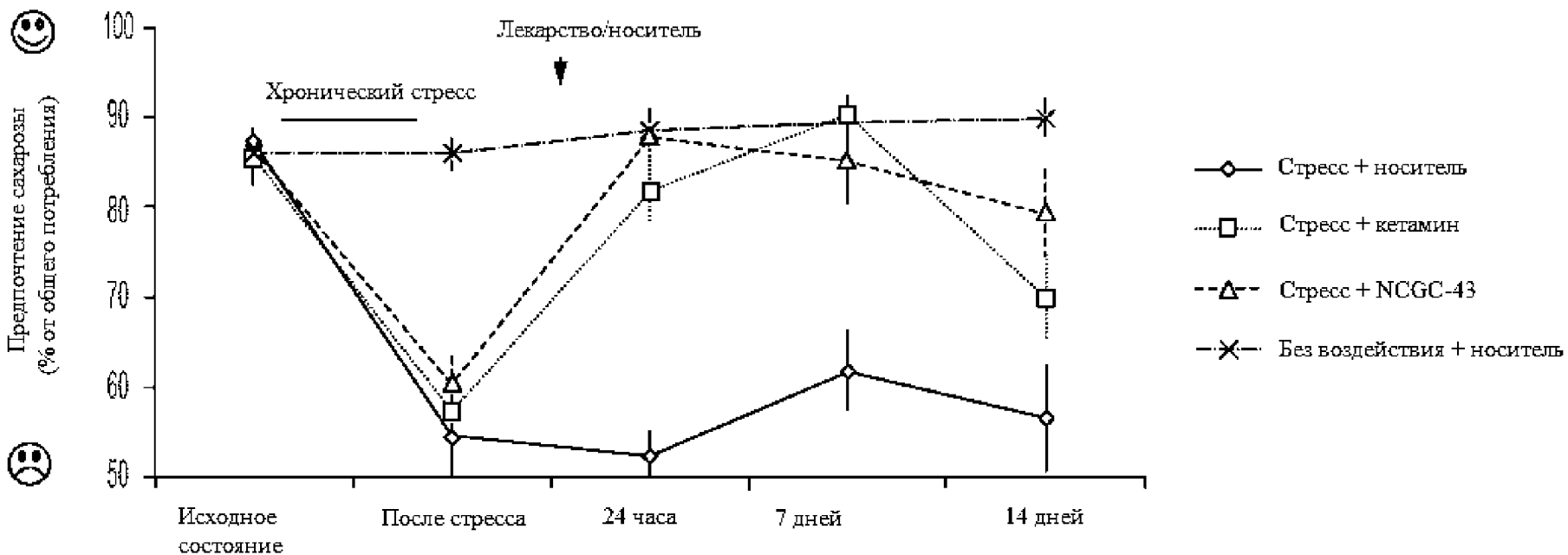
НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА
ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А
ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

Фиг. 1Е

НОВЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА
ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ ТИПА А
ПРОТИВ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

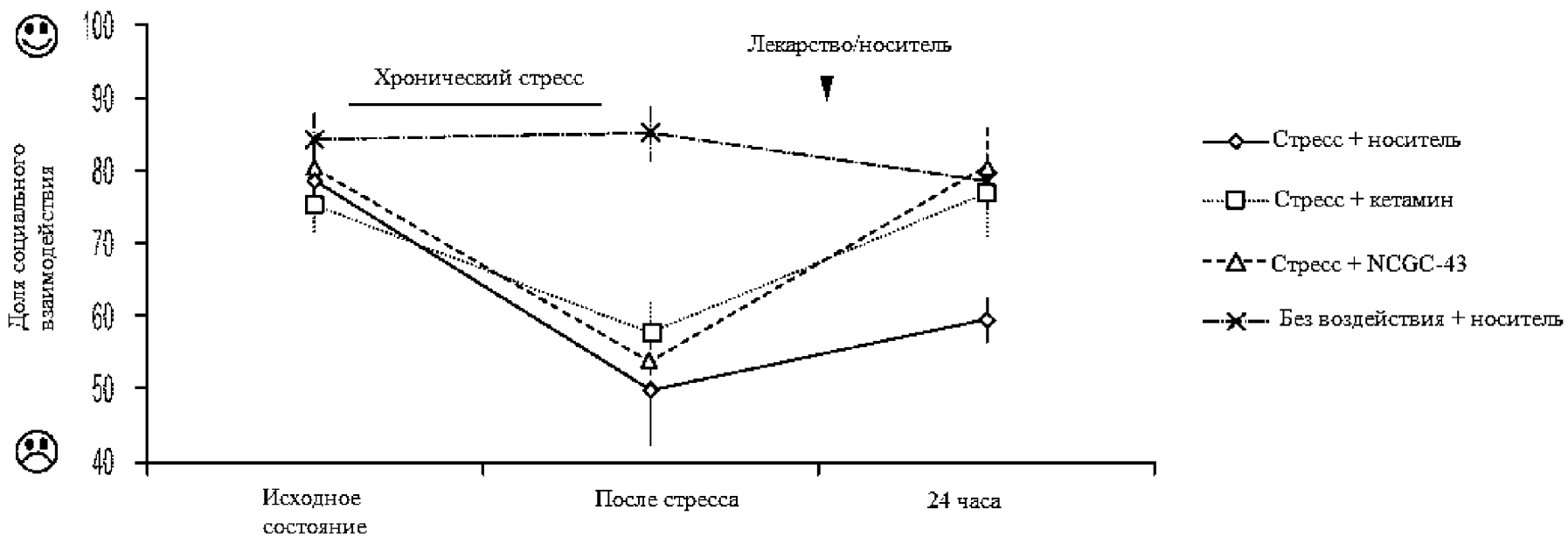
Фиг. 1F

Тест предпочтения сахарозы



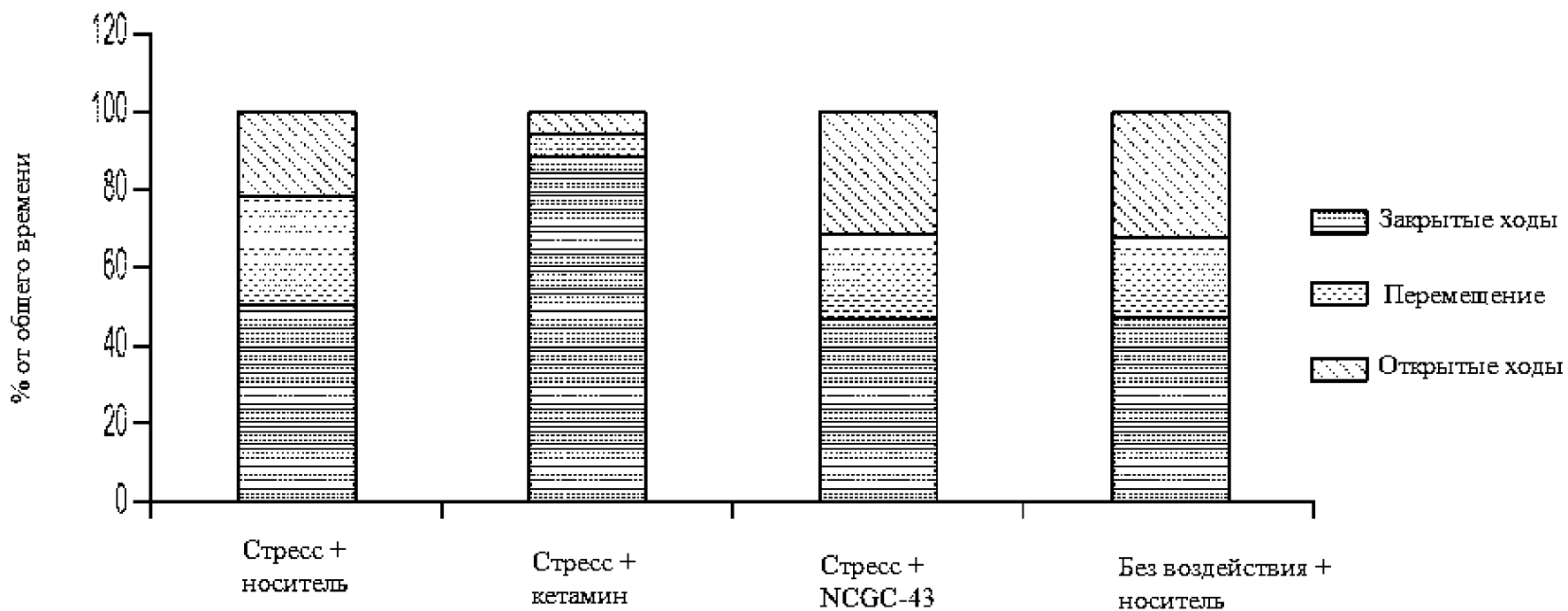
Фиг. 2

Тест социального взаимодействия



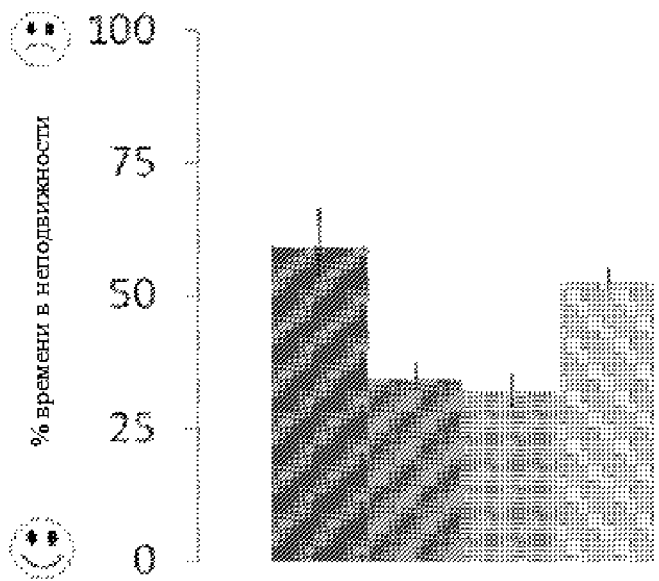
Фиг. 3

Тест в приподнятом
 крестообразном лабиринте

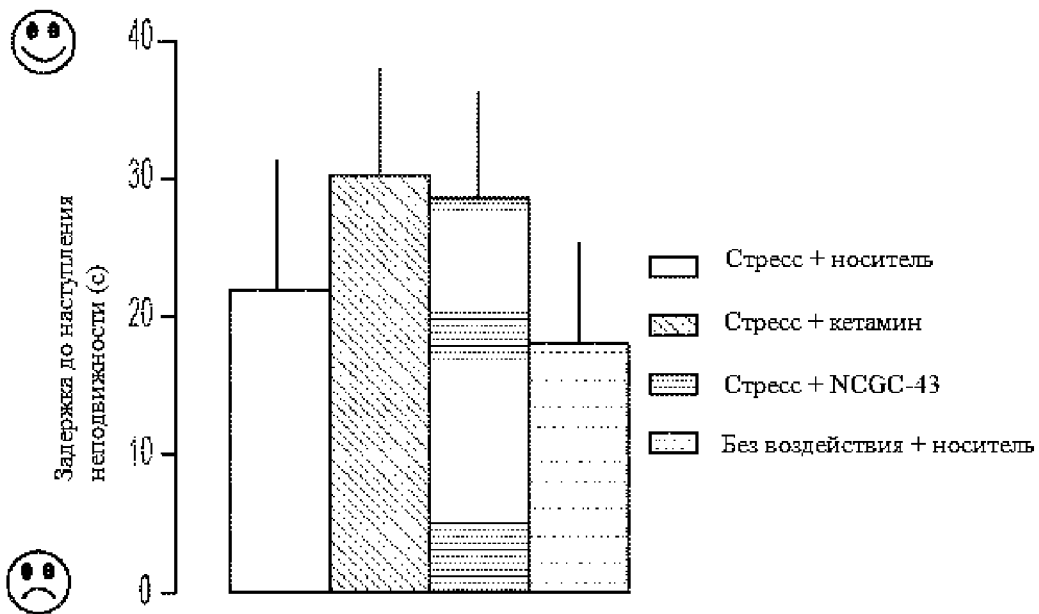


Фиг. 5

Тест принудительного плавания

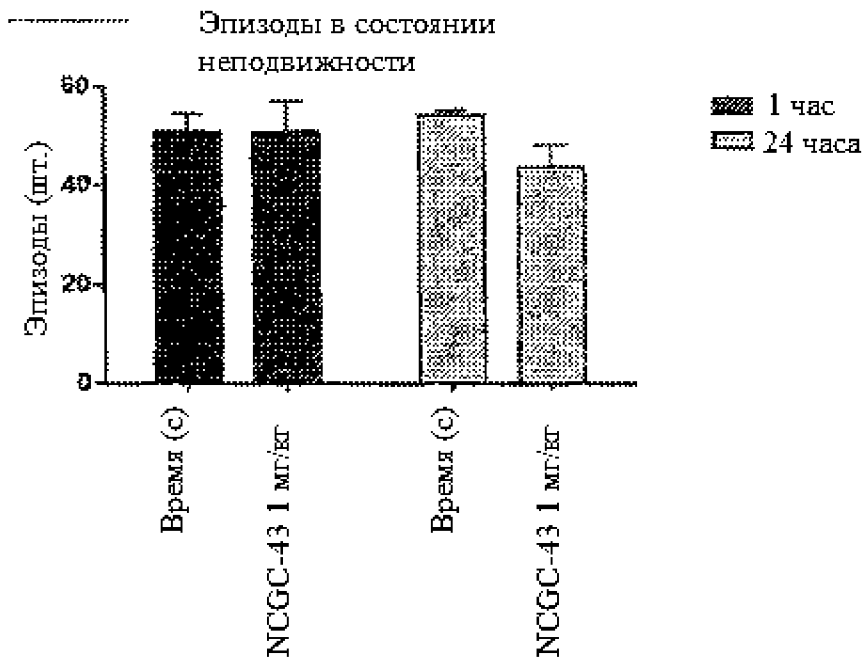


Фиг. 6А

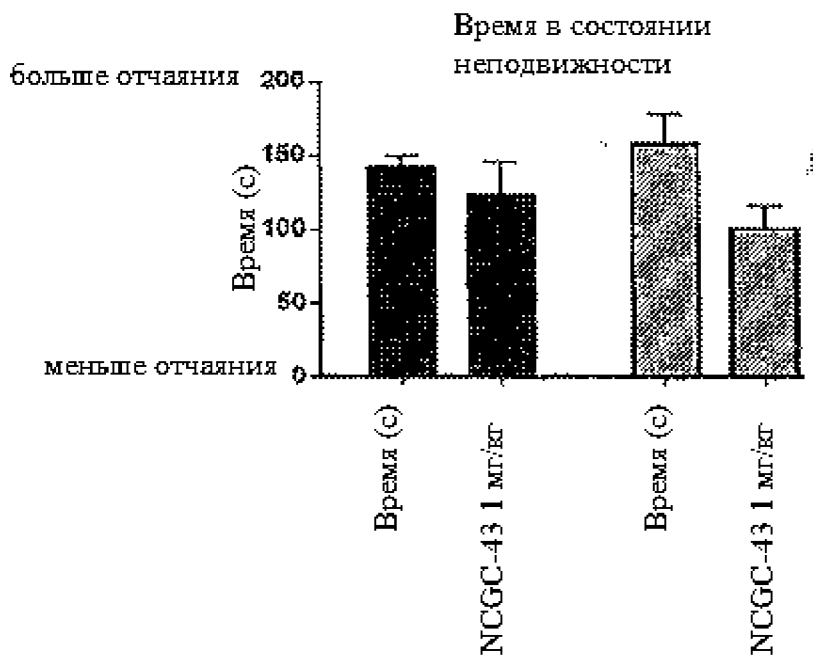


Фиг. 6В

Фиг. 6D



Фиг. 6C



ФИГ. 7

Тест принудительного
 плавания

