

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037862

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.28

(21) Номер заявки
202090642

(22) Дата подачи заявки
2018.09.20

(51) Int. Cl. C07D 403/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ГЛУТАМИНИЛЦИКЛАЗЫ

(31) 17194164.4

(32) 2017.09.29

(33) EP

(43) 2020.05.31

(86) PCT/EP2018/075494

(87) WO 2019/063414 2019.04.04

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ВИВОРАЙОН ТЕРАПЬЮТИКС АГ
(DE)

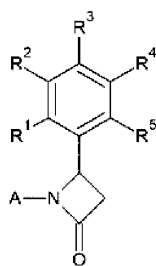
(72) Изобретатель:
Хайзер Ульрих, Зоммер Роберт (DE)

(74) Представитель:
Носырева Е.Л. (RU)

(56) WO-A1-2011029920

RYUJI ET AL. NIWA: "Studies on Ketene and Its Derivatives. CXXII. Reaction of Haloketenes with 1,3-Diaza-1,3-diene Compounds", CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 32, no. 10, 1 January 1984 (1984-01-01), pages 4149-4153, XP055432389

(57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемым соли, сольвату или полиморфу, в том числе всем его таутомерам и стереоизомерам, где А представляет собой гетероарил, выбранный из 1H-бензимидазолила и имидазо[1,2-а]пиридина, и R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в данном документе, в качестве ингибиторов глутаминилциклазы (QC, EC 2.3.2.5) и ее изофермента глутаминилпептидциклотрансферазоподобного белка (QPCTL). QC и QPCTL катализируют внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутаминина в пироглутаминовую кислоту (5-оксупролил, pGlu*) с высвобождением аммиака и внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутамата в пироглутаминовую кислоту с высвобождением воды.

B1

037862

037862

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к новым производным азетидинона с улучшенными фармакокинетическими свойствами в качестве ингибиторов глутаминилциклазы (QC, ЕС 2.3.2.5). QC катализирует внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутамина в пироглутаминовую кислоту (5-оксупролил, pGlu*) с высвобождением аммиака и внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутамата в пироглутаминовую кислоту с высвобождением воды.

Предпосылки изобретения

Глутаминилциклаза (QC, ЕС 2.3.2.5) катализирует внутримолекулярную циклизацию N-концевых остатков глутамина в пироглутаминовую кислоту (pGlu*) с высвобождением аммиака. QC впервые была выделена Messer из молочного сока тропического растения *Carica papaya* в 1963 г. (Messer, M. 1963 Nature 4874, 1299). Соответствующая ферментативная активность была обнаружена 24 годами позднее в гипофизе животных (Busby, W.H.J. et al. 1987 J. Biol. Chem. 262, 8532-8536; Fischer, W.H. and Spiess, J. 1987 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 3628-3632). В случае QC млекопитающих превращение Gln в pGlu с помощью QC может быть продемонстрировано для предшественников TRH и GnRH (Busby, W.H.J. et al. 1987 J. Biol. Chem. 262, 8532-8536; Fischer, W.H. and Spiess, J. 1987 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84, 3628-3632). Кроме того, в первоначальных экспериментах по локализации QC обнаружена ее совместная локализация со своими гипотетическими продуктами катализа в бычьем гипофизе, что дополнительно подтверждает предполагаемую функцию в синтезе пептидных гормонов (Bockers, T.M. et al. 1995 J. Neuroendocrinol. 7, 445-453). Напротив, физиологическая функция растительной QC менее понятна. В случае фермента из *C. papaya* предполагалась роль в защите растений против патогенных микроорганизмов (El Moussaoui, A. et al., 2001 Cell. Mol. Life Sci 58, 556-570). Предполагаемые QC из других растений были недавно идентифицированы с помощью сравнений последовательностей (Dahl, S.W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). Однако физиологическая функция этих ферментов все еще является неопределенной.

Известные QC из растений и животных демонстрируют строгую специфичность в отношении L-глутамина в N-концевом положении субстратов, и было обнаружено, что их кинетические свойства подчиняются уравнению Михаэлиса-Ментен (Pohl, T. et al. 1991 Proc. Natl. Acad. Sci USA 88, 10059-10063; Consalvo, A.P. et al. 1988 Anal Biochem 175, 131-138; Gololobov, M.Y. et al. 1996 Biol. Chem. Hoppe Seyler 377, 395-398). Тем не менее, сравнение первичных структур QC из *C. papaya* и структур высококонсервативной QC млекопитающих не выявило какой-либо гомологии последовательностей (Dahl, S.W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36). В то время как, по-видимому, растительные QC принадлежат к новому семейству ферментов (Dahl, S.W. et al. 2000 Protein Expr Purif 20, 27-36), обнаружено, что QC млекопитающих обладают выраженной гомологией последовательностей с бактериальными аминопептидазами (Bateman, R.C. et al. 2001 Biochemistry 40, 11246-11250), что приводит к выводу о том, что QC из растений и животных имеют различные эволюционные пути происхождения.

Недавно было показано, что рекомбинантная QC человека, а также QC-активность из экстрактов головного мозга, катализируют циклизацию N-концевых остатков как глутаминила, так и глутамата. Наиболее неожиданным является тот факт, что катализируемому циклазой Glu₁-превращению способствует значение pH около 6,0, при этом Gln₁-превращение в pGlu-производные происходит при оптимуме pH около 8,0. Поскольку образование pGlu-Aβ-связанных пептидов может быть подавлено с помощью ингибирования рекомбинантной QC человека и QC-активности из экстрактов свиного гипофиза, фермент QC является мишенью в разработке лекарственных средств для лечения болезни Альцгеймера.

Ингибиторы QC описаны в WO 2004/098625, WO 2004/098591, WO 2005/039548, WO 2005/075436, WO 2008/055945, WO 2008/055947, WO 2008/055950, WO 2008/065141, WO 2008/110523, WO 2008/128981, WO 2008/128982, WO 2008/128983, WO 2008/128984, WO 2008/128985, WO 2008/128986, WO 2008/128987, WO 2010/026212, WO 2011/029920, WO 2011/107530, WO 2011/110613, WO 2011/131748, а также WO 2012/123563 и WO 2014/140279.

В EP 02011349.4 раскрыты полинуклеотиды, кодирующие глутаминилциклазу насекомых, а также кодируемые ими полипептиды и их применение в способах скрининга средств, которые снижают активность глутаминилциклазы. Такие средства применимы в качестве пестицидов.

Определения.

Термины "k_i" или "K_i" и "K_D" представляют собой константы связывания, которые описывают связывание ингибитора с ферментом и последующее высвобождение от него. Другой величиной является значение "IC₅₀", отражающее концентрацию ингибитора, которая при заданной концентрации субстрата приводит к 50% активности фермента.

Термины "ингибитор DP IV" или "ингибитор дипептидилпептидазы IV" в общем известны специалисту в данной области техники и означают ингибиторы ферментов, которые ингибируют каталитическую активность DP IV или подобных DP IV ферментов.

"Активность DP IV" определяется как каталитическая активность дипептидилпептидазы IV (DP IV) и подобных DP IV ферментов. Эти ферменты представляют собой постпролиновые (в меньшей степени постсериновые, постсеринные или постглициновые) расщепляющие сериновые протеазы, обнаруживаемые в различных тканях организма млекопитающего, включая почку, печень и кишечник, где они с

высокой специфичностью удаляют дипептиды на N-конце биологически активных пептидов, в случае если пролин или аланин образуют остатки, которые являются смежными с N-концевой аминокислотой в их последовательности.

Термины "ингибитор PER" или "ингибитор пролилэндопептидазы" в общем известны специалисту в данной области техники и означают ингибиторы ферментов, которые ингибируют каталитическую активность пролилэндопептидазы (PER, пролилолигопептидазы, POP).

"Активность PER" определяется как каталитическая активность эндопротеазы, которая способна гидролизовать постпролиновые связи в пептидах или белках, где пролин расположен в аминокислотном положении 3 или большего порядка, считая от N-конца пептидного или белкового субстрата.

Термин "QC", используемый в данном документе, включает глутаминилциклазу (QC) и QC-подобные ферменты. QC и QC-подобные ферменты обладают идентичной или сходной ферментативной активностью, далее определенной как активность QC. В данном отношении QC-подобные ферменты могут фундаментально отличаться по своей молекулярной структуре от QC. Примерами QC-подобных ферментов являются глутаминилпептидциклотрансферазаподобные белки (QPCTL) из человека (GenBank NM_017659), мыши (GenBank BC058181), *Macaca fascicularis* (GenBank AB168255), *Macaca mulatta* (GenBank XM_001110995), *Canis familiaris* (GenBank XM_541552), *Rattus norvegicus* (GenBank XM001066591), *Mus musculus* (GenBank BC058181) и *Bos taurus* (GenBank BT026254).

Термин "активность QC", используемый в данном документе, определяется как внутримолекулярная циклизация N-концевых остатков глутаминила в пироглутаминовую кислоту (pGlu*) или N-концевых остатков L-гомоглутаминила или L-гомоглутаминила в циклическое производное пирогомоглутаминила с высвобождением аммония. Таким образом, см. схемы 1 и 2.

Схема 1

Циклизация глутаминила с помощью QC

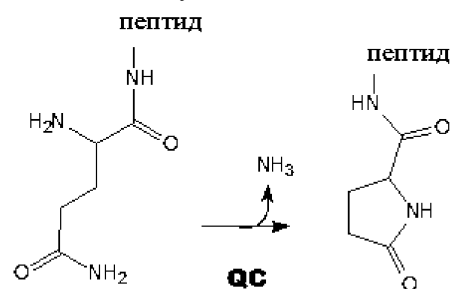
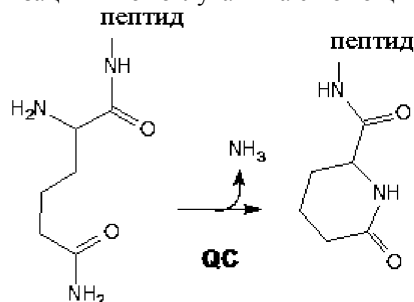


Схема 2

Циклизация L-гомоглутаминила с помощью QC

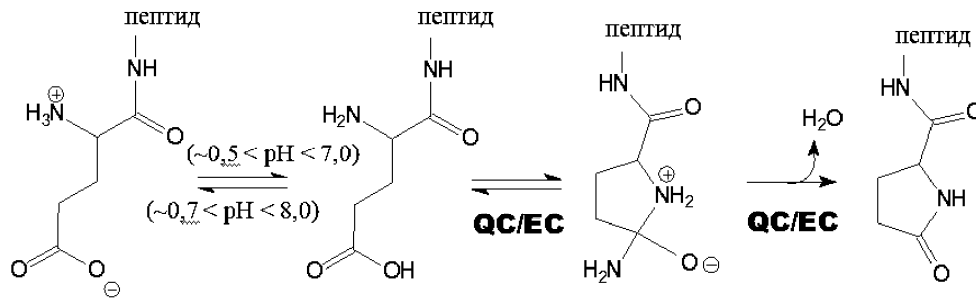


Термин "ЕС", используемый в данном документе, включает активность QC и QC-подобных ферментов в качестве глутаматциклазы (ЕС), далее определенную как ЕС-активность.

Термин "ЕС-активность", используемый в данном документе, определяется как внутримолекулярная циклизация N-концевых остатков глутамата в пироглутаминовую кислоту (pGlu*) с помощью QC. Таким образом, см. схему 3.

Схема 3

N-концевая циклизация незаряженных глутамилпептидов с помощью QC (EC)



Термины "ингибитор QC", "ингибитор глутаминилциклазы" в общем известны специалисту в данной области техники и означают ингибиторы ферментов, которые ингибируют каталитическую активность глутаминилциклазы (QC) или ее глутамилциклазную (EC) активность.

Эффективность ингибирования QC.

В свете корреляции с ингибированием QC в предпочтительных вариантах осуществления согласно заявленному способу и медицинскому применению используют средство с IC_{50} в отношении ингибирования QC, составляющей 10 мкМ или меньше, более предпочтительно 1 мкМ или меньше, еще более предпочтительно 0,1 мкМ или меньше, или 0,01 мкМ или меньше, или наиболее предпочтительно 0,001 мкМ или меньше. Действительно, рассматриваются ингибиторы со значениями K_i в диапазоне ниже микромолярного, предпочтительно наномолярном и еще более предпочтительно пикомолярном. Таким образом, наряду с тем, что активные средства для удобства описаны в данном документе как "ингибиторы QC", будет понятно, что такая номенклатура не предназначена для ограничения объекта настоящего изобретения конкретным механизмом действия.

Молекулярная масса ингибиторов QC.

В целом ингибиторы QC согласно заявленному способу или медицинскому применению будут представлять собой небольшие молекулы, например, со значениями молекулярной массы 500 г/моль или меньше, 400 г/моль или меньше, предпочтительно 350 г/моль или меньше, еще более предпочтительно 300 г/моль или меньше и даже 250 г/моль или меньше.

Термин "субъект", используемый в данном документе, относится к животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно человеку, который являлся объектом лечения, наблюдения или эксперимента.

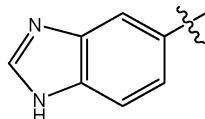
Термин "терапевтически эффективное количество", используемый в данном документе, означает количество активного соединения или фармацевтического средства, которое вызывает биологический или медицинский ответ в тканевой системе животного или человека, искомое исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиницистом, которое предусматривает уменьшение тяжести симптомов заболевания или нарушения, подлежащих лечению.

Термин "фармацевтически приемлемый", используемый в данном документе, охватывает как применение в отношении человека, так и ветеринарное применение. Например, термин "фармацевтически приемлемый" охватывает приемлемое в области ветеринарии соединение или соединение, приемлемое в области медицины и здравоохранения человека.

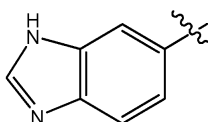
По всему описанию и формуле изобретения выражение "алкил", если нет конкретного ограничения, обозначает C_{1-12} алкильную группу, соответствующую C_{1-8} алкильную группу, например C_{1-6} алкильную группу, например C_{1-4} алкильную группу. Алкильные группы могут быть с прямой или разветвленной цепью. Подходящие алкильные группы включают, например, метил, этил, пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (например, н-пентил), гексил (например, н-гексил), гептил (например, н-гептил) и октил (например, н-октил). Выражение "алк", например, в выражениях "алкокси", "галогеналкил" и "тиоалкил" следует интерпретировать в соответствии с определением "алкил". Иллюстративные алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси (например, н-пропокси), бутокси (например, н-бутокси), пентокси (например, н-пентокси), гексокси (например, н-гексокси), гептокси (например, н-гептокси) и октокси (например, н-октокси). Иллюстративные тиоалкильные группы включают метилтио-. Иллюстративные галогеналкильные группы включают фторалкил, например CF_3 , фторэтил, фторпропил, фторбутил, дифторэтил, дифторпропил и дифторбутил.

Термин "галоген" или "гало" включает фтор (F), хлор (Cl) и бром (Br).

В случае если бензимидазол показан в виде бензимидазол-5-ила, который представлен в виде



специалисту в данной области техники будет понятно, что бензимидазол-6-ил, который представлен в виде



представляет собой эквивалентную структуру. При использовании в данном документе две формы бензимидазолила охвачены термином "бензимидазол-5-ил".

Стереоизомеры.

Все возможные стереоизомеры заявленных соединений включены в настоящее изобретение.

Если соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют по меньшей мере один хиральный центр, то они могут соответственно существовать в виде энантиомеров. Если соединения имеют два или более хиральных центра, то они могут дополнительно существовать в виде диастереомеров. Следует понимать, что все такие изомеры и их смеси охвачены в пределах объема настоящего изобретения.

Получение и выделение стереоизомеров.

Если способы получения соединений в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают смесь стереоизомеров, то такие изомеры могут быть разделены с помощью традиционных методик, таких как препаративная хроматография. Соединения могут быть получены в рацемической форме, или отдельные энантиомеры могут быть получены либо с помощью энантиоспецифического синтеза, либо с помощью разделения. Соединения, например, могут быть разделены на компоненты, представляющие собой энантиомеры, с помощью стандартных методик, таких как образование диастереомерных пар путем образования соли с оптически активной кислотой, такой как (-)-ди-п-толуоил-d-винная кислота и/или (+)-ди-п-толуоил-l-винная кислота, с последующей фракционной кристаллизацией и восстановлением свободного основания. Соединения также могут быть разделены путем образования диастереомерных сложных эфиров или амидов с последующим хроматографическим разделением и удалением хиральных вспомогательных средств. В качестве альтернативы соединения можно разделять с применением колонки для хиральной HPLC.

Фармацевтически приемлемые соли.

В свете тесной взаимосвязи между свободными соединениями и соединениями в форме их солей или сольватов, когда бы не упоминалось соединение в данном контексте, также предусмотрены соответствующие соль, сольват или полиморф, при условии, что это является возможным или подходящим в данных обстоятельствах.

Соли и сольваты соединений формулы (I) и их физиологически функциональные производные, которые являются подходящими для применения в медицине, являются такими, где противоион или связанный растворитель являются фармацевтически приемлемыми. Однако соли и сольваты, имеющие фармацевтически неприемлемые противоионы или связанные растворители, находятся в пределах объема настоящего изобретения, например, для применения в качестве промежуточных соединений при получении других соединений и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

Подходящие соли в соответствии с настоящим изобретением включают соли, образованные с помощью как органических, так и неорганических кислот или оснований. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты включают таковые, образованные из хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной, лимонной, винной, фосфорной, молочной, пировиноградной, уксусной, трифторуксусной, трифенилуксусной, сульфаминовой, сульфаниловой, янтарной, щавелевой, фумаровой, малеиновой, яблочной, миндальной, глутаминовой, аспарагиновой, щавелево-уксусной, метансульфоновой, этансульфоновой, арилсульфоновой (например, п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, нафталинсульфоновой или нафталиндисульфоновой), салициловой, глутаровой, глюконовой, трикарбаллиловой, коричной, замещенной коричной (например, фенил-, метил-, метокси- или галогензамещенной коричной, включая 4-метил- и 4-метоксикоричную кислоту), аскорбиновой, олеиновой, нафтойной, гидроксинафтойной (например, 1- или 3-гидрокси-2-нафтойной), нафталинакриловой (например, нафталин-2-акриловой), бензойной, 4-метоксибензойной, 2- или 4-гидроксибензойной, 4-хлорбензойной, 4-фенилбензойной, бензолакриловой (например, 1,4-бензолдиакриловой), изэтионовых кислот, перхлорной, пропионовой, гликолевой, гидроксипропансульфоновой, памовой, циклогексансульфаминовой, салициловой, сахариновой и трифторуксусной кислоты. Фармацевтически приемлемые основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния, и соли с органическими основаниями, такие как дициклогексилламин и N-метил-D-глюкамин.

Все фармацевтически приемлемые формы солей присоединения кислоты соединений по настоящему изобретению предназначены для охватывания объемом настоящего изобретения.

Полиморфные кристаллические формы.

Кроме того, некоторые из кристаллических форм соединений могут существовать в виде полиморфов и как таковые предназначены для включения в настоящее изобретение. Кроме того, некоторые из

соединений могут образовывать сольваты с водой (т.е. гидраты) или обычными органическими растворителями, и такие сольваты также предназначены для охватывания в пределах объема настоящего изобретения.

Соединения, в том числе их соли, также можно получать в форме их гидратов, или они включают другие растворители, применяемые для их кристаллизации.

Пролекарства.

Настоящее изобретение дополнительно включает в своем объеме пролекарства соединений по настоящему изобретению. В целом, такие пролекарства будут представлять собой функциональные производные соединений, которые легко превращаются *in vivo* в требуемое терапевтически активное соединение. Таким образом, в таких случаях способов лечения по настоящему изобретению термин "введение" будет охватывать лечение различных нарушений, описанное с помощью вариантов пролекарств одного или более заявленных соединений, однако которые превращаются в вышеуказанное соединение *in vivo* после введения субъекту. Традиционные процедуры отбора и получения подходящих производных пролекарств описаны, например, в "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Защитные группы.

Во время любого из способов получения соединений по настоящему изобретению может быть необходимым и/или желательным обеспечить защиту чувствительных или реакционноспособных групп на любой из рассматриваемых молекул. Этого можно достигнуть посредством традиционных защитных групп, таких как описанные в Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 и T.W. Greene & PGM. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991, полностью включенных в данный документ посредством ссылки. Защитные группы могут быть удалены на подходящей последующей стадии с применением способов, известных из уровня техники.

Защитная группа введена в молекулу посредством химической модификации функциональной группы с целью получения хемоселективности в последующей химической реакции. Защитные группы представляют собой, например, защитные группы для спирта, защитные группы для amino, защитные группы для карбонила, защитные группы для карбоновой кислоты и защитные группы для фосфата.

Примерами защитных групп для спирта являются ацетил (Ac), бензоил (Bz), бензил (Bn, Bnl), β -метоксизетоксиметиловый эфир (MEM), миметокситритил[бис-(4-метоксифенил)фенилметил, DMT], метоксиметиловый эфир (MOM), метокситритил[(4-метоксифенил)дифенилметил, MMT], *p*-метоксibenзиловый эфир (PMB), метилтиометиловый эфир, пивалоил (Piv), тетрагидропиранил (THP), тритил (трифенилметил, Tr), силиловые эфиры (такие как триметилсилиловый эфир (TMS), трет-бутилдиметилсилиловый эфир (TBDMS), трет-бутилдиметилсилилоксиметиловый эфир (TOM) и триизопропилсилиловый эфир (TIPS)); метиловые эфиры и этоксиэтиловые эфиры (EE).

Подходящие защитные группы для amino выбраны из карбобензилокси (Cbz), *p*-метоксibenзилкарбонила (Moz или MeOZ), трет-бутилоксикарбонила (BOC), 9-флуоренилметилоксикарбонила (FMOC), ацетила (Ac), бензоила (Bz), бензила (Bn), *p*-метоксibenзила (PMB), 3,4-диметоксibenзила (DMPM), *p*-метоксифенила (PMP), тозила (Ts) и других сульфонамидов (нозил и Nps).

Подходящие защитные группы для карбонила выбраны из ацеталей и кеталей, ацилалей и дитианов.

Подходящие защитные группы для карбоновой кислоты выбраны из метиловых сложных эфиров, бензиловых сложных эфиров, трет-бутиловых сложных эфиров, силиловых сложных эфиров, ортоэфиров и оксазолина.

Примерами защитных групп для фосфата являются 2-цианоэтил и метил (Me).

Термин "композиция", используемый в данном документе, предназначен для охватывания продукта, содержащего заявленные соединения в терапевтически эффективных количествах, а также любой продукт, который образуется в результате, непосредственно или опосредованно, из комбинаций заявленных соединений.

Носители и добавки для галеновых составов.

Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как, например, суспензии, настойки и растворы, подходящие носители и добавки могут преимущественно включать воду, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие средства, консерванты, красящие средства и т.п.; в случае твердых препаратов для перорального применения, таких как, например, порошки, капсулы, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают виды крахмала, сахара, разбавители, средства для гранулирования, смазывающие вещества, связующие средства, разрыхлители и т.п.

Носители, которые можно добавлять в смесь, включают необходимые и инертные фармацевтические вспомогательные вещества, включающие без ограничения подходящие связующие средства, суспендирующие средства, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, покрытия, разрыхлители, красители и красящие средства.

Растворимые полимеры в качестве подлежащих нацеливанию носителей лекарственных средств могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатком пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть спарены с классом биологически разлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного

средства, например полимолочной кислотой, полиэpsilonкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортосложными эфирами, полиацетальями, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Подходящие связующие средства включают без ограничения крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п.

Разрыхлители включают без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

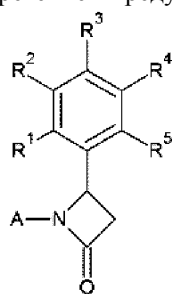
Краткое описание изобретения

Ингибиторы глутаминилциклазы известны из уровня техники. В WO 2011/029920 и WO 2014/140279 раскрыты, помимо прочего, ингибиторы глутаминилциклазы, которые содержат оксазолидиноновый фрагмент. Однако для применения в медицине, т.е. предупреждения и терапии заболеваний, существует необходимость в дополнительных соединениях, которые характеризуются улучшенными фармакокинетическими свойствами, с целью уменьшить уровни введения дозы, и тем самым уменьшить нежелательные побочные эффекты и предупредить побочные явления после введения субъекту. В частности, для лечения или предупреждения заболеваний центральной нервной системы (CNS), например нейродегенеративных заболеваний, таких как умеренное когнитивное нарушение, болезнь Альцгеймера, нейродегенерация при синдроме Дауна или наследственные болезни Альцгеймера, существует необходимость в новых соединениях, которые демонстрируют повышенные уровни и увеличенные периоды полувыведения в CNS, например в головном мозге и CSF.

Таким образом, задачей настоящего изобретения было обеспечить новые соединения с улучшенными фармакокинетическими свойствами, в частности, для лечения заболеваний, связанных с CNS.

Данная задача была решена с помощью настоящего изобретения посредством обеспечения соединений формулы (I).

В соответствии с настоящим изобретением предусмотрено соединение формулы (I)



формула (I),

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф, в том числе все его таутомеры и стереоизомеры, где

A представляет собой гетероарил, выбранный из 1H-бензимидазолила и имидазо[1,2-a]пиридина;

R¹ представляет собой водород, алкил или галоген;

R² представляет собой водород, алкил или галоген;

R³ представляет собой водород, алкил или алкокси;

R⁴ представляет собой водород или алкил; и

R⁵ представляет собой водород, алкил или галоген;

и где вышеуказанные алкильная или алкоксигруппы необязательно замещены одним или более галогенами.

Подробное описание изобретения

Авторами настоящего изобретения было обнаружено, что соединения, которые содержат фенил-азетидиноновый остаток, являются в результате ингибиторами глутаминилциклазы, которые имеют множество преимуществ по сравнению с ингибиторами глутаминилциклазы, существующими в предыдущем уровне техники. Такие соединения представляют собой сильные ингибиторы глутаминилциклазы (QC), а также ее изофермента, т.е. глутаминилпептид циклотрансферазаподобного белка (QPCTL). Ингибиторные константы соединений, такие как значения K_i, находятся в низком наномолярном диапазоне. Активность соединений может быть улучшена посредством галогенирования, в частности фторирования фенильного кольца.

В случае если алкил и алкокси являются замещенными, то они, как правило, замещены 1 или более, например, 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Предпочтительно алкил и алкокси замещены 1 или 2 заместителями, наиболее предпочтительно 2 заместителями. Как правило, оба заместителя представляют собой галоген. Более обычно, заместители, являющиеся галогеном, представляют собой фтор.

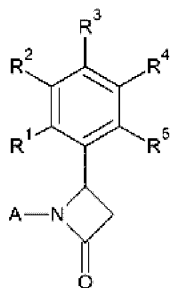
В случае если R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ представляют собой алкил, примеры включают алкильные группы C₁-C₁₂ с прямой или разветвленной цепью. Подходящий алкил представляет собой C₁₋₈алкил, более соот-

ветствующий C_{1-6} алкил, наиболее соответствующий C_{1-4} алкил. Вышеуказанные алкильные группы являются незамещенными или замещенными одним или более заместителями, представляющими собой галоген, как правило, 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген. Соответствующие заместители, являющиеся галогеном, представляют собой хлор или фтор. Наиболее соответствующие заместители, являющиеся галогеном, представляют собой фтор.

В случае если R^3 представляет собой алкокси, примеры включают алкоксигруппы $-O-C_{1-12}$ с прямой или разветвленной цепью. Подходящий алкокси представляет собой $-O-C_{1-8}$ алкил, более соответствующий $-O-C_{1-4}$ алкил. Примеры алкокси включают метокси-, этокси-, пропокси- и буюксигруппы. Вышеуказанные алкоксигруппы замещены одним или более заместителями, представляющими собой галоген, как правило, 1 или 2 заместителями, представляющими собой галоген. Наиболее соответствующие заместители, являющиеся галогеном, представляют собой фтор. Примеры замещенных алкоксигрупп включают дихлорметокси, диформметокси, дихлорпропокси, например 2,2-дихлорпропокси и 3,3-дихлорпропокси, дифторпропокси, например 2,2-дифторпропокси и 3,3-дифторпропокси, дихлорбуюкси и дифторбуюкси.

Особенно преимущественные соединения в соответствии с настоящим изобретением были получены в случае, если оба были подвержены фторированию (i) по фенильному кольцу, где по меньшей мере один из R^1 , R^2 и R^5 представляет собой фтор, и (ii) по заместителю в положении R^3 .

В одном конкретном варианте осуществления настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I)



формула I,

или его фармацевтически приемлемые соль, сольват или полиморф, в том числе все его таутомеры и стереоизомеры, где

R^1 представляет собой водород или галоген;

R^2 представляет собой водород или галоген;

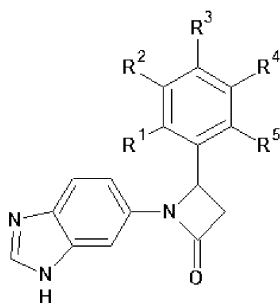
R^3 представляет собой водород или алкокси;

R^4 представляет собой водород; и

R^5 представляет собой водород или галоген;

и где вышеуказанная алкоксигруппа необязательно замещена одним или более галогенами.

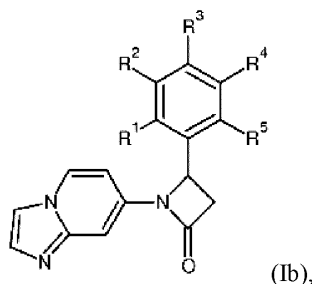
В предпочтительном варианте осуществления А представляет собой 1Н-бензоимидазол, особенно 1Н-бензоимидазол-5-ил или 1Н-бензоимидазол-6-ил, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ia)



(Ia),

где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в данном документе.

В предпочтительном варианте осуществления А представляет собой имидазо[1,2-а]пиридин, и соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (Ib)



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определено в данном документе.

В случае если R^1 представляет собой галоген, галоген предпочтительно представляет собой хлор или фтор.

В предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой водород.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^1 представляет собой галоген, наиболее предпочтительно фтор.

В случае если R^2 представляет собой галоген, галоген предпочтительно представляет собой хлор или фтор.

В предпочтительном варианте осуществления R^2 представляет собой водород.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^2 представляет собой галоген, наиболее предпочтительно фтор.

Более соответствующий R^3 представляет собой $-O-C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или более галогенами, такими как фтор.

Предпочтительно R^3 представляет собой метокси, дифторпропокси или дифторбутокси.

Более предпочтительно R^3 представляет собой метокси или дифторпропокси.

В наиболее предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой водород.

В другом наиболее предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой метокси.

В другом наиболее предпочтительном варианте осуществления R^3 представляет собой 2,2-дифторпропокси или 3,3-дифторпропокси.

R^4 предпочтительно представляет собой водород.

В случае если R^5 представляет собой галоген, галоген предпочтительно представляет собой хлор или фтор.

В предпочтительном варианте осуществления R^5 представляет собой водород.

В другом предпочтительном варианте осуществления R^5 представляет собой галоген, наиболее предпочтительно фтор.

В одном варианте осуществления R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 представляют собой водород.

В соответствии с настоящим изобретением особенно предпочтительными являются соединения формулы (I), где R^3 представляет собой алкокси, как описано в данном документе.

Дополнительно предпочтительными в соответствии с настоящим изобретением являются соединения, в которых фенильное кольцо в соединении формулы (I) замещено по меньшей мере одним галогеном, т.е. по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^4 и R^5 представляет собой галоген.

В одном варианте осуществления R^1 и R^5 представляют собой галоген, и R^2 и R^4 представляют собой водород.

В дополнительном варианте осуществления R^1 представляет собой галоген, и R^2 , R^4 и R^5 представляют собой водород.

В дополнительном варианте осуществления R^1 и R^2 представляют собой галоген, и R^4 и R^5 представляют собой водород.

В соответствии с настоящим изобретением предпочтительными являются соединения формулы (I), где по меньшей мере один из R^1 , R^2 , R^4 и R^5 представляет собой фтор.

Более предпочтительно один из R^1 , R^2 , R^4 и R^5 представляет собой фтор. Дополнительно более предпочтительно два из R^1 , R^2 , R^4 и R^5 представляют собой фтор.

Наиболее предпочтительно R^1 представляет собой фтор, и R^2 , R^4 и R^5 представляют собой водород; или

R^1 и R^5 представляют собой фтор, и R^2 и R^4 представляют собой водород; или

R^1 и R^2 представляют собой фтор, и R^4 и R^5 представляют собой водород.

Предпочтительные соединения формулы (I) характеризуются следующими вариантами осуществления:

R^1 представляет собой фтор;

R^2 представляет собой водород;

R^3 представляет собой метокси, 2,2-дифторпропокси или 3,3-дифторпропокси;

R^4 представляет собой водород; и

R^5 представляет собой фтор;

или

R¹ представляет собой фтор,

R² представляет собой водород,

R³ представляет собой 2,2-дифторпропокси или 3,3-дифторпропокси;

R⁴ представляет собой водород; и

R представляет собой водород;

или

R¹ представляет собой фтор,

R² представляет собой фтор,

R³ представляет собой 2,2-дифторпропокси или 3,3-дифторпропокси;

R⁴ представляет собой водород; и

R⁵ представляет собой водород;

или

R¹ представляет собой фтор,

R² представляет собой водород,

R³ представляет собой 2,2-дифторпропокси или 3,3-дифторпропокси;

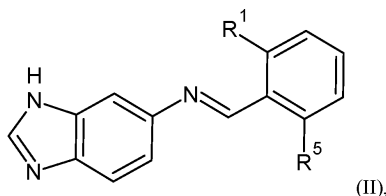
R⁴ представляет собой водород; и

R⁵ представляет собой фтор.

Способы.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусмотрен способ получения соединения формулы (I), который включает следующее.

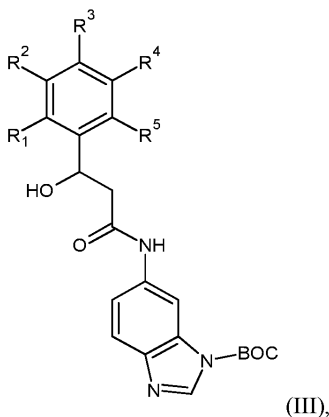
(а) Получение соединения формулы (I) из соединения формулы (II)



где R¹ и R⁵ являются такими, как определены в данном документе для соединений формулы (I).

Как правило, способ включает осуществление реакции соединения формулы (II) с бромуксусной кислотой в присутствии подходящего катализатора, такого как цинковая пыль, и защитного средства, такого как триметилсилилхлорид (TMS-Cl). Неограничивающий пример методики способа (а) описан в способе 1 в данном документе.

(b) Получение соединения формулы (I) из соединения формулы (III)



где R¹, R², R³, R⁴ и R⁵ являются такими, как определены в данном документе для соединений формулы (I).

Как правило, способ (b) включает осуществление реакции соединения формулы (III) с диэтилазоди-карбоксилатом в присутствии трифенилфосфина и подходящего растворителя, такого как тетрагидрофуран, и стадию удаления защитной группы. Неограничивающий пример методики способа (b) описан в способе 2 в данном документе.

Соединения формулы (I) и промежуточные соединения также могут быть получены с применением методик, аналогичных таковым, известных специалисту в данной области или описанных в данном документе.

Новые промежуточные соединения заявлены как аспект настоящего изобретения.

Пути терапевтического применения.

Физиологические субстраты QC (EC) у млекопитающих представляют собой, например, амилоид-

ные β-пептиды (3-40), (3-42), (11-40) и (11-42), ABri, ADan, гастрин, нейротензин, FPP, CCL 2, CCL 7, CCL 8, CCL 16, CCL 18, фракталкин, орексин А, [Gln³]-глюкагон (3-29), [Gln⁵]-вещество P(5-11) и пептид QYNAD. Дополнительные подробности см. в табл.1. Соединения и/или комбинации в соответствии с настоящим изобретением и фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере один ингибитор QC (ЕС), являются пригодными для лечения состояний, которые можно лечить посредством модуляции активности QC.

Таблица 1

Аминокислотные последовательности физиологически активных пептидов с N-концевым остатком глутамина, которые обладают склонностью к циклизации с образованием конечной pGlu

Пептид	Аминокислотная последовательность	Функция
Abeta(1-42)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(1-40)	Asp-Ala-Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(3-42)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(3-40)	Glu-Phe-Arg-His-Asp-Ser-Gly-Tyr-Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(11-42)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val-Ile-Ala	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
Abeta(11-40)	Glu-Val-His-His-Gln-Lys-Leu-Val-Phe-Phe-Ala-Glu-Asp-Val-Gly-Ser-Asn-Lys-Gly-Ala-Ile-Ile-Gly-Leu-Met-Val-Gly-Gly-Val-Val	Играет роль в нейродегенерации, например, при болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, синдроме Дауна
ABri	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC SRTVKKNIEEN	Пироглутаматная форма играет роль при семейной британской деменции
ADan	EASNCFA IRHFENKFAV ETLIC FNLFLNSQEKHY	Пироглутаматная форма играет роль при семейной датской деменции

Гастрин 17 Swiss-Prot: P01350	QGPWL EEEEEAYGWM DF (амид)	Гастрин стимулирует продуцирование и секрецию хлористоводородной кислоты слизистой желудка и секрецию своих пищеварительных ферментов поджелудочной железой. Он также стимулирует сокращение гладкой мускулатуры и повышает циркуляцию крови и секрецию воды в желудке и кишечнике.
Нейротензин Swiss-Prot: P30990	QLYENKPRRP YIL	Нейротензин играет эндокринную или паракринную роль в регуляции метаболизма жиров. Он вызывает сокращение гладкой мускулатуры.
FPP	Амид QEP	Трипептид, родственный тиреотропин-релизинг-гормону (TRH), обнаруживается в семенной плазме. Новейшие данные, полученные <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> , продемонстрировали, что FPP играет важную роль в регуляции фертильности спермы.
TRH Swiss-Prot: P20396	Амид QHP	TRH функционирует в качестве регулятора биосинтеза TSH в передней доле гипофиза и в качестве нейротрансмиттера/нейромодулятора в центральной и периферической нервной системе.
GnRH Swiss-Prot: P01148	Амид QHWSYGL RP(G)	Стимулирует секрецию гонадотропинов; он стимулирует секрецию как лютеинизирующих, так и фолликулостимулирующих гормонов.
CCL16 (малый индуцируемый цитокин A16) Swiss-Prot: O15467	QPKVPEW VNTPSTCCLK YYEKVLPRL VVGYRKALNC HLPAPFVTK RNREVCTNPN DDWVQEYIKD PNLPLLTRN LSTVKITAK NGQPQLNSQ	Демонстрирует хемотаксическую активность в отношении лимфоцитов и моноцитов, но не нейтрофилов. Также демонстрирует сильную миелосупрессивную активность, подавляет пролиферацию миелоидных клеток-предшественников. Рекombинантный SCYA16 демонстрирует хемотаксическую активность в отношении моноцитов и моноцитов THP-1, но не в отношении покоящихся лимфоцитов и нейтрофилов. Индуцирует поток кальция в клетках THP-1, которые были десенсибилизированы с помощью предыдущей экспрессии RANTES.
CCL8 (малый индуцируемый цитокин A8) Swiss-Prot: P80075	QPDSVSI PITCCFNVIN RKIPQRLS YTRITNIQCP KEAVIFKTKR GKEVCADPKE RWVRDSMKHL DQIFQNLKP	Хемотаксический фактор, который привлекает моноциты, лимфоциты, базофилы и эозинофилы. Может играть роль в неоплазии и воспалительных ответах хозяина. Данный белок может связывать гепарин.
CCL2 (MCP-1, малый индуцируемый цитокин A2) Swiss-Prot: P13500	QPDAINA PVTCCYNFTN RKISVQRLAS YRRITSSKCP KEAVIFKTIV AKEICADPKQ KWVQDSMDHL DKQTQTPKT	Хемотаксический фактор, который привлекает моноциты и базофилы, но не нейтрофилы или эозинофилы. Повышает противоопухолевую активность моноцитов. Вовлечен в патогенез заболеваний, характеризующихся инфильтрацией моноцитов, таких как псориаз, ревматоидный артрит или атеросклероз. Может быть вовлечен в рекрутинг моноцитов в артериальную стенку во время патологического процесса при атеросклерозе. Связывается с CCR2 и CCR4.

CCL18 (малый индуцируемый цитокин A18) Swiss-Prot: P55774	QVGTNKELC CLVYTSWQIP QKFIVDYSET SPQCPKPGVI LLTKRGRQIC ADPNKKWVQK YISDLKLNA	Хемотаксический фактор, который привлекает лимфоциты, но не моноциты или гранулоциты. Может быть вовлечен в миграцию В-клеток в В-клеточные фолликулы в лимфатических узлах. Привлекает интактные Т-лимфоциты по направлению к дендритным клеткам и активированным макрофагам в лимфатических узлах, обладает хемотаксической активностью в отношении интактных Т-клеток, CD4+ и CD8+ Т-клеток и, таким образом, может играть роль как в гуморальных, так и клеточно-опосредованных иммунных ответах.
Фрактактин (нейротактин) Swiss-Prot: P78423	QHNGVT KCNITCSKMT SKIPVALLIH YQQNQASCGK RAIILETRQH RLFCADPKEQ WVKDAMQHLD RQAAALTRNG GTFEQIGEV KPRTTPAAGG MDESVVLEPE ATGESSSLEP TPSSQEAQRA LGTSPELPTG VTGSSGTRLP PTPKAQDGGP VGTELFVRPP VSTAATWQSS APHQPGPSLW AEAKTSEAPS TQDPSTQAST ASSPAPEENA PSEQQRVWGQ GQSPRPENSL EREEMGPVPA HTDAFQDWGP GSMHVSVVP VSSEGTSPRE PVASGSWTPK AEEPIHATMD PQRLGVLITP VPDAQAATRR QAVGLLAFLG LLFCLGVAMF TYQSLQGCP KMAGEMA EGL RYIPRSCGSN SYVLVPV	Растворимая форма является хемотаксической в отношении Т-клеток и моноцитов, но не в отношении нейтрофилов. Связанная с мембранной форма способствует адгезии этих лейкоцитов с эндотелиальными клетками. Может играть роль в регуляции адгезии лейкоцитов и процессах миграции на эндотелии, связывается с CX3CR1.
CCL7 (малый индуцируемый цитокин A7) Swiss-Prot: P80098	QPVGIN TSTCCYRFIN KKIPKQRLES YRRTTSSHCP REAVIFKTKL DKEICADPTQ KWVQDFMKHL DKKTQTPKL	Хемотаксический фактор, который привлекает моноциты и эозинофилы, но не нейтрофилы. Повышает противоопухолевую активность моноцитов. Также индуцирует высвобождение желатиназы В. Данный белок может связываться с гепарином. Связывается с CCR1, CCR2 и CCR3.
Орексин А (гипокретин-1) Swiss-Prot: O43612	QPLPDCCRQK TCSRLYELL HGAGNHAAGI LTL	Нейропептид, который играет значительную роль в регуляции потребления пищи и цикла сна и бодрствования, вероятно путем координации комплекса поведенческих и физиологических ответов данных комплементарных гомеостатических функций. Он также играет более обширную роль в гомеостатической регуляции метаболизма энергии, автономной функции, гормонального баланса и регуляции жидкостей организма. Орексин-А связывается как с OX1R, так и с OX2R с высокой аффинностью.
Вещество Р	RPK PQQFFGLM	Принадлежит к тахикининам. Тахикинины представляют собой активные пептиды, которые возбуждают нейроны, вызывают поведенческие ответы, представляют собой сильные вазодилаторы и стимуляторы секреции и вызывают сокращение (непосредственно или опосредованно) многих гладких мышц.
QYNAD	Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp	Действует на потенциалчувствительные натриевые каналы.

Глутамат обнаружен в положениях 3, 11 и 22 амилоидного пептида. Среди них мутация с глутаминовой кислоты (E) на глутамин (Q) в положении 22 (соответствующая белку-предшественнику амилоида APP 693, Swissprot P05067) была описана как так называемая мутация цереброартериального амилоидоза

голландского типа.

Амилоидные пептиды с остатком пироглутаминовой кислоты в положениях 3, 11 и/или 22, как было описано, являются более цитотоксическими и гидрофобными, чем амилоидные пептиды 1-40(42/43) (Saido T.C. 2000 *Medical Hypotheses* 54(3): 427-429).

Многочисленные N-концевые варианты, например A β (3-40), A β (3-42), A β (11-40) и A β (11-42), могут быть получены с помощью фермента-секретазы, фермента, расщепляющего белок-предшественник амилоида в сайте (BACE) в различных участках (Huse J.T. et al. 2002 *J. Biol. Chem.* 277 (18): 16278-16284), и/или путем процессинга с помощью аминопептидазы или дипептидиламинопептидазы из полноразмерных пептидов A β (1-40) и A β (1-42). Во всех случаях циклизация полученных затем N-концевых остатков глутаминовой кислоты катализируется QC.

Трансэпителиальные трансдуцирующие клетки, в частности гастриновая (G) клетка, координируют секрецию желудочной кислоты при поступлении пищи в желудок. В недавних работах показано, что из предшественника гастринна образуется несколько активных продуктов, и в биосинтезе гастринна существует несколько контрольных точек. Биосинтетические предшественники и промежуточные соединения (прогастрин и Gly-гастрины) являются предположительными факторами роста; их продукты, амидированные гастрины, контролируют пролиферацию эпителиальных клеток, дифференциацию кислотопродуцирующих париетальных клеток и гистаминсекретирующих энтерохромаффинноподобных (ECL) клеток и экспрессию генов, связанных с синтезом гистамина и хранением в клетках ECL, а также секрецию кислоты, обеспечивающую сильную стимуляцию. Гастрин также стимулирует продуцирование представителей семейства эпидермальных факторов роста (EGF), которые, в свою очередь, ингибируют функционирование париетальных клеток, но стимулируют рост поверхностных эпителиальных клеток. Концентрации гастринна в плазме крови повышены у субъектов с *Helicobacter pylori*, которые, как известно, характеризуются повышенным риском язвы двенадцатиперстной кишки и рака желудка (Dockray, G.J. 1999 *J. Physiol.* 15 315-324).

Известно, что пептидный гормон гастрин, высвобожденный из антральных G-клеток, стимулирует синтез и высвобождение гистамина из клеток ECL в кислотопродуцирующей слизистой посредством рецепторов ССК-2. Мобилизованный гистамин индуцирует секрецию кислоты путем связывания с рецепторами H(2), расположенными на париетальных клетках. Недавние исследования дают основание предполагать, что гастрин как в своей полностью амидированной, так и в менее процессированной формах (прогастрин и гастрин, дополненный глицином), также является фактором роста для желудочно-кишечного тракта. Было установлено, что основной трофический эффект амидированного гастринна проявляется в отношении кислотопродуцирующей слизистой желудка, в которой он вызывает повышение пролиферации желудочных стволовых клеток и ECL-клеток, что приводит к увеличению массы париетальных и ECL-клеток. С другой стороны, основной трофической мишенью менее процессированного гастринна (например, гастринна, дополненного глицином), по видимому, является слизистая оболочка толстого кишечника (Koh, T.J. and Chen, D. 2000 *Regul. Pept.* 9337-44).

Нейротензин (NT) представляет собой нейропептид, вовлеченный в патофизиологию шизофрении, который специфически модулирует нейротрансмиттерные системы, регуляция которых, как было ранее продемонстрировано, является нарушенной при данном нарушении. В клинических исследованиях, в которых измеряли концентрации NT в спинно-мозговой жидкости (CSF), обнаружена подгруппа пациентов с шизофренией с пониженными концентрациями NT в CSF, у которых наблюдалось восстановление при лечении с помощью эффективного нейролептического лекарственного средства. Существует также большое число данных, согласующихся с участием систем NT в механизме действия нейролептических лекарственных средств. Поведенческие и биохимические эффекты централизованно вводимого NT удивительным образом сходны с эффектами систематически вводимых нейролептических лекарственных средств, и нейролептические лекарственные средства повышают нейропередачу с участием NT. Это взаимосвязь данных приводит к гипотезе, что NT функционирует в качестве эндогенного нейролептического средства. Более того, типичные и атипичные нейролептические лекарственные средства по разному изменяют нейропередачу с участием NT в нигростриальной и мезолимбической терминальных областях дофамина, и такие эффекты являются прогнозируемыми в отношении соответственно подверженности побочным эффектам и эффективности (Binder, E.B. et al. 2001 *Biol. Psychiatry* 50 856-872).

Способствующий оплодотворению пептид (FPP), трипептид, родственник тиреотропин-релизинг-гормону (TRH), обнаруживается в семенной плазме. Новейшие данные, полученные *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировали, что FPP играет важную роль в регуляции фертильности спермы. В частности, изначально FPP стимулирует "включение" нефертильных (недееспособных) сперматозоидов и обеспечивает их более быстрое превращение в фертильные, затем блокирует дееспособность, в результате чего сперматозоиды не претерпевают спонтанную потерю акросомы, а следовательно не теряют способности к оплодотворению. Такие ответы подвергаются имитации и фактически повышению с помощью аденозина, который, как известно, обеспечивает контроль пути трансдукции сигнала с участием аденилилциклазы (AC)/сАМР. Было показано, что и FPP, и аденозин стимулируют продуцирование сАМР в недееспособных клетках, но ингибируют его в дееспособных клетках, при этом FPP-рецепторы каким-либо обра-

зом взаимодействуют с аденозиновыми рецепторами и G-белками с достижением регуляции АС. Такие события негативно влияют на состояние фосфорилирования тирозина различных белков, некоторые из которых являются важными при первоначальном "включении", другие, вероятно, вовлечены в реакцию акросомы как таковую. Кальцитонин и ангиотензин II, также обнаруживаемые в семенной плазме, обладают подобными эффектами *in vitro* в отношении недееспособных сперматозоидов и могут повышать ответы на FPP. Такие молекулы обладают подобными эффектами *in vivo*, влияя на фертильность путем стимуляции, а затем поддержания оплодотворяющего потенциала. Вклад в мужское бесплодие вносят либо показатели сокращения доступности FPP, аденозина, кальцитонина и ангиотензина II, либо дефекты в их рецепторах (Fraser, L.R. and Adeoya-Osiguwa, S.A. 2001 *Vitam Horm* 63, 1-28).

CCL2 (MCP-1), CCL7, CCL8, CCL16, CCL18 и фракталкин играют важную роль при патофизиологических состояниях, таких как подавление пролиферации миелоидных клеток-предшественников, неоплазия, воспалительные ответы хозяина, рак, псориаз, ревматоидный артрит, атеросклероз, васкулит, гуморальные и клеточно-опосредованные иммунные ответы, процессы адгезии и миграции лейкоцитов в эндотелий, воспалительное заболевание кишечника, рестеноз, легочный фиброз, легочная гипертензия, фиброз печени, цирроз печени, нефросклероз, ремоделирование желудочка, сердечная недостаточность, артериопатия после трансплантации органов и отторжение венозных трансплантатов.

В ряде исследований выделена, в частности, очень важная роль MCP-1 для развития атеросклероза (Gu, L., et al., (1998) *Mol.Cell.* 2, 275-281; Gosling, J., et al., (1999) *J. Clin. Invest* 103, 773-778); ревматоидного артрита Gong, J.H., et al., (1997) *J. Exp.Med.* 186, 131-137; Ogata, H., et al., (1997) *J. Pathol.* 182, 106-114); панкреатита (Bhatia, M., et al., (2005) *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 288, G1259-G1265); болезни Альцгеймера (Yamamoto, M., et al., (2005) *Am. J. Pathol.* 166, 1475-1485); фиброза легкого (Inoshima, I., et al., (2004) *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 286, L1038-L1044); фиброза почек (Wada, T., et al., (2004) *J. Am. Soc. Nephrol.* 15, 940-948) и отторжения трансплантата (Saiura, A., et al., (2004) *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 24, 1886-1890). Кроме того, MCP-1 также может играть роль при гестозе (Katabuchi, H., et al., (2003) *Med. Electron Microsc.* 36, 253-262) в качестве паракринного фактора в развитии опухоли (Ohta, M., et al., (2003) *Int. J. Oncol.* 22, 773-778; Li, S., et al., (2005) *J. Exp. Med.* 202, 617-624), при нейропатической боли (White, F.A., et al., (2005) *Proc. Natl. AcadSci.U.S.A*) и AIDS (Park, I.W., Wang, J.R., and Groopman, J.E. (2001) *Blood* 97, 352-358; Coll, B., et al., (2006) *Cytokine* 34, 51-55).

Уровни MCP-1 повышены в CSF у пациентов с AD и пациентов, демонстрирующих умеренное когнитивное нарушение (MCI) (Galimberti, D., et al., (2006) *Arch.Neurol.* 63, 538-543). Кроме того, MCP-1 характеризуется повышенным уровнем в сыворотке крови пациентов с MCI и ранней AD (Clerici, E., et al., (2006) *Neurobiol. Aging* 27, 1763-1768).

Несколько вакцин на основе пептидов цитотоксических Т-лимфоцитов против гепатита В, вируса иммунодефицита человека и меланомы недавно исследовали в клинических испытаниях. Одна интересная кандидатная вакцина против меланомы, отдельно или в комбинации с другими опухолевыми антигенами, представляет собой декапептид ELA. Этот пептид представляет собой аналог иммунодоминантного пептида антигена мелан-А/MART-1 с глутаминовой кислотой на N-конце. Было описано, что аминокислотная группа и γ -карбоксилная группа остатков глутаминовой кислоты, а также аминокислотная группа и γ -карбоксамидная группа глутаминов с легкостью конденсируются с образованием пироглутаминовых производных. Чтобы преодолеть данную проблему в отношении стабильности, было разработано несколько пептидов, представляющих фармацевтический интерес, с пироглутаминовой кислотой вместо глутамина или глутаминовой кислоты на N-конце без потери фармакологических свойств. К сожалению, по сравнению с ELA производное пироглутаминовой кислоты (PyrELA), а также ацетил-кэпированное на N-конце производное (AcELA), потерпели неудачу в отношении индуцирования активности цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL).

Несмотря на явные небольшие модификации, введенные в PyrELA и AcELA, эти два производных вероятно обладают меньшей аффинностью, чем ELA, в отношении конкретного класса I главного комплекса гистосовместимости. Следовательно, с целью сохранения полной активности ELA нужно избегать образования PyrELA (Beck A. et al. 2001, *J. Pept. Res.* 57(6):528-38.).

Орексин А представляет собой нейропептид, который играет значительную роль в регуляции потребления пищи и цикла сна и бодрствования, вероятно путем координации комплекса поведенческих и физиологических ответов данных комплементарных гомеостатических функций. Он также играет роль в гомеостатической регуляции метаболизма энергии, автономной функции, гормонального баланса и регуляции жидкостей организма.

Недавно были идентифицированы повышенные уровни, по сравнению со здоровыми индивидуумами, пентапептида QYNAD в спинно-мозговой жидкости (CSF) пациентов, страдающих рассеянным склерозом или синдромом Гийена-Барре (Brinkmeier H. et al. 2000, *Nature Medicine* 6, 808-811). В литературе встречается множество противоречий касательно механизма действия пентапептида Gln-Tyr-Asn-Ala-Asp (QYNAD), особенно в отношении эффективности его взаимодействия с натриевыми каналами и блокирования их, что приводит к повышению аксональной дисфункции, которая участвует в воспалительных аутоиммунных заболеваниях центральной нервной системы. Однако недавно можно было продемонстрировать, что не QYNAD, а его циклизированная, пироглутаматная форма pEYNAD представляет собой

активную форму, которая блокирует натриевые каналы, что приводит к повышению аксональной дисфункции. Натриевые каналы экспрессируются при высокой плотности на миелинизированных аксонах и играют обязательную роль в передаче потенциала действия по аксонам в головном мозге и спинном мозге млекопитающих. Таким образом, сделано предположение, что они вовлечены в несколько аспектов патофизиологии воспалительных аутоиммунных заболеваний, особенно рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Кроме того, QYNAD представляет собой субстрат фермента глутаминилциклазы (QC, EC 2.3.2.5), который также присутствует в головном мозге млекопитающих, особенно в головном мозге человека. Глутаминилциклаза эффективно катализирует образование pEYNAD из своего предшественника QYNAD.

Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрено применение соединений формулы (I) для получения лекарственного препарата, предназначенного для предупреждения, или уменьшения тяжести, или лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, нейродегенерации при синдроме Дауна, болезни Гентингтона, болезни Кеннеди, язвенной болезни, рака двенадцатиперстной кишки с инфекциями, вызванными *Helicobacter pylori*, или без них, колоректального рака, синдрома Золлингера-Эллисона, рака желудка с инфекциями, вызванными *Helicobacter pylori*, или без них, патогенных психотических состояний, шизофрении, бесплодия, неоплазии, воспалительных ответов хозяина, рака, злокачественного метастазирования, меланомы, псориаза, ревматоидного артрита, атеросклероза, панкреатита, рестеноза, нарушения гуморальных и клеточно-опосредованных иммунных ответов, процессов адгезии и миграции лейкоцитов в эндотелий, нарушения потребления пищи, нарушения цикла сна-бодрствования, нарушения регуляции гомеостаза энергетического метаболизма, нарушения автономной функции, нарушения гормонального баланса или нарушения регуляции жидкостей организма, рассеянного склероза, синдрома Гийена-Барре и хронической воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии.

Кроме того, с помощью введения соединения в соответствии с настоящим изобретением млекопитающему может быть возможным стимулировать пролиферацию миелоидных клеток-предшественников.

В дополнение введение ингибитора QC в соответствии с настоящим изобретением может привести к подавлению мужского бесплодия.

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрено применение ингибиторов активности QC (EC) в комбинации с другими средствами, особенно для лечения нейрональных заболеваний, атеросклероза и рассеянного склероза.

Настоящее изобретение также предусматривает способ лечения вышеупомянутых заболеваний, включающий введение терапевтически активного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) млекопитающему, предпочтительно человеку.

Наиболее предпочтительно указанный способ и соответствующие пути применения предусмотрены для лечения заболевания, выбранного из группы, состоящей из умеренного когнитивного нарушения, болезни Альцгеймера, семейной британской деменции, семейной датской деменции, нейродегенерации при синдроме Дауна, болезни Паркинсона и хореи Гентингтона, которые включают ведение терапевтически активного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) млекопитающему, предпочтительно человеку.

Даже еще более предпочтительно в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения и соответствующие пути применения для лечения ревматоидного артрита, атеросклероза, панкреатита и рестеноза.

Фармацевтические комбинации

В предпочтительном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрена композиция, предпочтительно фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один ингибитор QC, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним другим средством, выбранным из группы, состоящей из ноотропных средств, нейропротекторов, противопаркинсонических средств, ингибиторов отложения белка амилоида, ингибиторов синтеза β -амилоида, антидепрессантов, анксиолитических лекарственных средств, нейролептических лекарственных средств и лекарственных средств против рассеянного склероза.

Наиболее предпочтительно указанный ингибитор QC представляет собой соединение формулы (I) по настоящему изобретению.

Более конкретно, вышеупомянутое другое средство выбрано из группы, состоящей из антител к β -амилоиду, вакцин, ингибиторов цистеиновых протеаз, ингибиторов PEP, LiCl, ингибиторов ацетилхолинэстеразы (AChE), энхансеров PIMT, ингибиторов β -секретаз, ингибиторов γ -секретаз, ингибиторов аминокатапептидаз, предпочтительно ингибиторов дипептидилпептидаз, наиболее предпочтительно ингибиторов DP IV; ингибиторов нейтральной эндопептидазы, ингибиторов фосфодиэстеразы-4 (PDE-4), ингибиторов TNF- α , антагонистов мускаринового рецептора M1, антагонистов рецептора NMDA, ингибиторов рецептора сигма-1, антагонистов гистамина H3, иммуномодулирующих средств, иммуносупрессивных

средств, антагонистов MCP-1, или средства, выбранного из группы, состоящей из Antegren (натализумаб), Neurelan (фампридин-SR), Campath (алемтузумаб), IR 208, NBI 5788/MSP 771 (типимотид), паклитаксела, Anergix.MS (AG 284), SH636, Differin (CD 271, адапален), BAY 361677 (интерлейкин-4), ингибиторов матриксной металлопротеиназы (например, BB 76163), интерферона- γ (трофобластин) и SAIK-MS.

Кроме того, другое средство может представлять собой, например, противотревожное лекарственное средство или антидепрессант, выбранные из группы, состоящей из

(a) бензодиазепинов, например алпразолама, хлордиазепоксида, клобазама, клоназепама, клоразепата, диазепама, флудиазепама, лофлазепата, лоразепама, матаквалона, оксазепама, празепама, транксена,

(b) селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (SSRI), например циталопрама, флуоксетина, флувоксамина, эсциталопрама, сертралина, пароксетина,

(c) трициклических антидепрессантов, например амитриптилина, кломипрамина, дезипрамина, доксепина, имипрамина,

(d) ингибиторов моноаминоксидазы (MAO),

(e) азапиранов, например буспирона, тандопсирона,

(f) ингибиторов обратного захвата серотонина-норэпинефрина (SNRI), например венлафаксина, дулоксетина,

(g) миртазапина,

(h) ингибиторов обратного захвата норэпинефрина (NRI), например ребоксетина,

(i) бупропиона,

(j) нефазодона,

(k) β -блокаторов,

(l) лигандов NPY-рецепторов: агонистов или антагонистов NPY.

В дополнительном варианте осуществления другое средство может представлять собой, например, лекарственное средство против рассеянного склероза, выбранное из группы, состоящей из

a) ингибиторов дигидрооротатдегидрогеназы, например SC-12267, терифлуномида, MNA-715, HMR-1279 (син. HMR-1715, MNA-279),

b) аутоиммунного подавляющего средства, например лаквинимода,

c) паклитаксела,

d) антител, например AGT-1, моноклонального антитела к гранулоцитарно-моноцитарному колониестимулирующему фактору (GM-CSF), модуляторов рецепторов Nogo, ABT-874, алемтузумаба (Campath), антитела к OX40, CNTO-1275, DN-1921, натализумаба (син. AN-100226, Antegren, VLA-4 Mab), даклизумаба (син. зенепакс, Ro-34-7375, SMART к Tac), J-695, приликсимаба (син. центара, CEN-000029, cM-T412), MRA, Dantes, антитела к IL-12,

e) препаратов на основе пептидной нуклеиновой кислоты (PNA), например ретикулозы,

f) интерферона- α , например альфаферона, интерферона α -человека (син. омниферон, лейкоферон- α),

g) интерферона- β , например фрона, подобного интерферону- β -1a авонекса, бетрона (Rebif), аналогов интерферона- β , слитого белка интерферон- β -трансферрин, рекомбинантного подобного интерферону- β -1b бетасерона,

h) интерферона- τ ,

i) пептидов, например AT-008, Anergix.MS, иммунокина (α -иммунокина-NNSO3), циклических пептидов, таких как ZD-7349,

j) терапевтических ферментов, например растворимого CD8 (sCD8),

k) плазмиды, кодирующей специфический в отношении рассеянного склероза аутоантиген, и плазмиды, кодирующей цитокин, например BHT-3009;

l) ингибитора TNF- α , например BLX-1002, талидомида, SH-636,

m) антагонистов TNF, например солимастата, ленерцепта (син. RO-45-2081, тенефуз), онерцепта (sTNFRI), CC-1069,

n) TNF- α , например этанерцепта (син. энбрел, TNR-001),

o) антагонистов CD28, например абатацепта,

p) ингибиторов тирозинкиназы Lck,

q) ингибиторов катепсина K,

r) аналогов мембранного белка-транспортера таурина, нацеливающего на нейроны, и полученного из растений кальпаинового ингибитора лейпептина, например нейродура,

s) антагониста хемокинового рецептора-1 (CCR1), например BX-471,

t) антагонистов CCR2,

u) антагонистов рецепторов AMPA, например ER-167288-01 и ER-099487, E-2007, талампанела,

v) блокаторов калиевых каналов, например фампридина,

w) низкомолекулярных антагонистов тозил-пролин-фенилаланина при взаимодействии VLA-4/VCAM, например TBC-3342,

- х) молекулярных ингибиторов клеточной адгезии, например ТВС-772,
 у) антисмысловых олигонуклеотидов, например EN-101,
 з) антагонистов связывания свободной легкой цепи иммуноглобулина (IgLC) с рецепторами тучных клеток, например F-991,
 аа) антигенов, индуцирующих апоптоз, например апогена MS,
 bb) агониста α -2-адренорецептора, например тизанидина (син. занафлекс, тернелин, сирдалво, сирдалуд, мионидин),
 cc) сополимера L-тирозина, L-лизина, L-глутаминовой кислоты и L-аланина, например глатирамер ацетата (син. копаксон, СОР-1, сополимер-1),
 dd) модуляторов топоизомеразы II, например митоксантрона гидрохлорида,
 ee) ингибитора аденозиндезаминазы, например кладрибина (син. лейстатин, милинакс, RWJ-26251),
 ff) интерлейкина-10, например илодекакина (син. теновил, Sch-52000, CSIF),
 gg) антагонистов интерлейкина-12, например лизофиллина (син. СТ-1501R, LSF, лизофиллин),
 hh) этанаминия, например SRI-62-834 (син. CRC-8605, NSC-614383),
 ii) иммуномодуляторов, например SAIK-MS, PNU-156804, пептида α -фетопротеина (AFP), IPDS,
 jj) агонистов рецепторов ретиноидов, например адапалена (син. Differin, CD-271),
 kk) TGF- β , например GDF-1 (фактор роста и дифференциации 1),
 ll) TGF- β -2, например BetaKine,
 mm) ингибиторов MMP, например гликомеда,
 nn) ингибиторов фосфодиэстеразы 4 (PDE4), например RPR-122818,
 oo) ингибиторов пуриновой нуклеозидфосфорилазы, например 9-(3-пиридилметил)-9-деазагуанина, пелдезина (син. BCX-34, ТО-200),
 pp) антагонистов интегринов α -4/ β -1, например ISIS-104278,
 qq) антисмыслового интегрин α -4 (CD49d), например ISIS-17044, ISIS-27104,
 rr) цитокининдуцирующих средств, например нуклеозидов, ICN-17261,
 ss) ингибиторов цитокинов,
 tt) вакцин на основе белков теплового шока, например HSPPC-96,
 uu) факторов роста, представляющих собой нейрегулин, например GGF-2 (син. нейрегулин, фактор 2 роста глии),
 vv) ингибиторов катепсина S,
 ww) аналогов бропиримина, например PNU-56169, PNU-63693,
 xx) ингибиторов белка-хемоаттрактанта 1 моноцитов, например бензимидазолов, подобных ингибиторам MCP-1, LKS-1456, PD-064036, PD-064126, PD-084486, PD-172084, PD-172386.

Дополнительно в настоящем изобретении предусмотрены фармацевтические композиции, например, для парентерального, энтерального или перорального введения, содержащие по меньшей мере один ингибитор QC, необязательно в комбинации по меньшей мере с одним из других вышеупомянутых средств.

Эти комбинации обеспечивают, в частности, преимущественный эффект. Таким образом, показано, что такие комбинации являются эффективными и пригодными для лечения вышеупомянутых заболеваний. Соответственно, в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения таких состояний.

Способ включает либо совместное введение по меньшей мере одного ингибитора QC и по меньшей мере одного из других средств либо их последовательное введение.

Совместное введение включает введение состава, который содержит по меньшей мере один ингибитор QC и по меньшей мере одно из других средств, или по сути одновременное введение отдельных составов каждого средства.

Антитела к β -амилоидам и содержащие их композиции описаны, например, в
 WO/2009/065054, WO/2009/056490, WO/2009/053696, WO/2009/033743,
 WO/2007/113172, WO/2007/022416, WO 2006/137354, WO 2006/118959,
 WO 2006/103116, WO 2006/095041, WO 2006/081171, WO 2006/066233,
 WO 2006/066171, WO 2006/066089, WO 2006/066049, WO 2006/055178,
 WO 2006/046644, WO 2006/039470, WO 2006/036291, WO 2006/026408,
 WO 2006/016644, WO 2006/014638, WO 2006/014478, WO 2006/008661,
 WO 2005/123775, WO 2005/120571, WO 2005/105998, WO 2005/081872,
 WO 2005/080435, WO 2005/028511, WO 2005/025616, WO 2005/025516,

WO 2005/023858, WO 2005/018424, WO 2005/011599, WO 2005/000193,
 WO 2004/108895, WO 2004/098631, WO 2004/080419, WO 2004/071408,
 WO 2004/069182, WO 2004/067561, WO 2004/044204, WO 2004/032868,
 WO 2004/031400, WO 2004/029630, WO 2004/029629, WO 2004/024770,
 WO 2004/024090, WO 2003/104437, WO 2003/089460, WO 2003/086310,
 WO 2003/077858, WO 2003/074081, WO 2003/070760, WO 2003/063760,
 WO 2003/055514, WO 2003/051374, WO 2003/048204, WO 2003/045128,
 WO 2003/040183, WO 2003/039467, WO 2003/016466, WO 2003/015691,
 WO 2003/014162, WO 2003/012141, WO 2002/088307, WO 2002/088306,
 WO 2002/074240, WO 2002/046237, WO 2002/046222, WO 2002/041842,
 WO 2001/062801, WO 2001/012598, WO 2000/077178, WO 2000/072880,
 WO 2000/063250, WO 1999/060024, WO 1999/027944, WO 1998/044955,
 WO 1996/025435, WO 1994/017197, WO 1990/014840, WO 1990/012871,
 WO 1990/012870, WO 1989/006242.

Антитела к β -амилоидам могут быть выбраны, например, из поликлональных, моноклональных, химерных или гуманизированных антител. Кроме того, указанные антитела могут быть применимы для разработки активных и пассивных средств иммунотерапии, т.е. вакцин и моноклональных антител.

Подходящими примерами антител к β -амилоидам являются ACU-5A5, huC091 (Acumen/Merck); PF-4360365, RI-1014, RI-1219, RI-409, RN-1219 (Rinat Neuroscience Corp (Pfizer Inc)); терапевтические средства на основе нанотел Ablynx/Boehringer Ingelheim; специфические к β -амилоидам гуманизированные моноклональные антитела Intellect Neurosciences/IBL; m266, m266.2 (Eli Lilly & Co.); AAB-02 (Elan); бацинэйзумаб (Elan); BAN-2401 (Bioarctic Neuroscience AB); ABP-102 (Abiogen Pharma SpA); BA-27, BC-05 (Takeda); R-1450 (Roche); ESBA-212 (ESBATech AG); AZD-3102 (AstraZeneca) и антитела к β -амилоидам Mindset BioPharmaceuticals Inc.

Особенно предпочтительными являются антитела, которые распознают N-конец A β -пептида. Подходящим антителом, которое распознает A β -N-конец, является, например, Acl-24 (AC Immune SA).

Моноклональные антитела к пептиду β -амилоиду раскрыты в WO 2007/068412, WO 2008/156621 и WO 2010/012004. Соответствующие химерные и гуманизированные антитела раскрыты в WO 2008/011348 и WO 2008/060364. Вакцинная композиция для лечения амилоид-ассоциированного заболевания раскрыта в WO 2002/096937, WO 2005/014041, WO 2007/068411, WO 2007/097251, WO 2009/029272, WO 2009/054537, WO 2009/090650, WO 2009/095857, WO 2010/016912, WO 2010/011947, WO 2010/011999, WO 2010/044464.

Подходящими вакцинами для лечения амилоид-ассоциированного заболевания являются, например, Affitopes AD-01 и AD-02 (GlaxoSmithKline), ACC-01 и ACC-02 (Elan/Wyeth), CAD-106 (Novartis/Cytos Biotechnology).

Подходящими ингибиторами цистеиновых протеаз являются ингибиторы катепсина В. Ингибиторы катепсина В и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO 2008/077109, WO 2007/038772, WO 2006/060473, WO 2006/042103, WO 2006/039807, WO 2006/021413, WO 2006/021409, WO 2005/097103, WO 2005/007199, WO 2004/084830, WO 2004/078908, WO 2004/026851, WO 2002/094881, WO 2002/027418, WO 2002/021509, WO 1998/046559, WO 1996/021655.

Примерами подходящих энхансеров PIMT являются 10-аминоалифатилдибенз[b,f]оксепины, описанные в WO 98/15647 и WO 03/057204 соответственно. Кроме того, пригодными в соответствии с настоящим изобретением являются модуляторы активности PIMT, описанные в WO 2004/039773.

Ингибиторы β -секретазы и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO 2010/094242, WO 2010/058333, WO 2010/021680, WO 2009/108550, WO 2009/042694, WO 2008/054698, WO 2007/051333, WO 2007/021793, WO 2007/019080, WO 2007/019078, WO 2007/011810, WO 03/059346, WO 2006/099352, WO 2006/078576, WO 2006/060109, WO 2006/057983, WO 2006/057945, WO 2006/055434, WO 2006/044497, WO 2006/034296, WO 2006/034277, WO 2006/029850, WO 2006/026204, WO 2006/014944, WO 2006/014762, WO 2006/002004, US 7109217, WO 2005/113484, WO 2005/103043, WO 2005/103020, WO 2005/065195, WO 2005/051914, WO 2005/044830, WO 2005/032471, WO 2005/018545, WO 2005/004803, WO 2005/004802, WO 2004/062625, WO 2004/043916, WO 2004/013098, WO 03/099202, WO 03/043987, WO 03/039454, US 6562783, WO 02/098849 и WO 02/096897.

Подходящими примерами ингибиторов β -секретазы для цели настоящего изобретения являются WY-25105 (Wyeth); посифен, (+)-фенсерин (TorreyPines/NIH); LSN-2434074, LY-2070275, LY-2070273,

LY-2070102 (Eli Lilly & Co.); PNU-159775A, PNU-178025A, PNU-17820A, PNU-33312, PNU-38773, PNU-90530 (Eli Lilly & Co.); KMI-370, KMI-358, kmi-008 (Kyoto University); OM-99-2, OM-003 (Athenagen Inc.); AZ-12304146 (AstraZeneca/Astex); GW-840736X (GlaxoSmithKline plc), DNP-004089 (De Novo Pharmaceuticals Ltd.) и CT-21166 (CoMentis Inc.).

Ингибиторы γ -секретазы и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO 2010/090954, WO 2009/011851, WO 2009/008980, WO 2008/147800, WO 2007/084595, WO 2005/008250, WO 2006/004880, US 7122675, US 7030239, US 6992081, US 6982264, WO 2005/097768, WO 2005/028440, WO 2004/101562, US 6756511, US 6683091, WO 03/066592, WO 03/014075, WO 03/013527, WO 02/36555, WO 01/53255, US 7109217, US 7101895, US 7049296, US 7034182, US 6984626, WO 2005/040126, WO 2005/030731, WO 2005/014553, US 6890956, EP 1334085, EP 1263774, WO 2004/101538, WO 2004/00958, WO 2004/089911, WO 2004/073630, WO 2004/069826, WO 2004/039370, WO 2004/031139, WO 2004/031137, US 6713276, US 6686449, WO 03/091278, US 6649196, US 6448229, WO 01/77144 и WO 01/66564.

Подходящими ингибиторами γ -секретазы для цели настоящего изобретения являются GSI-953, WAY-GSI-A, WAY-GSI-B (Wyeth); MK-0752, MRK-560, L-852505, L-685-458, L-852631, L-852646 (Merck & Co. Inc.); LY-450139, LY-411575, AN-37124 (Eli Lilly & Co.); BMS-299897, BMS-433796 (Bristol-Myers Squibb Co.); E-2012 (Eisai Co. Ltd.); EHT-0206, EHT-206 (ExonHit Therapeutics SA); NGX-555 (TorreyPines Therapeutics Inc.) и семагестат (Eli Lilly).

Ингибиторы DP IV и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в US6011155; US6107317; US6110949; US6124305; US6172081; WO99/61431, WO99/67278, WO99/67279, DE19834591, WO97/40832, WO95/15309, WO98/19998, WO00/07617, WO99/38501, WO99/46272, WO99/38501, WO01/68603, WO01/40180, WO01/81337, WO01/81304, WO01/55105, WO02/02560, WO01/34594, WO02/38541, WO02/083128, WO03/072556, WO03/002593, WO03/000250, WO03/000180, WO03/000181, EP1258476, WO03/002553, WO03/002531, WO03/002530, WO03/004496, WO03/004498, WO03/024942, WO03/024965, WO03/033524, WO03/035057, WO03/035067, WO03/037327, WO03/040174, WO03/045977, WO03/055881, WO03/057144, WO03/057666, WO03/068748, WO03/068757, WO03/082817, WO03/101449, WO03/101958, WO03/104229, WO03/74500, WO2004/007446, WO2004/007468, WO2004/018467, WO2004/018468, WO2004/018469, WO2004/026822, WO2004/032836, WO2004/033455, WO2004/037169, WO2004/041795, WO2004/043940, WO2004/048352, WO2004/050022, WO2004/052850, WO2004/058266, WO2004/064778, WO2004/069162, WO2004/071454, WO2004/076433, WO2004/076434, WO2004/087053, WO2004/089362, WO2004/099185, WO2004/103276, WO2004/103993, WO2004/108730, WO2004/110436, WO2004/111041, WO2004/112701, WO2005/000846, WO2005/000848, WO2005/011581, WO2005/016911, WO2005/023762, WO2005/025554, WO2005/026148, WO2005/030751, WO2005/033106, WO2005/037828, WO2005/040095, WO2005/044195, WO2005/047297, WO2005/051950, WO2005/056003, WO2005/056013, WO2005/058849, WO2005/075426, WO2005/082348, WO2005/085246, WO2005/087235, WO2005/095339, WO2005/095343, WO2005/095381, WO2005/108382, WO2005/113510, WO2005/116014, WO2005/116029, WO2005/118555, WO2005/120494, WO2005/121089, WO2005/121131, WO2005/123685, WO2006/995613; WO2006/009886; WO2006/013104; WO2006/017292; WO2006/019965; WO2006/020017; WO2006/023750; WO2006/039325; WO2006/041976; WO2006/047248; WO2006/058064; WO2006/058628; WO2006/066747; WO2006/066770 и WO2006/068978.

Подходящими ингибиторами DP IV для цели настоящего изобретения являются, например, ситаглиптин, дес-фтор-ситаглиптин (Merck & Co. Inc.); вилдаглиптин, DPP-728, SDZ-272-070 (Novartis); ABT-279, ABT-341 (Abbott Laboratories); денглиптин, TA-6666 (GlaxoSmithKline plc); SYR-322 (Takeda San Diego Inc.); талабостат (Point Therapeutics Inc.); Ro-0730699, R-1499, R-1438 (Roche Holding AG); FE-999011 (Ferring Pharmaceuticals); TS-021 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd.); GRC-8200 (Glenmark Pharmaceu-

ticals Ltd.); ALS-2-0426 (Alantos Pharmaceuticals Holding Inc.); ARI-2243 (Arisaph Pharmaceuticals Inc.); SSR-162369 (Sanofi-Synthelabo); MP-513 (Mitsubishi Pharma Corp.); DP-893, CP-867534-01 (Pfizer Inc.); TSL-225, TMC-2A (Tanabe Seiyaku Co. Ltd.); PHX-1149 (Phenomenix Coф.); саксаглиптин (Bristol-Myers Squibb Co.); PSN-9301 ((OSI) Prosidion), S-40755 (Servier); KRP-104 (ActivX Biosciences Inc.); сульфостин (Zaidan Hojin); KR-62436 (Корейский исследовательский институт химической технологии); P32/98 (Probiodrugs AG); BI-A, BI-B (Boehringer Ingelheim Corp.); SK-0403 (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co. Ltd.) и NNC-72-2138 (Novo Nordisk A/S).

Другими предпочтительными ингибиторами DP IV являются

(i) дипептидоподобные соединения, раскрытые в WO 99/61431, например N-валилпролил, O-бензоилгидроксиламин, аланилпирролидин, изолейцилтиазолидин, такой как L-аллоизолейцилтиазолидин, L-треоизолейцилпирролидин и их соли, особенно фумаровые соли, и L-аллоизолейцилпирролидин и его соли;

(ii) пептидные структуры, раскрытые в WO 03/002593, например трипептиды;

(iii) пептидилкетоны, раскрытые в WO 03/033524;

(vi) замещенные аминокетоны, раскрытые в WO 03/040174;

(y) ингибиторы DP IV местного действия, раскрытые в WO 01/14318;

(vi) пролекарства ингибиторов DP IV, раскрытые в WO 99/67278 и WO 99/67279; и

(v) ингибиторы DP IV на основе глутамила, раскрытые в WO 03/072556 и WO 2004/099134.

Подходящими ингибиторами синтеза β -амилоида для цели настоящего изобретения являются, например, биснорцимсерин (Axonux Inc.); (R)-флурбипрофен (MCP-7869; Flurizan) (Myriad Genetics); нитрофлурбипрофен (NicOx); BGC-20-0406 (Sankyo Co. Ltd.) и BGC-20-0466 (BTG plc), RQ-00000009 (RaQualia Pharma Inc).

Подходящими ингибиторами отложения белка амилоида для цели настоящего изобретения являются, например, SP-233 (Samaritan Pharmaceuticals); AZD-103 (Ellipsis Neurotherapeutics Inc.); AAB-001 (бапнейзумаб), AAB-002, ACC-001 (Elan Corp plc); колостринин (ReGen Therapeutics plc); трамипросат (Neurochem); AdPEDI-(амилоид- β -1-6)11 (Vaxin Inc.); MPI-127585, MPI-423948 (Mayo Foundation); SP-08 (университет Джорджтауна); ACU-5A5 (Acumen/Merck); транстиретин (Государственный университет Нью-Йорка); PTI-777, DP-74, DP-68, экзебрил (ProteoTech Inc.); m266 (Eli Lilly & Co.); EGb-761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH); SPI-014 (Satori Pharmaceuticals Inc.); ALS-633, ALS-499 (Advanced Life Sciences Inc.); AGT-160 (ArmaGen Technologies Inc.); TAK-070 (Takeda Pharmaceutical Co. Ltd.); CHF-5022, CHF-5074, CHF-5096 и CHF-5105 (Chiesi Farmaceutici SpA.), SEN-1176 и SEN-1329 (Senexis Ltd.), AGT-160 (ArmaGen Technologies), давунетид (Allon Therapeutics), ELND-005 (Elan Corp/Transition Therapeutics) и нилвадипин (Archer Pharmaceuticals).

Подходящими ингибиторами PDE-4 для цели настоящего изобретения являются, например, доксофиллин (Istituto Biologico Chemioterapica ABC SpA); глазные капли ибудиласт, типелукаст, ибудиласт (Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd.); теофиллин (Elan Corp.); циломиласт (GlaxoSmithKline plc); атопик (Barriger Therapeutics Inc.); тофимиласт, CI-1044, PD-189659, CP-220629, ингибитор PDE 4d BHN (Pfizer Inc.); арофиллин, LAS-37779 (Almirall Prodesfarma SA.); рофлумиласт, гидроксипумафентрин (Altana AG), теломиласт (Otska Pharmaceutical Co. Ltd.); типелукаст, ибудиласт (Kyorin Pharmaceutical), CC-10004 (Celgene Corp.); HT-0712, IPL-4088 (Inflazyme Pharmaceuticals Ltd.); MEM-1414, MEM-1917 (Memory Pharmaceuticals Coф.); оглемиласт, GRC-4039 (Glenmark Pharmaceuticals Ltd.); AWD-12-281, ELB-353, ELB-526 (Elbion AG); EHT-0202 (ExonHit Therapeutics SA.); ND-1251 (Neuro3d SA.); 4AZA-PDE4 (4 AZA Bioscience NV); AVE-8112 (Sanofi-Aventis); CR-3465 (Rottapharm SpA.); GP-0203, NCS-613 (Centre National de la Recherche Scientifique); KF-19514 (Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.); ONO-6126 (Ono Pharmaceutical Co. Ltd.); OS-0217 (Dainippon Pharmaceutical Co. Ltd.); IBFB-130011, IBFB-150007, IBFB-130020, IBFB-140301 (IBFB Pharma GmbH); IC-485 (ICOS Corp.); RBx-14016 и RBx-11082 (Ranbaxy Laboratories Ltd.). Предпочтительным ингибитором PDE-4 является ролипрам.

Ингибиторы MAO и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO 2006/091988, WO 2005/007614, WO 2004/089351, WO 01/26656, WO 01/12176, WO 99/57120, WO 99/57119, WO 99/13878, WO 98/40102, WO 98/01157, WO 96/20946, WO 94/07890 и WO 92/21333.

Подходящими ингибиторами MAO для цели настоящего изобретения являются, например, линезолид (Pharmacia Corp.); RWJ-416457 (Фармацевтический исследовательский институт Р.В. Джонсона); будипин (Altana AG); GPX-325 (BioResearch Ireland); изокарбоксазид; фенелзин; транилиципромин; индантодол (Chiesi Farmaceutici SpA.); моклобемид (Roche Holding AG); SL-25.1131 (Sanofi-Synthelabo); CX-1370 (Burrroughs Wellcome Co.); CX-157 (Krenitsky Pharmaceuticals Inc.); дезоксипеганин (HF Arzneimittelforschung GmbH & Co. KG); бифемелан (Mitsubishi-Tokyo Pharmaceuticals Inc.); RS-1636 (Sankyo Co. Ltd.); эзупрон (BASF AG); разагилин (Teva Pharmaceutical Industries Ltd.); ладостигил (Еврейский университет Иерусалима); сафинамид (Pfizer), NW-1048 (Newron Pharmaceuticals SpA.), EVT-302 (Evotec).

Подходящими антагонистами гистамина H3 для цели настоящего изобретения являются, например, АВТ-239, АВТ-834 (Abbott Laboratories); 3874-H1 (Aventis Pharma); UCL-2173 (Берлинский свободный

университет), UCL-1470 (BioProjet, Societe Civile de Recherche); DWP-302 (Daewoong Pharmaceutical Co Ltd); GSK-189254A, GSK-207040A (GlaxoSmithKline Inc.); ципрализант, GT-2203 (Gliatech Inc.); ципроксифан (INSERM), 1S,2S-2-(2-аминоэтил)-1-(1H-имидазол-4-ил)циклопропан (Университет Хоккайдо); JNJ-17216498, JNJ-5207852 (Johnson & Johnson); NNC-0038-0000-1049 (Novo Nordisk A/S) и Sch-79687 (Schering-Plough).

Ингибиторы PEP и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в JP 01042465, JP 03031298, JP 04208299, WO 00/71144, US 5,847,155; JP 09040693, JP 10077300, JP 05331072, JP 05015314, WO 95/15310, WO 93/00361, EP 0556482, JP 06234693, JP 01068396, EP 0709373, US 5965556, US 5756763, US 6121311, JP 63264454, JP 64000069, JP 63162672, EP 0268190, EP 0277588, EP 0275482, US 4977180, US 5091406, US 4983624, US 5112847, US 5100904, US 5254550, US 5262431, US 5340832, US 4956380, EP 0303434, JP 03056486, JP 01143897, JP 1226880, EP 0280956, US 4857537, EP 0461677, EP 0345428, JP 02275858, US 5506256, JP 06192298, EP 0618193, JP 03255080, EP 0468469, US 5118811, JP 05025125, WO 9313065, JP 05201970, WO 9412474, EP 0670309, EP 0451547, JP 06339390, US 5073549, US 4999349, EP 0268281, US 4743616, EP 0232849, EP 0224272, JP 62114978, JP 62114957, US 4757083, US 4810721, US 5198458, US 4826870, EP 0201742, EP 0201741, US 4873342, EP 0172458, JP 61037764, EP 0201743, US 4772587, EP 0372484, US 5028604, WO 91/18877, JP 04009367, JP 04235162, US 5407950, WO 95/01352, JP 01250370, JP 02207070, US 5221752, EP 0468339, JP 04211648, WO 99/46272, WO 2006/058720 и PCT/EP2006/061428.

Подходящими ингибиторами пролилэндопептидазы для цели настоящего изобретения являются, например, Fmoc-Ala-Pyr-CN, Z-Phe-Pro-бензотиазол (Probiodrug), Z-321 (Zeria Pharmaceutical Co Ltd.); ONO-1603 (Ono Pharmaceutical Co Ltd); JTP-4819 (Japan Tobacco Inc.) и S-17092 (Servier).

Другими подходящими соединениями, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением в комбинации с ингибиторами QC, являются NPY, миметик NPY, или агонист NPY, или антагонист, или лиганд рецепторов NPY.

Предпочтительными в соответствии с настоящим изобретением являются антагонисты рецепторов NPY.

Подходящими лигандами или антагонистами рецепторов NPY являются полученные из 3a,4,5,9b-тетрагидро-1h-бенз[e]индол-2-иламина соединения, раскрытые в WO 00/68197.

Антагонисты рецепторов NPY, которые могут быть упомянуты, включают раскрытые в европейских заявках на патент EP 0614911, EP 0747357, EP 0747356 и EP 0747378; международных заявках на патент WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494 и WO 98/07420; патентах США №№ 5552411, 5663192, 5567714 и 6114336, заявках на патент Японии JP 09157253; международных заявках на патент WO 94/00486, WO 93/12139, WO 95/00161 и WO 99/15498; патенте США № 5328899; заявке на патент Германии DE 3939797; европейских заявках на патент EP 355794 и EP 355793 и заявках на патент Японии JP 06116284 и JP 07267988. Предпочтительные антагонисты NPY включают те соединения, которые, в частности, раскрыты в этих патентных документах. Более предпочтительные соединения включают аминокислотные и не на основе пептидов антагонисты NPY. Аминокислотные и не на основе пептидов антагонисты NPY, которые могут быть упомянуты, включают раскрытые в европейских заявках на патент EP 0614911, EP 0747357, EP 0747356 и EP 0747378; международных заявках на патент WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 96/12489, WO 97/19914, WO 96/22305, WO 96/40660, WO 96/12490, WO 97/09308, WO 97/20820, WO 97/20821, WO 97/20822, WO 97/20823, WO 97/19682, WO 97/25041, WO 97/34843, WO 97/46250, WO 98/03492, WO 98/03493, WO 98/03494, WO 98/07420 и WO 99/15498; патентах США №№ 5552411, 5663192 и 5567714 и заявке на патент Японии JP 09157253. Предпочтительные аминокислотные и не на основе пептидов антагонисты NPY включают соединения, которые, в частности, раскрыты в этих патентных документах.

Особенно предпочтительные соединения включают антагонисты NPY на основе аминокислот. Соединения на основе аминокислот, которые могут быть упомянуты, включают раскрытые в международных заявках на патент WO 94/17035, WO 97/19911, WO 97/19913, WO 97/19914 или предпочтительно WO 99/15498. Предпочтительные антагонисты NPY на основе аминокислот включают те, которые, в ча-

стности, раскрыты в этих патентных документах, например ВІВР3226 и особенно (R)-N2-(дифенилацетил)-(R)-N-[1-(4-гидроксифенил)этил]аргининамид (пример 4 из международной заявки на патент WO 99/15498).

Агонисты рецептора M1 и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO 2004/087158, WO 91/10664.

Подходящими рецепторами антагонистов M1 для цели настоящего изобретения являются, например, CDD-0102 (Cognitive Pharmaceuticals); цевимелин (Evoxac) (Snow Brand Milk Products Co. Ltd.); NGX-267 (TorreyPines Therapeutics); сабкомелин (GlaxoSmithKline); алвамелин (H Lundbeck A/S); LY-593093 (Eli Lilly & Co.); VRTX-3 (Vertex Pharmaceuticals Inc.); WAY-132983 (Wyeth), CI-1017/(PD-151832) (Pfizer Inc.) и MCD-386 (Mitridion Inc.).

Ингибиторы ацетилхолинэстеразы и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO 2006/071274, WO 2006/070394, WO 2006/040688, WO 2005/092009, WO 2005/079789, WO 2005/039580, WO 2005/027975, WO 2004/084884, WO 2004/037234, WO 2004/032929, WO 03/101458, WO 03/091220, WO 03/082820, WO 03/020289, WO 02/32412, WO 01/85145, WO 01/78728, WO 01/66096, WO 00/02549, WO 01/00215, WO 00/15205, WO 00/23057, WO 00/33840, WO 00/30446, WO 00/23057, WO 00/15205, WO 00/09483, WO 00/07600, WO 00/02549, WO 99/47131, WO 99/07359, WO 98/30243, WO 97/38993, WO 97/13754, WO 94/29255, WO 94/20476, WO 94/19356, WO 93/03034 и WO 92/19238.

Подходящими ингибиторами ацетилхолинэстеразы для цели настоящего изобретения являются, например, донепезил (Eisai Co. Ltd.); ривастигмин (Novartis AG); (-)-фенсерин (TorreyPines Therapeutics); ладостигил (Еврейский университет Иерусалима); гуперзин А (Mayo Foundation); галантамин (Johnson & Johnson); мемокин (Universita di Bologna); SP-004 (Samaritan Pharmaceuticals Inc.); BGC-20-1259 (Sankyo Co. Ltd.); физостигмин (Forest Laboratories Inc.); NP-0361 (Neuropharma SA); ZT-1 (Debiopharm); такрин (Warner-Lambert Co.); метрифонат (Bayer Corp.), INM-176 (WhanIn), гуперзин А (Neuro-Hitech/Xel Pharmaceutical), мимопезил (Debiopharm) и димебон (Medivation/Pfizer).

Антагонисты рецепторов NMDA и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в WO 2006/094674, WO 2006/058236, WO 2006/058059, WO 2006/010965, WO 2005/000216, WO 2005/102390, WO 2005/079779, WO 2005/079756, WO 2005/072705, WO 2005/070429, WO 2005/055996, WO 2005/035522, WO 2005/009421, WO 2005/000216, WO 2004/092189, WO 2004/039371, WO 2004/028522, WO 2004/009062, WO 03/010159, WO 02/072542, WO 02/34718, WO 01/98262, WO 01/94321, WO 01/92204, WO 01/81295, WO 01/32640, WO 01/10833, WO 01/10831, WO 00/56711, WO 00/29023, WO 00/00197, WO 99/53922, WO 99/48891, WO 99/45963, WO 99/01416, WO 99/07413, WO 99/01416, WO 98/50075, WO 98/50044, WO 98/10757, WO 98/05337, WO 97/32873, WO 97/23216, WO 97/23215, WO 97/23214, WO 96/14318, WO 96/08485, WO 95/31986, WO 95/26352, WO 95/26350, WO 95/26349, WO 95/26342, WO 95/12594, WO 95/02602, WO 95/02601, WO 94/20109, WO 94/13641, WO 94/09016 и WO 93/25534.

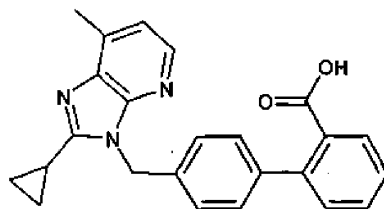
Подходящими антагонистами рецепторов NMDA для цели настоящего изобретения являются, например, мемантин (Merz & Co. GmbH); топирамат (Johnson & Johnson); AVP-923 (Neurodex) (Центр неврологических исследований); EN-3231 (Endo Pharmaceuticals Holdings Inc.); нерамексан (MRZ-2/579) (Merz and Forest); CNS-5161 (CeNeS Pharmaceuticals Inc.); дексанабинол (HU-211; Sinnabidol; PA-50211) (Pharmos); EpiCept NP-1 (Dalhousie University); индантадол (V-3381; CNP-3381) (Vernalis); перзинфотел (EAA-090, WAY-126090, EAA-129) (Wyeth); RGH-896 (Gedeon Richter Ltd.); траксопродил (CP-101606), безонпродил (PD-196860, CI-1041) (Pfizer Inc.); CGX-1007 (Cognetix Inc.); делуцемин (NPS-1506) (NPS Pharmaceuticals Inc.); EVT-101 (Roche Holding AG); акампрозат (Synchronuron LLC); CR-3991, CR-2249, CR-3394 (Rottapharm SpA.); AV-101 (4-Cl-кинуренин (4-Cl-KYN)), 7-хлоркинуреновую кислоту (7-Cl-KYNA) (VistaGen); NPS-1407 (NPS Pharmaceuticals Inc.); YT-1006 (Yaupon Therapeutics Inc.); ED-1812 (Sosei R&D Ltd.); гимантан (гидрохлорид N-2-(адамантил)гексаметиленмина) (RAMS); ланцицемин (AR-R-15896) (AstraZeneca); EVT-102, Ro-25-6981 и Ro-63-1908 (Hoffmann-La Roche AG/Evotec), нерамексан (Merz).

Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинированным средствам терапии, пригодным для лечения атеросклероза, рестеноза или артрита, введению ингибитора QC в комбинации с другим терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ); блокаторов рецепторов ангиотензина II; диуретиков; блокаторов кальциевых каналов (ССВ); β-блокаторов; ингибиторов агрегации тромбоцитов; модуляторов всасывания холестерина; ингибиторов HMG-Co-A-редуктазы; соединений, повышающих содержание липопротеинов высокой плотности (HDL); ингибиторов ренина; ингибиторов IL-6; противовоспалительных кортикостероидов; антипролиферативных средств; доноров оксида азота; ингибиторов синтеза внеклеточного матрикса; ингибиторов передачи сигнала с участием факторов роста или цитокинов; антагонистов MCP-1 и ингибиторов тирозинкиназы, обеспечивающих преимущественные или синергетические терапевтические эффекты при сравнении с каждым компонентом монотерапии отдельно.

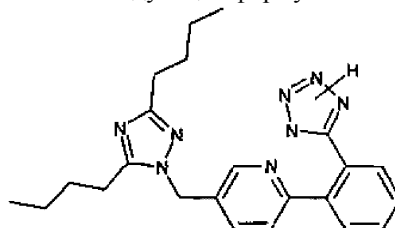
Под блокаторами рецепторов ангиотензина II понимаются те активные средства, которые связываются с AT1-рецепторным подтипом рецептора ангиотензина II, но не приводят к активации рецептора. Как следствие блокады AT1-рецептора такие антагонисты, например, могут использоваться в качестве

антигипертензивных средств.

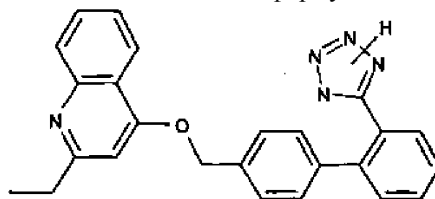
Подходящие блокаторы рецепторов ангиотензина II, которые можно применять в комбинации по настоящему изобретению, включают антагонисты АТ1-рецептора, характеризующиеся различающимися структурными особенностями, предпочтительно таковые с непептидными структурами. Например, можно упомянуть соединения, которые выбраны из группы, состоящей из валсартана (EP 443983), лозартана (EP 253310), кандесартана (EP 459136), эпросартана (EP 403159), ирбесартана (EP 454511), олмесартана (EP 503785), тазосартана (EP 539086), телмисартана (EP 522314), соединения с обозначением E-4177 формулы



соединения с обозначением SC-52458 следующей формулы:



и соединения с обозначением соединения ZD-8731 формулы



или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные антагонисты АТ1-рецептора являются такими средствами, которые были одобрены и достигли рынка, при этом наиболее предпочтительными являются валсартан или его фармацевтически приемлемая соль.

Препятствование ферментативному распаду ангиотензина до ангиотензина II с помощью ингибиторов АСЕ является успешным вариантом регуляции кровяного давления и, таким образом, также делает доступным терапевтический способ лечения гипертензии.

Подходящим ингибитором АСЕ, подлежащим применению в комбинации по настоящему изобретению, является, например, соединение, выбранное из группы, состоящей из алацеприла, беназеприла, беназеприлата, каптоприла, церонаприла, цилазаприла, делаприла, эналаприла, эноприлата, фозиноприла, имдаприла, лизиноприла, мовелтоприла, периндоприла, кинаприла, рамиприла, спираприла, темокаприла и трандолаприла или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительными ингибиторами АСЕ являются такие средства, которые были представлены на рынке, при этом наиболее предпочтительными являются беназеприл и эналаприл.

Диуретик представляет собой, например, производное тиазида, выбранное из группы, состоящей из хлортиазида, гидрохлортиазида, метилхлортиазида и хлорталидона. Наиболее предпочтительным диуретиком является гидрохлортиазид. Кроме того, диуретик предусматривает калийсберегающий диуретик, такой как амилорид, или триамтерин, или их фармацевтически приемлемую соль.

Класс ССВ по сути включает дигидропиридины (ДНР) и отличные от ДНР средства, такие как ССВ дилтиазевого типа и верапамилового типа.

ССВ, пригодный в указанной комбинации, предпочтительно является представителем ДНР, выбранным из группы, состоящей из амлодипина, фелодипина, ризидина, израдипина, лацидипина, никардипина, нифедипина, нигулдипина, нилудипина, нимодипина, низолдипина, нитрендипина и нивалдипина, и предпочтительно является представителем отличного от ДНР средства, выбранного из группы, состоящей из флунаризина, прениламина, дилтиазема, фендилина, галлопамила, мибефрадила, анипамила, тиапамила, и верапамила, и в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли. Все такие ССВ являются терапевтически применимыми, например, в качестве антигипертензивных средств, лекарственных средств против стенокардии или аритмии.

Предпочтительные ССВ включают амлодипин, дилтиазем, израдипин, никардипин, нифедипин,

нимодипин, низолдипин, нитрендипин и верапамил или, например, в зависимости от конкретного ССВ, их фармацевтически приемлемую соль. Особенно предпочтительным в качестве ДНР является амлодипин или его фармацевтически приемлемая соль, особенно безилат. Особенно предпочтительными иллюстративными отличными от ДНР средствами являются верапамил или его фармацевтически приемлемая соль, особенно гидрохлорид.

β -блокаторы, подходящие для применения в настоящем изобретении, включают β -адренергические блокирующие средства (β -блокаторы), которые конкурируют с эпинефрином за β -адренергические рецепторы и препятствуют действию эпинефрина. Предпочтительно β -блокаторы являются селективными в отношении β -адренергического рецептора по сравнению с α -адренергическими рецепторами и поэтому не обладают значительным α -блокирующим эффектом. Подходящие β -блокаторы включают соединения, выбранные из ацебутолола, атенолола, бетаксолола, бисопролола, картеолола, карведилола, эсмолола, лабеталола, метопролола, надолола, окспренолола, пенбутолола, пиндолола, пропранолола, соталола и тимолола. Если β -блокатор представляет собой кислоту или основание или иным образом способен образовывать фармацевтически приемлемые соли или пролекарства, то эти формы считаются охваченными данным документом, и при этом известно, что соединения могут быть введены в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, такой как физиологически гидролизуемый и приемлемый сложный эфир. Например, метопролол подходящим образом вводят в виде его тартратной соли, пропранолол подходящим образом вводят в виде его гидрохлоридной соли и т.д.

Ингибиторы агрегации тромбоцитов включают PLAVIX® (клопидогреля бисульфат), PLETAL® (цилостазол) и аспирин.

Модуляторы всасывания холестерина включают ZETIA® (эзетимиб) и KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical Co., Япония).

Под ингибиторами HMG-Co-A-редуктазы (также называемыми ингибиторами β -гидрокси- β -метилглутарилкоэнзим-A-редуктазы или статинами) понимаются такие активные средства, которые можно применять для снижения уровней липидов в крови, включая холестерин.

Класс ингибиторов HMG-Co-A-редуктазы включает соединения, имеющие различающиеся структурные особенности. Например, можно упомянуть соединения, которые выбраны из группы, состоящей из аторвастатина, церивастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина или в каждом случае их фармацевтически приемлемой соли.

Предпочтительные ингибиторы HMG-Co-A-редуктазы являются такими средствами, которые были представлены на рынке, при этом наиболее предпочтительными являются аторвастатин, питавастатин, или симвастатин или их фармацевтически приемлемая соль.

Соединения, повышающие уровень HDL, включают в себя без ограничения ингибиторы белка переноса сложных эфиров холестерина (СЕТР). Примеры ингибиторов СЕТР включают JTT705, раскрытый в примере 26 патента США № 6426365, опубликованного 30 июля 2002 г., и его фармацевтически приемлемые соли.

Ингибирование опосредованного интерлейкином 6 воспаления может быть опосредованно достигнуто с помощью регуляции синтеза эндогенного холестерина и истощения изопреноидов или с помощью непосредственного ингибирования пути передачи сигнала, в котором участвуют ингибитор интерлейкина-6/антитело, ингибитор рецепторов интерлейкина-6/антитело, антисмысловый олигонуклеотид интерлейкина-6 (ASON), ингибитор белка gp130/антитело, ингибиторы тирозинкиназы/антитела, ингибиторы сериновых/треониновых киназ/антитела, ингибиторы митоген-активированных протеинкиназ (МАР)/антитела, ингибиторы фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K)/антитела, ингибиторы ядерного фактора каппа-В (NF- κ B)/антитела, ингибиторы I B-киназы (IKK)/антитела, ингибиторы белка-активатора 1 (AP-1)/антитела, ингибиторы факторов транскрипции STAT/антитела, измененный IL-6, частичные пептиды IL-6 или рецептора IL-6, или белок SOCS (супрессоры передачи сигнала с участием цитокинов), активаторы/лиганды PPAR γ и/или PPAR β/δ или их функциональный фрагмент.

Подходящим противовоспалительным кортикостероидом является дексаметазон.

Подходящими антипролиферативными средствами являются кладрибин, рапамидин, винкристин и таксол.

Подходящим ингибитором синтеза внеклеточного матрикса является галофугинон.

Подходящим ингибитором передачи сигнала с участием факторов роста или цитокинов является, например, ингибитор Ras R115777.

Подходящим ингибитором тирозинкиназы является тирфостин.

Подходящие ингибиторы ренина описаны, например, в WO 2006/116435. Предпочтительным ингибитором ренина является алискирен предпочтительно в форме его полуфумаратной соли.

Антагонисты MCP-1, например, можно выбрать из антител к MCP-1, предпочтительно моноклональных или гуманизованных моноклональных антител, ингибиторов экспрессии MCP-1, CCR2-антагонистов, ингибиторов TNF- α , ингибиторов экспрессии генов VCAM-1 и моноклональных антител к C5a.

Антагонисты MCP-1 и композиции, содержащие такие ингибиторы, описаны, например, в

WO 02/070509, WO 02/081463, WO 02/060900, US 2006/670364, US 2006/677365, WO 2006/097624, US 2006/316449, WO 2004/056727, WO 03/053368, WO 00/198289, WO 00/157226, WO 00/046195, WO 00/046196, WO 00/046199, WO 00/046198, WO 00/046197, WO 99/046991, WO 99/007351, WO 98/006703, WO 97/012615, WO 2005/105133, WO 03/037376, WO 2006/125202, WO 2006/085961, WO 2004/024921, WO 2006/074265.

Подходящими антагонистами MCP-1 являются, например, C-243 (Telik Inc.); NOX-E36 (Noxxon Pharma AG); AP-761 (Actimis Pharmaceuticals Inc.); ABN-912, NIBR-177 (Novartis AG); CC-11006 (Celgene Corp.); SSR-150106 (Sanofi-Aventis); MLN-1202 (Millenium Pharmaceuticals Inc.); AGI-1067, AGIX-4207, AGI-1096 (AtherioGenics Inc.); PRS-211095, PRS-211092 (Pharmos Corp.); моноклональные антитела к C5a, например нейтразумаб (G2 Therapies Ltd.); AZD-6942 (AstraZeneca plc); 2-меркаптоимидазолы (Johnson & Johnson); TEI-E00526, TEI-6122 (Deltagen); RS-504393 (Roche Holding AG); SB-282241, SB-380732, ADR-7 (GlaxoSmithKline); моноклональные антитела к MCP-1 (Johnson & Johnson).

Комбинации ингибиторов QC с антагонистами MCP-1 могут быть пригодны для лечения воспалительных заболеваний в целом, в том числе нейродегенеративных заболеваний.

Комбинации ингибиторов QC с антагонистами MCP-1 являются предпочтительными для лечения болезни Альцгеймера.

Наиболее предпочтительно ингибитор QC объединяют с одним или более соединениями, выбранными из следующей группы: PF-4360365, m266, бапинеизумаб, R-1450, Posiphen, (+)-фенсерин, МК-0752, LY-450139, E-2012, (R)-флурбипрофен, AZD-103, ААВ-001 (бапинеизумаб), трамипролат, EGb-761, ТАК-070, доксифиллин, теofilлин, циломиласт, тофимиласт, рофлумиласт, тетомиласт, типелукаст, ибудиласт, НТ-0712, MEM-1414, оглемиласт, линезолид, будипин, изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин, индантадол, моклобемид, разагилин, ладостигил, сафинамид, АВТ-239, АВТ-834, GSK-189254А, ципроксифан, JNJ-17216498, Fmoc-Ala-Pyr-CN, Z-Phe-Pro-бензотиазол, Z-321, ONO-1603, JTP-4819, S-17092, BIBP3226; (R)-N2-(дифенилацетил)-(R)-N-[1-(4-гидроксифенил)этил]аргининамид, цевимелин, сабкомелин, (PD-151832), донепезил, ривастигмин, (-)-фенсерин, ладостигил, галантамин, такрин, метрифонат, мемантин, топирамат, AVP-923, EN-3231, нерамексан, валсартан, беназеприл, эналаприл, гидрoхлортиазид, амлодипин, дилтиазем, израдипин, никардипин, нифедипин, нимодипин, низолдипин, нитрендипин, верапамил, амлодипин, ацебутолол, атенолол, бетаксолoл, бисопролол, картеолол, карведилол, эсмолол, лабеталол, метопролол, надолол, окспренолол, пенбутолол, риндолол, пропранолол, соталол, тимолол, PЛАVIX® (клопидогреля бисульфат), PLETAL® (цилостазол), аспирин, ZETIA® (эзети-миб) и КТ6-971, статины, аторвастатин, питавастатин или симвастатин; дексаметазон, кладрибин, рапамидин, винкристин, таксол, алискирен, C-243, ABN-912, SSR-150106, MLN-1202 и бетаферон.

В частности, рассматриваются следующие комбинации:

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с аторвастатином для лечения и/или предупреждения атеросклероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с иммуносупрессивными средствами, предпочтительно рапамицином, для предупреждения и/или лечения рестеноза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с иммуносупрессивными средствами, предпочтительно паклитакселом, для предупреждения и/или лечения рестеноза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами АChE, предпочтительно донепезилом, для предупреждения и/или лечения болезни Альцгеймера,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с интерферонами, предпочтительно аронексом, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с интерферонами, предпочтительно бетафероном, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с интерферонами, предпочтительно ребифом, для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с копаксоном для предупреждения и/или лечения рассеянного склероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с дексаметазоном для предупреждения и/или лечения рестеноза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с дексаметазоном для

предупреждения и/или лечения атеросклероза,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с дексаметазоном для предупреждения и/или лечения ревматоидного артрита,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами HMG-Co-A-редуктазы для предупреждения и/или лечения рестеноза, где ингибитор HMG-Co-A-редуктазы выбран из аторвастатина, церивастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами HMG-Co-A редуктазы для предупреждения и/или лечения атеросклероза, где ингибитор HMG-Co-A-редуктазы выбран из аторвастатина, церивастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами HMG-Co-A редуктазы для предупреждения и/или лечения ревматоидного артрита, где ингибитор HMG-Co-A-редуктазы выбран из аторвастатина, церивастатина, флувастатина, ловастатина, питавастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с антителами к амилоиду-β для предупреждения и/или лечения умеренного когнитивного нарушения, где антитело к амилоиду-β представляет собой Acl-24,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с антителами к амилоиду-β для предупреждения и/или лечения болезни Альцгеймера, где антитело к амилоиду-β представляет собой Acl-24,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с антителами к амилоиду-β для предупреждения и/или лечения нейродегенерации при синдроме Дауна, где антитело к амилоиду-β представляет собой Acl-24,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами β-секретазы для предупреждения и/или лечения умеренного когнитивного нарушения, где ингибитор β-секретазы выбран из WY-25105, GW-840736X и CTS-21166,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами β-секретазы для предупреждения и/или лечения болезни Альцгеймера, где ингибитор β-секретазы выбран из WY-25105, GW-840736X и CTS-21166,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами β-секретазы для предупреждения и/или лечения нейродегенерации при синдроме Дауна, где ингибитор β-секретазы выбран из WY-25105, GW-840736X и CTS-21166,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами γ-секретазы для предупреждения и/или лечения умеренного когнитивного нарушения, где ингибитор γ-секретазы выбран из LY-450139, LY-411575 и AN-37124,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами γ-секретазы для предупреждения и/или лечения болезни Альцгеймера, где ингибитор γ-секретазы выбран из LY-450139, LY-411575 и AN-37124,

ингибитор QC, предпочтительно ингибитор QC формулы (I), более предпочтительно ингибитор QC, выбранный из любого из примеров 1, 2, 4, 5, 7, 9, 11, 13, 15 и 17-29, в комбинации с ингибиторами γ-секретазы для предупреждения и/или лечения нейродегенерации при синдроме Дауна, где ингибитор γ-секретазы выбран из LY-450139, LY-411575 и AN-37124.

Такая комбинированная терапия особенно пригодна в отношении AD, FAD, FDD и нейродегенерации при синдроме Дауна, а также атеросклероза, ревматоидного артрита, рестеноза и панкреатита.

Такие комбинированные средства терапии могут приводить к лучшему терапевтическому эффекту (меньшая степень пролиферации, а также меньшая степень воспаления, стимул пролиферации), чем имел бы место при применении средства отдельно.

В отношении конкретной комбинации ингибиторов QC и дополнительных соединений есть ссылка, в

частности, на WO 2004/098625 в связи с этим, который включен в данный документ посредством ссылки.

Фармацевтические композиции

Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению по меньшей мере одно соединение формулы (I), необязательно в комбинации по меньшей мере с одним из других вышеупомянутых средств, может применяться в качестве активного(ых) ингредиента(ов). Активный(ые) ингредиент(ы) тщательно смешивают с фармацевтическим носителем в соответствии с традиционными фармацевтическими методиками составления, при этом носитель может принимать ряд разнообразных форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения, например, перорального или парентерального, такого как внутримышечный. При получении композиций в лекарственной форме для перорального применения можно применять любую из обычных фармацевтических сред. Таким образом, в случае жидких препаратов для перорального применения, таких как, например, суспензии, настойки и растворы, подходящие носители и добавки включают воду, гликоли, масла, спирты, ароматизирующие средства, консерванты, красящие средства и т.п.; в случае твердых препаратов для перорального применения, таких как, например, порошки, капсулы, желатиновые капсулы и таблетки, подходящие носители и добавки включают крахмалы, сахара, разбавители, средства для гранулирования, смазывающие вещества, связующие средства, разрыхлители и т.п. Вследствие простоты их введения таблетки и капсулы представляют собой наиболее преимущественную стандартную лекарственную форму для перорального введения, в случае которой, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. Если требуется, таблетки могут быть покрыты сахарной оболочкой или покрыты кишечнорастворимой оболочкой с помощью стандартных методик. В случае парентерального введения носитель будет обычно содержать стерильную воду, тем не менее, могут быть включены другие ингредиенты, например, для таких целей, как облегчение растворения или для консервации.

Также можно получать инъекционные суспензии, в случае которых можно применять подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Фармацевтические композиции в данном документе будут содержать на единицу дозирования, например, таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, чайную ложку и т.п., количество активного(ых) ингредиента(ов), необходимого(ых) для доставки эффективной дозы, как описано выше. Фармацевтические композиции в данном документе будут содержать на единицу дозирования, например таблетку, капсулу, порошок, инъекцию, суппозиторий, чайную ложку и т.п., от приблизительно 0,03 до 100 мг/кг (предпочтительно 0,1-30 мг/кг) и могут быть предоставлены при дозировке приблизительно 0,1-300 мг/кг в день (предпочтительно 1-50 мг/кг в день) каждого активного ингредиента или их комбинации. Однако дозировки могут варьировать в зависимости от требования пациентов, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, и используемого соединения. Можно применять либо ежедневное введение, либо послепериодичное введение дозы.

Предпочтительно такие композиции представлены в стандартных лекарственных формах, из таких как таблетки, пилюли, капсулы, порошки, гранулы, стерильные растворы или суспензии для парентерального применения, дозируемый аэрозоль или жидкие спреи, капли, ампулы, устройства в виде шприца-тюбика или суппозитории; для перорального, парентерального, интраназального, сублингвального или ректального введения или для введения с помощью ингаляции или инсуффляции. В качестве альтернативы композиция может быть представлена в форме, подходящей для еженедельного или ежемесячного введения; например нерастворимой соли активного соединения, такого как деканоатная соль, может быть адаптированной для обеспечения депо-препарата для внутримышечной инъекции. Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент смешивают с фармацевтическим носителем, например традиционными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, дикальцийфосфат или смолы, и другими фармацевтическими разбавителями, например водой, с образованием композиции до придания ей твердой лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. В случае указания таких композиций до придания им лекарственной формы подразумевают, что активный ингредиент равномерно диспергирован в композиции, за счет чего композиция может быть легко разделена на одинаково эффективные лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы. Эту композицию до придания ей твердой лекарственной формы затем разделяют на стандартные лекарственные формы описанного выше типа, содержащие от 0,1 до приблизительно 500 мг каждого активного ингредиента или их комбинации по настоящему изобретению.

Таблетки или пилюли из композиций по настоящему изобретению могут быть покрыты или иным образом смешаны с получением лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний лекарственный и внешний компонент дозы, при этом второй находится в форме оболочки вокруг первого. Два компонента могут быть отделены кишечнорастворимым слоем, который служит для предотвращения распада в желудке и дает возможность внутреннему компоненту проходить интактным в двенадцатиперстную кишку или задерживать его высвобождение. Можно применять множество материалов в случае таких кишечнорастворимых слоев или покрытий, при этом такие материалы включают ряд полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетилцеллюлоза.

Эти жидкие формы, в которых композиции по настоящему изобретению могут быть включены для введения перорально или с помощью инъекции, включают водные растворы, соответствующие ароматизированные сиропы, водные или масляные суспензии и ароматизированные эмульсии со съедобными маслами, такими как хлопковое масло, кунжутное масло, кокосовое масло или арахисовое масло, а также настойки и сходные фармацевтические среды-носители. Подходящие диспергирующие или суспендирующие средства для водных суспензий включают синтетические и природные смолы, такие как трагакант, аравийская камедь, альгинат, декстран, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон или желатин.

Фармацевтическая композиция может содержать от приблизительно 0,01 до 100 мг, предпочтительно от приблизительно 5 до 50 мг каждого соединения и может быть составлена в любой форме, подходящей для выбранного способа введения. Носители включают необходимые и инертные фармацевтические вспомогательные вещества, включая без ограничения связующие средства, суспендирующие средства, смазывающие вещества, ароматизаторы, подсластители, консерванты, красители и покрытия. Композиции, подходящие для перорального введения, включают твердые формы, такие как пилюли, таблетки, капли, капсулы (каждая из которых включает составы с немедленным высвобождением, с установленным по времени высвобождением и замедленным высвобождением), гранулы, порошки и жидкие формы, такие как растворы, сиропы, настойки, эмульсии и суспензии. Формы, пригодные для парентерального введения, включают стерильные растворы, эмульсии и суспензии.

Преимущественно соединения по настоящему изобретению можно вводить в единичной ежедневной дозе, или общую ежедневную дозу можно вводить в разделенных дозах два, три или четыре раза каждый день. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно вводить в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных сред-носителей или посредством трансдермальных кожных пластырей, широко известных специалистам средней квалификации в данной области техники. При введении в форме трансдермальной системы доставки введение дозы будет, разумеется, скорее непрерывным, чем перемежающимся в схеме введения дозы.

Например, для перорального введения в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть объединен с нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для перорального применения, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Более того, в случае если это требуется или необходимо, подходящие связующие средства; смазывающие вещества, разрыхлители и красящие средства могут быть также включены в смесь. Подходящие связующие средства включают без ограничения крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит, ксантановую камедь и т.п.

Жидкие формы в подходящих ароматизированных суспендирующих или диспергирующих средствах, таких как синтетические и природные смолы, например трагакант, аравийская камедь, метилцеллюлоза и т.п. Для парентерального введения требуются стерильные суспензии и растворы. Изотонические препараты, которые в общем содержат подходящие консерванты, применяют в случае, если требуется внутривенное введение.

Соединения или комбинации по настоящему изобретению также можно вводить в форме систем доставки на основе липосом, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из ряда фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

Соединения или комбинации по настоящему изобретению также можно доставлять с применением моноклональных антител в качестве отдельных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения по настоящему изобретению также можно соединять с растворимыми полимерами в качестве нацеливаемых носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатком пальмитоила. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть спарены с классом биологически разлагаемых полимеров, пригодных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, полиэpsilonкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортосложными эфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Соединения или комбинации по настоящему изобретению можно вводить в любой из вышеуказанных композиций и в соответствии со схемами введения доз, установленными в уровне техники, когда бы ни требовалось лечение указанных нарушений.

Ежедневная дозировка продуктов может варьироваться в широком диапазоне от 0,01 до 1,000 мг на млекопитающее в день. Для перорального введения композиции предпочтительно представлены в форме таблеток, содержащих 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 и 500 мг каждого активного ингредиента или их комбинаций, для симптоматической регуляции дозы у пациента, подлежащего лечению. Эффективное количество лекарственного средства обычно обеспечивают при

уровне дозы от приблизительно 0,1 до приблизительно 300 мг/кг веса тела в день. Предпочтительно диапазон составляет от приблизительно 1 до приблизительно 50 мг/кг веса тела в день. Соединения или комбинации можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день.

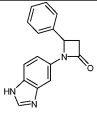
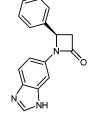
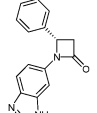
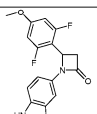
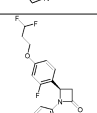
Оптимальные дозы, подлежащие введению, могут быть легко определены специалистами в данной области техники и будут варьироваться в зависимости от конкретного применяемого соединения, способа введения, силы препарата, способа введения и степени тяжести болезненного состояния. Кроме того, факторы, связанные с конкретным пациентом, лечение которого осуществляют, включая возраст, вес, рацион пациента и время введения, будут приводить в результате к необходимости регулировки доз.

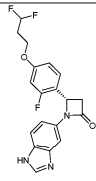
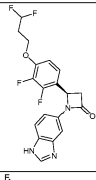
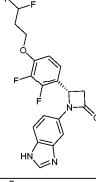
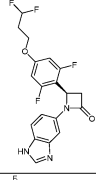
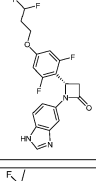
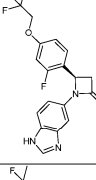
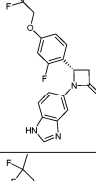
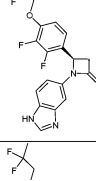
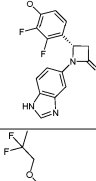
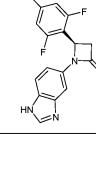
В дополнительном аспекте в настоящем изобретении также предусмотрен способ получения фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), необязательно в комбинации по меньшей мере с одним из других вышеупомянутых средств, и фармацевтически приемлемый носитель.

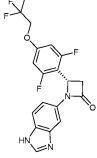
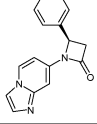
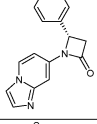
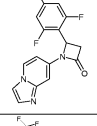
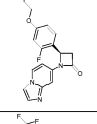
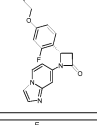
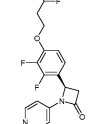
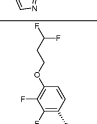
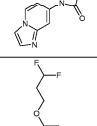
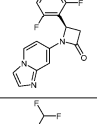
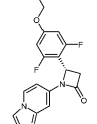
Композиции предпочтительно представлены в стандартной лекарственной форме в количестве, подходящем для соответствующей ежедневной дозировки.

Подходящие дозировки, в том числе, в частности, стандартные дозировки соединений по настоящему изобретению включают известные дозировки, включая стандартные дозы таких соединений, которые описаны или на которые ссылаются в литературных источниках, таких как Британская фармакопея и фармакопея США, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.), Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (например см. 31-е изд., стр. 341 и страницы, указанные в нем) или вышеупомянутые публикации.

Примеры по настоящему изобретению
Примеры соединений формулы (I)

Пример	Название	Структура	Формула	Мол. масса
1	1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-фенилазетидин-2-он		$C_{16}H_{13}N_3O$	263,294
2	(R)-1-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-фенилазетидин-2-он		$C_{16}H_{13}N_3O$	263,294
3	(S)-1-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-фенилазетидин-2-он		$C_{16}H_{13}N_3O$	263,294
4	1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)азетидин-2-он		$C_{17}H_{13}F_2N_3O_2$	329,301
5	(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344

6	(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344
7	(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
8	(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
9	(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
10	(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
11	(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344
12	(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,344
13	(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
14	(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335
15	(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,335

16	(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(Н-бензо[д]имидазол-5-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{13}F_4N_3O_2$	393,335
17	(R)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-4-фенилазетидин-2-он		$C_{16}H_{13}N_3O$	263,29
18	(S)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-4-фенилазетидин-2-он		$C_{16}H_{13}N_3O$	263,29
19	4-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{17}H_{13}F_2N_3O_2$	329,3
20	(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34
21	(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34
22	(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{13}F_4N_3O_2$	393,33
23	(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{13}F_4N_3O_2$	393,33
24	(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{13}F_4N_3O_2$	393,33
25	(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{13}F_4N_3O_2$	393,33
26	(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34

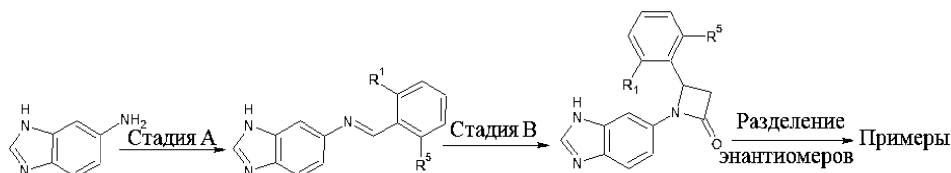
27	(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{16}F_3N_3O_2$	375,34
28	(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
29	(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
30	(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33
31	(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(H-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)азетидин-2-он		$C_{19}H_{15}F_4N_3O_2$	393,33

Настоящее изобретение дополнительно относится к рацематам, S-стереоизомерам и R-стереоизомерам соединений по настоящему изобретению, как показано в таблице выше.

Синтез соединений по настоящему изобретению

Общее описание синтеза

Способ 1.



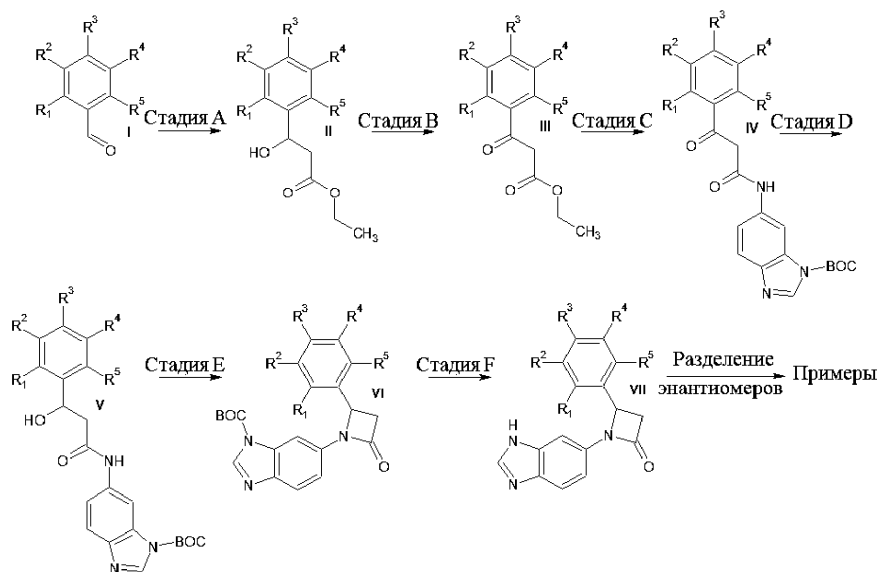
Стадия А.

1,2 экв. 5-аминобензимидазола и 1,0 экв. соответствующего альдегида растворяли в толуоле и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После завершения реакции растворитель удаляли и оставшееся масло применяли для дальнейших стадий без дополнительной очистки.

Стадия В.

Суспендировали в бензоле 2,0 экв. цинковой пыли. Добавляли 0,7 экв. TMS-Cl в атмосфере аргона. Затем смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 15 мин. После охлаждения до к.т. добавляли 1 экв. основания Шиффа и 1,7 экв. сложного эфира бромуксусной кислоты. Температуру смеси поддерживали на уровне температуры нагревания с обратным холодильником в течение ночи. После этого растворитель удаляли и остаток поглощали с помощью небольшого количества метилхлорида, переносили на силикагель и подвергали колоночной хроматографии с применением градиента $CH_2Cl_2/MeOH$.

Способ 2.



Стадия А.

Хлортриметилсилан (0,5 экв.) добавляли к суспензии цинковой пыли (1,5 экв.) в сухом бензоле (50 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Реакционную массу охлаждали до 0°C, последовательно добавляли этилбромацетат (1,5 экв.) и раствор I (1 экв.) в сухом бензоле и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную массу гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали с этилацетатом. Объединенный органический слой последовательно промывали водой, соевым раствором; высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 20-25% этилацетата в ПЕТ-эфире в качестве элюента получали раствор II.

Стадия В.

Дихромат пиридиния (4 экв.), молекулярные сита добавляли к раствору II (1 экв.) в дихлорметане (400 мл) при 0°C и перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре. Реакционную массу фильтровали через целит и промывали дихлорметаном. Объединенный фильтрат и растворы после промывания концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 15% этилацетата в ПЕТ-эфире в качестве элюента получали раствор III.

Стадия С.

Раствор трет-бутил-5-амино-1Н-бензимидазол-1-карбоксилата (0,9 экв.) в ксилоле добавляли к раствору III (1 экв.) и пиридин в ксилоле отбирали в круглодонную колбу, оснащенную конденсатором дистиляции, при 140°C. Реакционную массу дополнительно нагревали до 160°C и собирали ксилол. Растворитель выпаривали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 5% метанола в DCM в качестве элюента получали раствор IV.

Стадия D.

Боргидрид натрия (2 экв.) добавляли одной порцией к раствору IV (1 экв.) в смеси тетрагидрофурана и метанола при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Реакционную массу гасили в насыщенном растворе хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой последовательно промывали водой, соевым раствором; высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, растирали с ПЕТ-эфиром и высушивали при пониженном давлении с получением раствора V.

Стадия E.

Диэтилазодикарбоксилат (1,5 экв.) добавляли к перемешиваемому раствору V (1 экв.) и трифенилфосфину (1,5 экв.) в сухом тетрагидрофуране при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную массу гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-120 меш) с применением 35% этилацетата в ПЕТ-эфире в качестве элюента получали раствор VI.

Стадия F.

Трифторуксусную кислоту добавляли к раствору неочищенного раствора VI (1 экв.) в дихлорметане

при 0°C и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Летучие вещества выпаривали под вакуумом и полученный осадок разделяли между насыщенным раствором карбоната натрия и этилацетатом. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой последовательно промывали водой, соевым раствором; высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного остатка. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии через нейтральный оксид алюминия с применением 5-8% метанола в дихлорметане в качестве элюента получали раствор VII.

Синтез соединений примеров 1-16.

Пример 1.

Соединение синтезировали в соответствии со способом 1.

Рас-1-(1H-бензоимидазол-5-ил)-4-фенилазетидин-2-он.

Стадия А: 5-аминобензимидазол (1,33 г, 10 ммоль), бензальдегид (1,27 г, 1,22 мл, 12 ммоль) в 80 мл толуола с получением 1,62 г неочищенного соединения I.

Стадия В: соединение I (0,433 г, 2 ммоль), цинковая пыль (0,262 г, 4 ммоль), TMS-Cl (0,180 мл, 1,4 ммоль), сложный этиловый эфир бромуксусной кислоты (0,377 мл, 3,4 ммоль). Выход: 0,089 г (5,6%); MS масса/заряд 285,1 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (DMSO, 400 МГц): δ 0,82-0,91 (m, H); 0,97-1,16 (m, 4H); 1,39-1,42 (m, H); 1,52-1,69 (m, 5H); 3,24-3,27 (m, H); 3,42-3,46 (m, H); 4,48-4,52 (m, H); 6,92 (s, H); 7,56-7,59 (dd, H, ³J = 9,1 Гц, ⁴J = 2,1 Гц); 7,73-7,75 (d, H, ³J = 9,1 Гц); 7,94-7,95 (d, H, ⁴J = 2,1 Гц); 9,24 (s, H), HPLC 99%.

Примеры 2 и 3.

(R)-1-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-фенилазетидин-2-он 2.

Пример 1 (0,089 г) подвергали хиральной преп. HPLC с получением соединения 2. Выход: 0,025 г,

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,25 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,46-7,30 (m, 6H); 7,12 (d, 1H); 5,25 (t, 1H); 3,63-3,57 (m, 1H); 2,92-2,86 (m, 1H); MS = 264 (M+1); HPLC ~96,31%; хиральная HPLC ~92,48%.

(S)-1-(1H-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-фенилазетидин-2-он 3.

Пример 1 (0,089 г) подвергали хиральной преп. HPLC с получением соединения 3. Выход: 0,025 г,

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,25 (d, 1H); 8,13 (s, 1H); 7,46-7,30 (m, 7H); 7,12 (bs, 1H); 5,25 (q, 1H); 3,63-3,57 (m, 1H); 2,90-2,86 (m, 1H); MS = 264 (M+1); HPLC ~99,00%; хиральная HPLC ~98,35%.

Пример 4.

Рас-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)азетидин-2-он 4.

Стадия А: 5-аминобензимидазол (0,690 г, 5,2 ммоль), 2,5-дифтор-4-метоксибензальдегид (1,07 г, 6,2 ммоль) в 80 мл толуола с получением 1,66 г неочищенного I.

Стадия В: соединение I (1,15 г, 4 ммоль), цинковая пыль (0,524 г, 8,31 ммоль), TMS-Cl (0,360 мл, 2,8 ммоль), сложный этиловый эфир бромуксусной кислоты (0,754 мл, 6,8 ммоль). Выход: 0,022 г (1,2%); MS масса/заряд 330,4 (M+H)⁺;

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 3,25-3,29 (m, 1H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 5,49-5,51 (8m, 1H), 6,80 (d, 2H, ³J = 11,2 Гц), 7,34 (dd, 1H, ³J = 8,8 Гц, ⁴J = 2 Гц), 7,50 (d, 1H, ⁴J = 2 Гц), 7,74 (d, 1H, ³J = 8,8 Гц), 9,10 (s, 1H), HPLC [A]: 100%.

Примеры 5 и 6.

Соединения получали в соответствии со способом 2.

Рас-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он.

Стадия А: хлортриметилсилан (1,2 мл, 9,174 ммоль), цинковая пыль (1,8 г, 27,52 ммоль), бензол (50 мл), этилбромацетат (3,0 мл, 27,52 ммоль), 4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторбензальдегид (4,0 г, 18,34 ммоль) в сухом бензоле (20 мл). Выход: 4 г (73%).

Стадия В: добавляли дихромат пиридина (19,6 г, 52,28 ммоль), молекулярные сита (19,6 г) к раствору этил-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (4,0 г, 13,07 ммоль) в дихлорметане (400 мл). Выход 3,5 г (88%).

Стадия С: добавляли трет-бутил-5-амино-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (1,7 г, 7,40 ммоль) в ксилоле (20 мл) к раствору этил-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-оксипропаноата (2,5 г, 8,22 ммоль) и пиридина (0,5 мл) в ксилоле (40 мл). Выход 2,2 г (50,7%).

Стадия D: боргидрид натрия (340 мг, 8,944 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-оксипропанамид (2,2 г, 4,47 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (35 мл) и метанола (15 мл) при 0°C. Выход 1,8 г (77,6%).

Стадия E: диэтилазодикарбоксилат (1,2 мл, 7,59 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (2,5 г, 5,060 ммоль) и трифенилфосфин (1,98 г, 7,59 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл) при 0°C. Выход: 1,0 г (42%).

Стадия F: добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) к раствору неочищенного трет-бутил-6-(2-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-4-оксоазетидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (1,0 г, 2,08 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Выход: 0,3 г (40%).

Остатки очищали с помощью хиральной преп. HPLC с применением следующих условий.

Колонка: Chiralcel-OX-H (250×30×5,0 мкм); подвижная фаза: гексан (0,1% DEA): этанол (75:25);

скорость потока: 30 мл/мин; разбавитель: подвижная фаза, фракции, полученные с помощью препаративной хроматографии, выпаривали in vacuo с получением 80 мг каждого из примеров.

(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (5).

Диапазон температуры плавления: 150-155°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,36 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,57-7,26 (m, 3H); 6,90 (dd, 1H); 6,79 (d, 1H); 6,21 (bt, 1H); 5,36 (d, 1H); 4,11 (t, 2H); 3,58 (q, 1H); 2,97 (dd, 1H); 2,35-2,20 (m, 2H); MS = 376 (M+1); HPLC [B] ~98,54%; хиральная HPLC ~99,87%.

(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (6).

Диапазон температуры плавления: 137-142°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,39 (s, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,37 (t, 2H); 7,20 (bs, 1H); 6,93 (dd, 1H); 6,79 (dd, 1H); 6,21 (bt, 1H); 5,36 (d, 1H); 4,11 (t, 2H); 3,58 (q, 1H); 2,98 (d, 1H); 2,35-2,20 (m, 2H); MS = 376 (M+1); HPLC [B] ~99,14%; хиральная HPLC ~99,03%.

Примеры 7 и 8.

Рас-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он.

Стадия А: хлортриметилсилан (0,8 мл, 6,35 ммоль), цинковая пыль (1,16 г, 7,79 ммоль), бензол (80 мл), этилбромацетат (1,69 мл, 15,25 ммоль), 4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторбензальдегид (3,0 г, 12,71 ммоль) в сухом бензоле (20 мл). Выход: 2 г (51%).

Стадия В: добавляли дихромат пиридиния (9,28 г, 24,69 ммоль), молекулярные сита (18,5 г) к раствору этил-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (2 г, 6,17 ммоль) в дихлорметане (300 мл). Выход: 1,8 г (91%).

Стадия С: добавляли трет-бутил-5-амино-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (1,17 г, 5,03 ммоль) в ксилоле (30 мл) к раствору этил-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-3-оксопропаноата (1,8 г, 5,59 ммоль) и пиридина (0,5 мл) в ксилоле (40 мл). Выход: 2,6 г (86,5%).

Стадия D: боргидрид натрия (386 мг, 10,22 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-3-оксопропанамид (2,6 г, 5,11 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (35 мл) и метанола (15 мл) при 0°C. Выход: 1,4 г (53,6%).

Стадия E: диэтилазодикарбоксилат (0,64 мл, 4,11 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (1,4 г, 2,74 ммоль) и трифенилфосфин (1,08 г, 4,11 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл) при 0°C. Выход: 2,5 г неочищенного остатка.

Стадия F: добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл) к раствору неочищенного трет-бутил-6-(2-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-4-оксоазетидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (2,5 г, 5,08 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C. Посредством очистки с помощью колоночной хроматографии через нейтральный оксид алюминия с применением 1-1,5% метанола в дихлорметане в качестве элюента получали рас-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он. Выход: 0,45 г. Остатки очищали с помощью хиральной преп. HPLC с применением следующих условий. Колонка: Chiralcel-OX-H (250×30×5,0 мкм); подвижная фаза А: гексан (0,1% DEA); этанол (75:25); скорость потока: 30 мл/мин; разбавитель: подвижная фаза.

Разбавитель: подвижная фаза, фракции, полученные посредством препаративной хроматографии, выпаривали in vacuo с получением 80 мг каждого из примеров.

(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (7).

Диапазон температуры плавления: 165-170°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,58-7,42 (m, 2H); 7,34 (t, 1H); 7,21 (bs, 1H); 7,08 (q, 2H); 6,21 (bt, 1H); 5,41 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,67-3,60 (q, 1H); 3,02 (d, 1H); 2,39-2,24 (m, 2H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~98,21%; хиральная HPLC ~99,91%.

(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (8).

Диапазон температуры плавления: 148-153°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,58-7,42 (m, 2H); 7,34 (t, 1H); 7,20 (bs, 1H); 7,08 (q, 2H); 6,21 (bt, 1H); 5,41 (d, 1H); 4,21 (t, 2H); 3,67-3,60 (q, 1H); 3,04 (q, 1H); 2,36-2,26 (m, 2H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~99,62%; хиральная HPLC ~98,93%.

Примеры 9 и 10.

Рас-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он.

Стадия А: хлортриметилсилан (1,3 мл, 10,58 ммоль), цинковая пыль (1,93 г, 29,66 ммоль), бензол (30 мл), этилбромацетат (2,8 мл, 25,14 ммоль), 4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторбензальдегид (5 г, 21,18 ммоль) в сухом бензоле (20 мл). Выход: 4,5 г (66%).

Стадия В: дихромат пиридиния (15,67 г, 41,65 ммоль), 3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-фторфенил)-3-гидроксипропаноат (4,5 г, 13,88 ммоль) в дихлорметане (400 мл). Выход 1,2 г (28%).

Стадия С: добавляли трет-бутил-5-амино-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (0,92 г, 3,975 ммоль) в ксилоле (30 мл) к раствору этил-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-3-оксопропаноата (1,6 г, 4,968 ммоль) и пиридина (0,5 мл) в ксилоле (30 мл). Выход 2,0 г неочищенного остатка.

Стадия D: боргидрид натрия (297 мг, 7,858 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d] ими-

дазол-5-ил)-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-3-оксипропанамид (2 г, 3,929 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (21 мл) и метанола (9 мл) при 0°C. Выход 1,3 г (53,62%).

Стадия Е: диэтилазодикарбоксилат (0,6 мл, 4,07 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипропанамид (1,3 г, 2,54 ммоль) и трифенилфосфин (1 г, 4,07 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл) при 0°C. Выход: 0,75 г неочищенного остатка.

Стадия F: добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) к раствору неочищенного трет-бутил-6-(2-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-4-оксоазетидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (2,5 г, 5,08 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Посредством очистки с помощью препаративной TLC получали 70 мг рас-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она в виде бледно-желтого твердого вещества. Полученное очищали с помощью хиральной преп. HPLC с применением следующих условий. Колонка: Chiralcel-OX-H (250×30×5,0 мкм); подвижная фаза А: гексан (0,1% DEA); этанол (75:25); скорость потока: 30 мл/мин; разбавитель: подвижная фаза. Фракции, полученные с помощью препаративной хроматографии, выпаривали под вакуумом с получением 28 мг и 18 мг соответствующих энантиомеров.

(R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (9).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H); 8,18 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,15 (bs, 1H); 6,82 (d, 2H); 6,19 (bt, 1H); 5,49 (d, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,62-3,58 (m, 1H); 3,22 (q, 1H); 2,33-2,22 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~99,51%; хиральная HPLC ~99,63%.

(S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (10).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,42 (s, 1H); 8,16 (s, 1H); 7,53 (d, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,15 (bs, 1H); 6,82 (d, 2H); 6,19 (bt, 1H); 5,49 (s, 1H); 4,13 (t, 2H); 3,62-3,59 (m, 1H); 2,30 (q, 2H); MS = 393,9 (M+1); HPLC [B] ~99,66%; хиральная HPLC ~99,62%.

Примеры 11 и 12.

Рас-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он.

Стадия А: хлортриметилсилан (0,81 мл, 6,88 ммоль), цинковая пыль (1,26 г, 19,26 ммоль), бензол (30 мл), этилбромацетат (1,9 мл, 16,51 ммоль), 4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторбензальдегид (3 г, 13,76 ммоль) в сухом бензоле (20 мл). Выход: 3 г (75%).

Стадия В: добавляли дихромат пиридиния (13,80 г, 36,72 ммоль), молекулярные сита (15 г) к раствору этил-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-гидроксипропаноата (2,8 г, 9,18 ммоль) в дихлорметане (400 мл). Выход 2,2 г (79%).

Стадия С: добавляли трет-бутил-5-амино-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (830 мг, 3,56 ммоль) в ксилоле (30 мл) к раствору этил-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-оксипропаноата (1,2 г, 3,96 ммоль) и пиридина (0,5 мл) в ксилоле (30 мл). Выход 1,8 г неочищенного остатка.

Стадия D: боргидрид натрия (280 мг, 7,33 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-оксипропанамид (1,8 г, 3,66 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (21 мл) и метанола (9 мл) при 0°C. Выход 0,75 г (42,2%).

Стадия Е: диэтилазодикарбоксилат (0,36 мл, 2,27 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-3-гидроксипропанамид (700 мг, 1,42 ммоль) и трифенилфосфин (700 мг, 1,42 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл) при 0°C. Выход: 1,0 г неочищенного остатка.

Стадия F: трифторуксусную кислоту (4 мл) добавляли к раствору неочищенного трет-бутил-6-(2-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-4-оксоазетидин-1-ил)-1H-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (1,0 г, 2,08 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Выход: 0,13 г (40%).

Такой же способ синтеза (в таких же количествах) повторяли с получением еще 120 мг рас-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она. При объединении обоих остатков получали ~250 мг и очищали с помощью хиральной преп. HPLC с применением следующих условий.

Колонка: Chiralcel-OX-H (250×30×5,0 мкм); подвижная фаза А: гексан (0,1% DEA); этанол (75:25); скорость потока: 30 мл/мин; разбавитель: подвижная фаза.

Фракции, полученные с помощью препаративной хроматографии, выпаривали под вакуумом и растирали с диэтиловым эфиром с получением 70 мг каждого изомера соответственно.

(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (11).

Диапазон температуры плавления: 165-170°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,35 (d, 1H); 8,16 (d, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,47-7,32 (m, 2H); 7,07 (q, 1H); 6,87 (q, 1H); 5,37 (d, 1H); 4,29 (t, 2H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,71 (t, 3H); MS = 376 (M+1); HPLC [B] ~99,17%; хиральная HPLC ~99,79%.

(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (12).

Диапазон температуры плавления: 203-208°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,37 (d, 1H); 8,14 (s, 1H); 7,59-7,37 (m, 3H); 7,32 (bs, 1H); 7,01 (dd, 1H); 6,85 (dd, 1H); 5,37 (q, 1H); 4,29 (t, 2H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,70 (t, 3H); MS = 376 (M+1); HPLC [B]

~98,39%; хиральная HPLC ~96,69%.

Примеры 13 и 14.

Рас-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он.

Стадия А: хлортриметилсилан (0,79 мл, 6,35 ммоль), цинковая пыль (1,2 г, 19,06 ммоль), бензол (30 мл), этилбромацетат (1,6 мл, 15,25 ммоль), 4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторбензальдегид (3 г, 12,7 ммоль) в сухом бензоле (20 мл). Выход: 3,1 г (79%).

Стадия В: добавляли дихромат пиридиния (13,92 г, 37,03 ммоль) к раствору этил-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-3-гидроксипропаноата (3 г, 9,25 ммоль) в дихлорметане (400 мл). Выход 1,2 г (40%).

Стадия С: добавляли трет-бутил-5-амино-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (0,72 г, 3,03 ммоль) в ксилоле (30 мл) к раствору этил-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-3-оксопропаноата (1,2 г, 3,77 ммоль) и пиридина (0,5 мл) в ксилоле (30 мл). Выход 1,8 г неочищенного остатка.

Стадия D: боргидрид натрия (268 мг, 7,07 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-3-оксопропанамид (1,8 г, 3,5 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (21 мл) и метанола (9 мл) при 0°C. Выход 1,2 г (67,0%).

Стадия E: диэтилазодикарбоксилат (0,6 мл, 3,67 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-3-гидроксипропанамид (1,2 г, 2,43 ммоль) и трифенилфосфин (0,96 г, 3,67 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл) при 0°C. Выход: 0,4 г неочищенного остатка.

Стадия F: добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) к раствору неочищенного трет-бутил-6-(2-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-4-оксоазетидин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (400 мг, 0,811 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C. Выход: 0,07 г (22%).

Полученное очищали с помощью хиральной преп. HPLC с применением следующих условий. Колонка: Chiralcel-OX-H (250×30×5,0 мкм); подвижная фаза А: гексан (0,1% DEA); этанол (75:25); скорость потока: 30 мл/мин; разбавитель: подвижная фаза. Фракции, полученные с помощью препаративной хроматографии, выпаривали *in vacuo* с получением 30 мг и 34 мг соответствующих энантиомеров.

(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (13).

Диапазон температуры плавления: 173-177°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,35 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,55-7,36 (m, 2H); 7,22 (t, 1H); 7,10 (t, 1H); 5,44 (d, 1H); 4,39 (t, 2H); 3,66-3,61 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,71 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~98,55%; хиральная HPLC ~99,94%.

(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (14).

Диапазон температуры плавления: 170-174°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,35 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 7,55-7,36 (m, 3H); 7,22 (t, 1H); 7,10 (t, 1H); 5,42 (d, 1H); 4,40 (t, 2H); 3,66-3,61 (m, 1H); 3,00 (q, 1H); 1,71 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~99,15%; хиральная HPLC ~98,09%.

Примеры 15 и 16.

Рас-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он.

Стадия А: хлортриметилсилан (0,7 мл, 5,8 ммоль), цинковая пыль (1 г, 16,3 ммоль), бензол (30 мл), этилбромацетат (2,33 г, 13,9 ммоль), 4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторбензальдегид (2,7 г, 11,6 ммоль) в сухом бензоле (20 мл). Выход: 2,4 г (67%).

Стадия В: дихромат пиридиния (11 г, 29,6 ммоль), молекулярные сита (11 г) 3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипропаноат (2,4 г, 7,40 ммоль) в дихлорметане (400 мл). Выход: 1,7 г (71,2%).

Стадия С: добавляли трет-бутил-5-амино-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилат (984 мг, 4,2 ммоль) в ксилоле (30 мл) к раствору этил-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-3-оксопропаноата (1,7 г, 5,2 ммоль) и пиридина (1,0 мл) в ксилоле (30 мл). Выход: 1,4 г неочищенного остатка.

Стадия D: боргидрид натрия (209 мг, 5,5 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-3-оксопропанамид (1,4 г, 2,7 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (14 мл) и метанола (6 мл) при 0°C. Выход: 1,3 г (94%).

Стадия E: диэтилазодикарбоксилат (0,5 мл, 3,2 ммоль), N-(1-трет-бутилоксикарбонил-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-3-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-3-гидроксипропанамид (1,1 г, 2,15 ммоль) и трифенилфосфин (845 мг, 3,2 ммоль), тетрагидрофуран (30 мл) при 0°C. Выход: 1,6 г неочищенного остатка.

Стадия F: добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл) к раствору неочищенного трет-бутил-6-(2-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-4-оксоазетидин-1-ил)-1Н-бензо[d]имидазол-1-карбоксилата (1,6 г) в дихлорметане (20 мл) при 0°C. Выход: 0,3 г рас-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она. Полученное очищали с помощью хиральной преп. HPLC с применением следующих условий. Колонка: Chiralcel-OX-H (250×30×5,0 мкм); подвижная фаза А: гексан (0,1% DEA); этанол (75:25); скорость потока: 30 мл/мин; разбавитель: подвижная фаза. Фракции, полученные с помощью препаративной хроматографии, выпаривали под вакуумом и растирали с диэтиловым

эфиром с получением 70 мг каждого энантиомера соответственно.

(R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-он (15).

Диапазон температуры плавления: 158-162°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,15 (d, 1H); 7,57-7,46 (m, 1H); 7,38 (s, 1H); 7,28 (t, 1H); 6,91 (d, 2H); 5,45 (d, 1H); 4,33 (t, 2H); 3,62-3,58 (m, 1H); 3,24 (q, 1H); 1,69 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~97,07%; хиральная HPLC ~99,51%.

(S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1H-бензо[d]имидазол-5-ш)азетидин-2-он (16).

Диапазон температуры плавления: 163-166°C;

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): δ 12,40 (d, 1H); 8,14 (bs, 1H); 7,55-7,26 (m, 2H); 7,04 (s, 1H); 6,90 (d, 2H); 5,45 (d, 1H); 4,32 (t, 2H); 3,63-3,58 (m, 1H); 3,24 (d, 1H); 1,69 (t, 3H); MS = 394 (M+1); HPLC [B] ~98,92%; хиральная HPLC ~99,69%.

Скрининг активности.

Флуорометрические анализы.

Все измерения проводили с помощью ридера для микропланшетов BioAssay HTS-7000Plus (Perkin Elmer) при 30°C. Активность QC оценивали флуорометрически с применением H-Gln-NA. Образцы состояли из 0,2 мМ флуорогенного субстрата, 0,25 Ед. пироглутамиламинопептидазы (Unizyme, Херсхольм, Дания) в 0,2М Трис/НСl, рН 8,0, содержащем 20 мМ EDTA, и соответствующим образом разбавленной аликвоты QC в конечном объеме, составляющем 250 мкл. Длины волн возбуждения/испускания составляли 320/410 нм. Аналитические реакции инициировали посредством добавления глутаминилциклазы. Активность QC определяли из стандартной кривой нафтиламина в аналитических условиях. Одна единица определена как количество QC, катализирующей образование 1 мкмоль pGlu-NA из H-Gln-NA в минуту в описанных условиях.

Во втором флуорометрическом анализе активность QC определяли с применением H-Gln-AMC в качестве субстрата. Реакции проводили при 30°C с использованием ридера для микропланшетов NO-VOStar (BMG labtechnologies). Образцы состояли из различных концентраций флуорогенного субстрата, 0,1 Ед. пироглутамиламинопептидазы (Qiagen) в 0,05М Трис/НСl, рН 8,0, содержащем 5 мМ EDTA, и соответствующим образом разбавленной аликвоты QC в конечном объеме, составляющем 250 мкл. Длины волн возбуждения/испускания составляли 380/460 нм. Аналитические реакции инициировали посредством добавления глутаминилциклазы. Активность QC определяли из стандартной кривой 7-амино-4-метилкумарина в аналитических условиях. Кинетические данные оценивали с применением программного обеспечения GraFit.

Спектрофотометрический анализ QC.

Этот новый анализ применяли для определения кинетических параметров для большинства субстратов QC. Активность QC анализировали спектрофотометрически с применением непрерывного способа, который был получен посредством адаптации предыдущего прерывающегося анализа (Bateman, R. C.J. 1989 J. Neurosci Methods 30, 23-28), с использованием глутаматдегидрогеназы в качестве вспомогательного фермента. Образцы состояли из соответствующего субстрата QC, 0,3 мМ NADH, 14 мМ кетоглутаровой кислоты и 30 Ед/мл глутаматдегидрогеназы в конечном объеме, составляющем 250 мкл. Реакции начинали посредством добавления QC и контролировали снижение поглощения при 340 нм в течение 8-15 мин.

Оценку исходных скоростей и определение ферментативной активности осуществляли с помощью стандартной кривой аммония в аналитических условиях. Все образцы измеряли при 30°C с применением ридера для микропланшетов либо SPECTRAFluor Plus, либо Sunrise (оба от TECAN). Кинетические данные оценивали с применением программного обеспечения GraFit.

Анализ ингибитора.

Для испытания ингибитора образец композиции был таким же, как описано выше, кроме добавления предполагаемого ингибирующего соединения. Для быстрого испытания ингибирования QC образцы содержали 4 мМ соответствующего ингибитора и субстрат в концентрации 1 К_М. Для подробных исследований ингибирования и определения значений К_і сперва исследовали влияние ингибитора на вспомогательные ферменты. В каждом случае не было выявлено влияния на какой-либо фермент, таким образом осуществлялось надежное определение ингибирования QC. Константу ингибирования оценивали посредством подбора набора кривых прогресса к общему уравнению для конкурентного ингибирования с применением программного обеспечения GraFit. Анализ ингибитора проводили при двух различных уровнях рН, рН 6,0 и рН 8,0. Соответствующее значение рН в аналитическом растворе регулировали с применением общепринятых способов.

Фармакокинетические параметры

Способы.

Трем мышам (штамм CD-1) вводили перорально 30 мг/кг каждого испытываемого соединения, растворенного в 0,8% метилцеллюлозе. Образцы плазмы крови и головного мозга собирали в моменты времени 10 мин, 0,5, 1, 2, 4 и 8 ч после введения испытываемого соединения.

Сбор образцов крови.

Мышей подвергали анестезии изофлураном. Примерно 200 мкл каждого образца крови собирали в пробирки K2EDTA посредством пункции сердца для осуществления полного обескровливания. Образцы крови помещали на лед и центрифугировали при 2000 г в течение 5 мин с получением образца плазмы крови в пределах 15 мин.

Сбор CSF: животных подвергали эвтаназии посредством ингаляции чистым CO₂. Срединный разрез осуществляли на шее. Мышцу под кожей разрезали для обнажения мостомозжечковой цистерны. В мостомозжечковую цистерну проникали острым концом капиллярной трубки и собирали CSF посредством капиллярного притяжения.

Сбор образцов головного мозга.

После сбора CSF посредством пункции сердца перед сбором образцов головного мозга проводили перфузию 7× общим объемом крови мыши (примерно 15 мл) с помощью охлажденного до температуры льда PBS (pH 7,4). Срединный разрез осуществляли на коже головы животного. Головной мозг удаляли и ополаскивали холодным солевым раствором. Головной мозг помещали в пробирку с завинчивающейся пробкой и взвешивали. Образцы головного мозга гомогенизировали в течение 2 мин 3 объемами (об./вес.) PBS (pH 7,4), а затем анализировали с помощью LC-MS/MS. Концентрацию в головном мозге корректировали с помощью фактора разбавления, составляющего 4, следующим образом:

концентрация в головном мозге = концентрация в гомогенате головного мозга × 4, предполагая, что 1 г влажной ткани головного мозга соответствует 1 мл.

Образцы плазмы крови, головного мозга и CSF хранили при примерно -80°C до проведения анализа.

Получение образца.

Для образцов плазмы крови: аликвоту образца, составляющую 20 мкл, добавляли с 200 мкл внутреннего стандарта (диклофенак, 200 нг/мл) в ACN, смесь перемешивали вихревым способом в течение 2 мин и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 5 мин. Вводили 1 мкл надосадочной жидкости для анализа с помощью LC-MS/MS.

Для разбавленных образцов плазмы крови: аликвоту образца, составляющую 4 мкл, добавляли с 16 мкл холостых образцов плазмы крови, тщательно перемешивали, добавляли с 200 мкл внутреннего стандарта (диклофенак, 200 нг/мл) в ACN.

Для образцов головного мозга: ткань головного мозга гомогенизировали в течение 2 мин 3 объемами (об./вес.) PBS. Аликвоту образца, составляющую 20 мкл, добавляли с 200 мкл внутреннего стандарта (диклофенак, 200 нг/мл) в ACN, смесь перемешивали вихревым способом в течение 2 мин и центрифугировали при 12000 об/мин в течение 5 мин. Вводили 1 мкл надосадочной жидкости для анализа с помощью LC-MS/MS.

Для образцов CSF: образец CSF добавляли с соответствующим 20-кратным объемом внутреннего стандарта (диклофенак, 200 нг/мл) в ACN, смесь перемешивали вихревым способом в течение 2 мин. Вводили 3 мкл надосадочной жидкости для анализа с помощью LC-MS/MS.

Значения T_{max}, T_{1/2}, AUC и logBB рассчитывали с применением общепринятых способов.

Результаты.

Пример	K _i hQC, pH 6,0 [нМ]	K _i hQPCTL, pH 6,0 [нМ]
1	170	33,4
2	20,8	6,9
4	8,6	2,5
5	3,3	0,86
7	2,4	1,1
9	2,4	0,2
11	3,8	1,3
13	2,3	2,0
15	3,6	0,3

Пример соединений 4, 5, 7, 9, 11, 13 и 15 продемонстрировал хорошее поведение относительно проникновения через гематоэнцефалический барьер и AUC-значения в головном мозге, что способствует их применению в лечении нейродегенеративных заболеваний.

Аналитические методы.

Аналитическая HPLC.

Способ [A]: аналитическая HPLC-система состояла из Agilent MSD 1100, в котором используется аналитическая колонка Waters SunFire RP 18 (2,5 мкм) (длина: 50 мм, диаметр: 2,1 мм), и детектора на диодной матрице (DAD) с $\lambda = 254$ нм в качестве приведенной длины волны. Соединения анализировали с применением градиента при скорости потока, составляющей 0,6 мл/мин; при этом элюент (А) представлял собой ацетонитрил, элюент (В) представлял собой воду и элюент (С) представлял собой 2% муравьиной кислоты в ацетонитриле, с использованием следующего градиента:

Время, мин.	% растворителя В	% растворителя С
0	90	5
2,5	10	5
4	10	5
4,5	90	5
6	90	5

Значения чистоты всех приведенных соединений определяли по доле в процентах площади пика при 214 нм.

Способ [B]: аналитическая HPLC-система состояла из Agilent MSD 1100, в котором используется аналитическая колонка Waters SYMETRY RP 18 (3,5 мкм) (длина: 75 мм, диаметр: 4,6 мм), и детектора на диодной матрице (DAD) с $\lambda = 254$ нм в качестве приведенной длины волны. Соединения анализировали с применением градиента при скорости потока, составляющей 1,0 мл/мин; при этом элюент (А) представлял собой ацетонитрил, элюент (В) представлял собой водный раствор 0,01М ацетата аммония.

Время, мин.	% растворителя А	% растворителя В
0	10	90
2	10	90
6	90	10
18	90	10
19	10	90
20	10	90

Хиральная HPLC.

Аналитическая хиральная HPLC-система состояла из Agilent MSD 1100, в котором используется аналитическая колонка Waters Chiracel OX-H (5 мкм) (длина: 250 мм, диаметр: 4,6 мм), и детектора на диодной матрице (DAD) с $\lambda = 254$ нм в качестве приведенной длины волны. Соединения анализировали с применением изократической смеси 0,1% DEA в гексане и этаноле (70/30) при скорости потока, составляющей 1,0 мл/мин.

Масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия.

Масс-спектры ESI получали с помощью спектрометра SCIEX API 365 (Perkin Elmer) с применением режима положительной ионизации.

¹H ЯМР-спектры (500 МГц) регистрировали с помощью BRUKER AC 500. Растворитель представлял собой DMSO-d₆, если не указано иное. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (ppm) в сторону слабого поля от сигнала тетраметилсилана. Паттерны расщепления обозначены следующим образом: s (синглет), d (дублет), dd (дублет дублетов), t (триплет), m (мультиплет) и br (широкий сигнал).

Масс-спектрометрия, ЯМР-спектроскопия

Масс-спектры ESI получали с помощью спектрометра SCIEX API 365 (Perkin Elmer) с применением режима положительной ионизации.

¹H ЯМР-спектры (500 МГц) регистрировали с помощью BRUKER AC 500. Растворитель представлял собой DMSO-d₆, если не указано иное. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (ppm) в сторону слабого поля от сигнала тетраметилсилана. Паттерны расщепления обозначены следующим образом: s (синглет), d (дублет), dd (дублет дублетов), t (триплет), m (мультиплет) и br (широкий сигнал).

Масс-спектрометрия MALDI-TOF.

Масс-спектрометрию с матрично-активированной лазерной десорбцией/ионизацией осуществляли с применением системы Hewlett-Packard G2025 LD-TOF с линейным времяпролетным анализатором. Прибор был оснащен азотным лазером 337 нм, источником потенциального ускорения (5 кВ) и пролетной трубкой 1,0 м. Операцию детектора осуществляли в режиме положительных ионов и сигналы регистрировали и фильтровали с применением осциллографа с цифровым запоминающим устройством LeCroy 9350M, присоединенного к персональному компьютеру. Образцы (5 мкл) смешивали с равными объемами

ми матричного раствора. Для матрицы использовали раствор ДНАР/ДАНС, полученный растворением 30 мг 2',6'-дигидроксиацетофенона (Aldrich) и 44 мг гидроцитрата диаммония (Fluka) в 1 мл ацетонитрила/0,1% TFA в воде (1/1, об./об.). Небольшой объем (1 мкл) смеси из матрицы и анализируемого вещества переносили на наконечник зонда и немедленно выпаривали в вакуумной камере (устройство для пробоподготовки образцов Hewlett-Packard G2024A) для обеспечения быстрой и однородной кристаллизации образца.

Для долговременного тестирования Glu¹-циклизации полученные из Aβ пептиды инкубировали в 100 мкл 0,1М натрий-ацетатного буфера, pH 5,2 или 0,1М бис-Трис-буфера, pH 6,5, при 30°C. Пептиды применяли в концентрациях 0,5 мМ [A (3-11)a] или 0,15 мМ [A (3-21)a], и 0,2 Ед. QC добавляли все 24 ч. В случае A (3-21)a анализы включали 1% DMSO. В разные моменты времени образцы удаляли из трубки для анализа, пептиды экстрагировали с применением ZipTips (Millipore) в соответствии с рекомендациями производителя, смешивали с матричным раствором (1:1 об./об.) и последовательно регистрировали масс-спектры. Отрицательные контроли либо не содержали QC, либо содержали термоинактивированный фермент. Для исследований ингибитора композиция образца являлась такой же, как описано выше, кроме добавления ингибирующего соединения (5 мМ или 2 мМ тестируемого соединения по настоящему изобретению).

Соединения и комбинации по настоящему изобретению могут обладать преимуществом в том, что они являются, например, более эффективными, более селективными, характеризуются меньшим количеством побочных эффектов, имеют лучший состав и свойства стабильности, характеризуются лучшими фармакокинетическими свойствами, являются более биодоступными, способны преодолевать гематоэнцефалический барьер и являются более эффективными в головном мозге млекопитающих, являются более совместимыми или эффективными в комбинации с другими лекарственными средствами или легче синтезируются по сравнению с другими соединениями из предыдущего уровня техники.

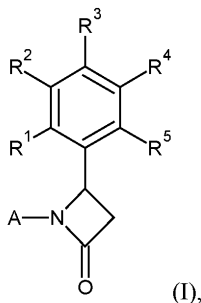
По всему описанию и нижеследующей формуле изобретения, если в контексте не требуется иное, слово "содержать" и варианты, такие как "содержит" и "содержащий", будут пониматься как предполагающие включение указанных целого числа, стадии, группы целых чисел или групп стадий, но не исключение любого другого целого числа, стадии, группы целых чисел или групп стадий.

Все патенты и заявки на патент, упомянутые в описании настоящего изобретения, включены в данный документ в их полном объеме посредством ссылки.

Настоящее изобретение охватывает все комбинации предпочтительных и более предпочтительных групп и варианты осуществления групп, упомянутых выше.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, или его таутомер, или стереоизомер, где

A представляет собой гетероарил, выбранный из 1Н-бензимидазол-5-ила или 1Н-бензимидазол-6-ила и имидазо[1,2-а]пиридин-7-ила;

R¹ представляет собой водород, C₁₋₁₂алкил или галоген;

R² представляет собой водород, C₁₋₁₂алкил или галоген;

R³ представляет собой водород, C₁₋₁₂алкил или C₁₋₁₂алкокси;

R⁴ представляет собой водород или C₁₋₁₂алкил;

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₁₂алкил или галоген;

и где вышеуказанные C₁₋₁₂алкильные или C₁₋₁₂алкоксигруппы необязательно замещены одним или более галогенами.

2. Соединение формулы (I) по п.1, где

R¹ представляет собой водород или галоген;

R² представляет собой водород или галоген;

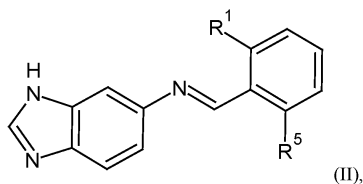
R³ представляет собой водород или C₁₋₁₂алкокси;

R⁴ представляет собой водород;

R⁵ представляет собой водород или галоген;

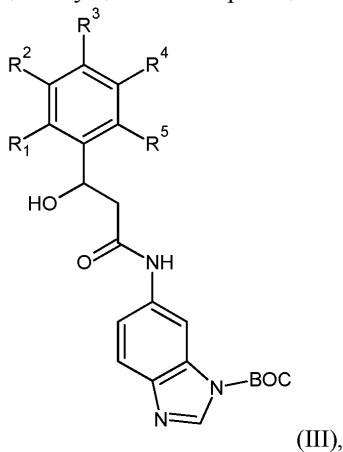
и где вышеуказанная C₁₋₁₂алкоксигруппа необязательно замещена одним или более галогенами.

3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, где А представляет собой 1Н-бензоимидазол-5-ил.
4. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, где R¹ представляет собой водород.
5. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, где R¹ представляет собой фтор.
6. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, где R² представляет собой водород.
7. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-5, где R² представляет собой фтор.
8. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, где R³ представляет собой -O-C₁₋₄ алкил, необязательно замещенный одним или более фтором.
9. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, где R³ представляет собой метокси, дифторпропокси или дифторбутокси.
10. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, где R³ представляет собой 2,2-дифторпропокси или 3,3-дифторпропокси.
11. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов, где R⁵ представляет собой водород.
12. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-10, где R⁵ представляет собой фтор.
13. Соединение формулы (I) по любому из предыдущих пунктов или его фармацевтически приемлемая соль, или таутомер, или стереоизомер, где соединение формулы (I) представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из
 - 1) 1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-фенилазетидин-2-она;
 - 2) (R)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-фенилазетидин-2-она;
 - 3) (S)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-6-ил)-4-фенилазетидин-2-она;
 - 4) 1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)-4-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)азетидин-2-она;
 - 5) (R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 6) (S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 7) (R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 8) (S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 9) (R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 10) (S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 11) (R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 12) (S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 13) (R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 14) (S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 15) (R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 16) (S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)азетидин-2-она;
 - 17) (R)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-4-фенилазетидин-2-она;
 - 18) (S)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)-4-фенилазетидин-2-она;
 - 19) 4-(2,6-дифтор-4-метоксифенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 20) (R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 21) (S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 22) (R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 23) (S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 24) (R)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 25) (S)-4-(4-(3,3-дифторпропокси)-2,6-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 26) (R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 27) (S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2-фторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она;
 - 28) (R)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она и
 - 29) (S)-4-(4-(2,2-дифторпропокси)-2,3-дифторфенил)-1-(Н-имидазо[1,2-а]пиридин-7-ил)азетидин-2-она.
14. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-13, в комбинации с одним или более терапевтически приемлемыми разбавителями или носителями.
15. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-13, в котором R², R³, R⁴ означают водород и А представляет собой 1Н-бензимидазол-5-ил, включающий осуществление реакции соединения формулы (II)



где R^1 и R^5 являются такими, как определены в п.1 для соединений формулы (I), с бромуксусной кислотой в присутствии цинковой пыли и средства для введения защитной группы триметилсилилхлорида.

16. Способ получения соединения формулы (I) по любому из пп.1-13, в котором А представляет собой 1Н-бензимидазол-5-ил, включающий осуществление реакции соединения формулы (III)



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 являются такими, как определены в п.1 для соединения формулы (I), с диэтил-азодикарбонатом в присутствии трифенилфосфина и растворителя тетрагидрофурана, и стадию удаления защитной группы.

