

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039381**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.20

(51) Int. Cl. **C07D 237/26 (2006.01)**

(21) Номер заявки
201691290

(22) Дата подачи заявки
2014.12.19

(54) БЕНЗОДИАЗЕПИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОГНИТИВНОГО НАРУШЕНИЯ

(31) 61/919,390; 61/919,394; 62/075,743

(56) WO-A1-2012068149

(32) 2013.12.20; 2013.12.20; 2014.11.05

US-A-5500438

(33) US

US-A-5552409

(43) 2016.11.30

(86) PCT/US2014/071644

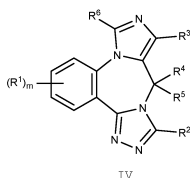
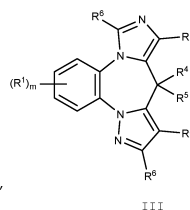
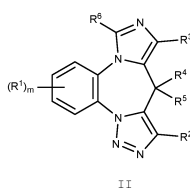
(87) WO 2015/095783 2015.06.25

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЙДЖИНБАЙО, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Меконнен Белью, Батера Джон А.,
Хуан Цзяньсин (US)**

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

(57) Изобретение относится к бензодиазепиновым производным формул II, III и IV, фармацевтическим композициям, включающим терапевтически эффективные количества этих бензодиазепиновых производных, и способам применения этих производных или композиций в лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС).

**B1****039381****039381****B1**

Родственные заявки

По этой заявке испрашивается приоритет временных заявок на патенты США 61/919390, поданной 20 декабря 2013, 61/919394, поданной 20 декабря 2013, и 62/075743, поданной 5 ноября 2014. Каждая из предшествующих заявок полностью включена в настоящее описание ссылкой.

Изобретение было осуществлено при поддержке правительственного Гранта № U01 AG041140, выданного Правительством США Национальному Институту Здоровья (НИН) и, в частности, его подразделению Национальному Институту Старения (НИА). Правительство США имеет права на это изобретение.

Область изобретения

Изобретение относится к соединениям, композициям и способам для лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС) у пациента, нуждающегося в лечении или имеющего риск развития указанного когнитивного нарушения.

Уровень техники

Когнитивные способности могут снижаться как нормальное последствие старения или в результате расстройства центральной нервной системы.

Например, значительная популяция пожилых людей испытывает снижение когнитивных способностей, превышающей типичное при нормальном старении. Такая возрастная потеря когнитивной функции характеризуется клинически прогрессивной потерей памяти, познания, рассуждения и суждения. Среди связанных с такой возрастной потерей когнитивных функций могут быть названы умеренное когнитивное нарушение (MCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD) или подобные клинические группы. Согласно некоторым оценкам, в одних только США насчитывается более 16 млн человек с AAMI (Barker et al., 1995), и MCI, по оценке, поражает 5,5-7 млн в США по возрасту 65 (Plassman et al., 2008).

Когнитивное нарушение также связано с другими нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), такими как деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство (в частности, мания), боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с терапией рака, олигофрения, болезнь Паркинсона (PD), нарушения аутистического спектра, синдром хрупкой X хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость.

Поэтому существует потребность в эффективном лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), и улучшении когнитивной функции у пациентов, у которых диагностированы, например, возрастное когнитивное нарушение, MCI, вызывающее нарушение памяти MCI, AAMI, ARCD, деменция, AD, продромальная AD, PTSD, шизофрения или биполярное расстройство (в частности, мания), боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с терапией рака, олигофрения, болезнь Паркинсона (PD), нарушения аутистического спектра, синдром хрупкой X хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость и подобные нарушения центральной нервной системы (ЦНС) с ухудшением когнитивной функции, или для которых существует риск их развития.

Рецепторы ГАМК_A (ГАМК_A R) являются пентамерными конструкциями, составленными из ряда различных субъединиц ($\alpha 1-6$, $\beta 1-3$, $\gamma 1-3$, δ , ϵ , π , θ), которые образуют Cl-проницаемый канал, который запирается нейромедиатором γ -аминомасляной кислотой (ГАМК). Различные

фармакологические эффекты, включая тревожные расстройства, эпилепсию, бессонницу, преданестезирующий седативный эффект и расслабление мышц, опосредуются различными подтипами ГАМК_A.

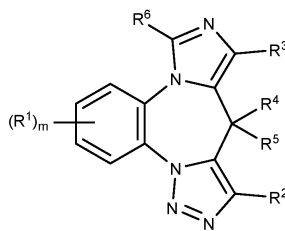
Различные исследования продемонстрировали, что сниженная передача сигналов ГАМК связана с различными расстройствами центральной нервной системы с когнитивным нарушением. В частности, $\alpha 5$ -содержащие ГАМК_A R, которые относительно редки в мозге млекопитающих, играют роль в изменении изучения и памяти. Предыдущие исследования

демонстрировали уменьшение гиппокампальной экспрессии $\alpha 5$ субъединицы рецептора ГАМК_A у крыс с возрастным снижением когнитивной функции [см. международную патентную публикацию WO 2007/019312). Такие результаты дают основание предполагать, что повышающая регуляция функции $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R может быть эффективной в лечении когнитивного нарушения, связанного с указанными расстройствами центральной нервной системы.

Таким образом, существует потребность в положительных аллостерических модуляторах $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, которые могут быть использованы в терапевтических препаратах для лечения когнитивного нарушения, связанного с указанными расстройствами центральной нервной системы.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение отвечает вышеупомянутой потребности в виде соединения формулы II



II

или его фармацевтически приемлемой соли, диастереоизомера, энантиомера, Е-изомера или Z-изомера, или их комбинации, в которой

m является целым числом, выбранным из 0-1;

R¹ отсутствует или выбран из галогена, (C₁-C₁₂)-алифатического радикала-, -O-(C₁-C₁₂)-алифатического радикала, -OCF₃ или -CF₃;

R² выбран из галогена, -R, -C(O)OR, C(O)R, -(CH₂)₁-₃-OR, -(CH₂)₁-₃R, -(CH₂)₁-₃N(R)₂ или C(O)N(R)₂;

R³ выбран из галогена, -R, -C(O)OR, -CN, -C(O)R, -C(O)NH₂, -(CH₂)₁-₃-OR или -SO₂R;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

каждый R независимо выбран из

H-,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала-,

(C₆-C₁₀)арила,

(C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

3-10-членного гетероциклила или

5-10-членного гетероарила; и

где указанный гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O, и указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

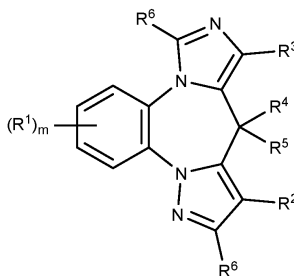
где в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или если две группы R присоединены к одному атому, две группы R вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать а 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-1 гетероатома, независимо выбранных из N или O, где указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R'

где в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', -CN или -CF₃;

где в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арила или (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала.

Некоторые варианты осуществления этой заявки относятся к соединению формулы III



III

или к его фармацевтически приемлемой соли, диастереоизомеру, энантиомеру, Е-изомеру или Z-изомеру или их комбинации, в которой

m представляет собой целое число, выбранное из 0-1;

R¹ выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала и -OCF₃;

R² является -(CH₂)₁-₃R или -C(O)OR;

R³ является -C(O)OR;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

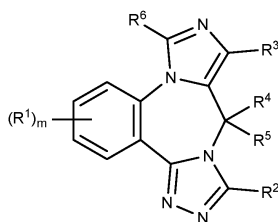
каждый R независимо выбран из

H-,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала или

(C₆-C₁₀)арила.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы IV



IV

или к его фармацевтически приемлемой соли, диастереоизомеру, энантиомеру, Е-изомеру или Z-изомеру, или их комбинации, в которой

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

R^1 выбран из галогена, (C_1-C_{12}) алифатического радикала-, $-O-(C_1-C_{12})$ алифатического радикала или $-OCF_3$;

R^2 выбран из галогена, $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, где R^2 независимо замещен 0-5 R^1 ;

R^3 выбран из галогена, $-R$, $-OR$, $-CN$, $-(CH_2)_{1-3}R$, $-(CH_2)_{1-3}OR$, $C(O)OR$, $C(O)R$ или $C(O)NH_2$;

R^4 , R^5 и R^6 являются H;

каждый R^8 независимо является $-(C_1-C_6)$ алкилом, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкилом, (C_6-C_{10}) арилом или 5-10-членным гетероарилом, где указанный (C_6-C_{10}) арил необязательно конденсирован с (C_6-C_{10}) арилом и где каждый R^8 независимо замещен 0-5 R^1 ;

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-1;

каждый R независимо выбран из

H-,

(C_1-C_{12}) алифатического радикала,

(C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_{12}) алифатического радикала,

3-10-членного гетероцикла или

5-10-членного гетероарила;

где указанный гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

где указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

где каждый R независимо замещен 0-5 R^1 ;

где каждый R^1 независимо выбран из галогена, $-R''$, $-OR''$, $-CF_3$ или $-OCF_3$;

где каждый R'' независимо выбран из H-, $-(C_1-C_6)$ алкила или (C_6-C_{10}) арила.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, полезным при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), включающим соединение формул II, III или IV или его фармацевтически приемлемую соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинацию, в терапевтически эффективном количестве; и приемлемый носитель, адъювант или основу.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы II представляют собой положительные аллостерические модуляторы ГАМК_A $\alpha 5$ рецептора. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III представляют собой положительные аллостерические модуляторы ГАМК_A $\alpha 5$ рецептора. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV представляют собой положительные аллостерические модуляторы ГАМК_A $\alpha 5$ рецептора. Соединения формулы II, III или IV могут использоваться для лечения состояний, описанных здесь, например, посредством активности положительных аллостерических модуляторов ГАМК_A $\alpha 5$ рецептора.

В другом аспекте изобретение относится к способу лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройством центральной нервной системы, у пациента, нуждающегося в лечении, включающего стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, диастереоизомера, энантиомера, Е-изомера или Z-изомера, или их комбинации. В некоторых вариантах осуществления расстройство центральной нервной системы является

- (1) возрастным когнитивным нарушением;
- (2) умеренным когнитивным нарушением (MCI) или амнестическим умеренным когнитивным нарушением (AMCI);
- (3) деменцией или болезнью Альцгеймера;
- (4) шизофренией или биполярным расстройством;
- (5) боковым амиотрофическим склерозом (ALS);
- (6) посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD);
- (7) расстройством нервной системы, связанным с терапией рака;
- (8) умственной отсталостью;
- (9) болезнью Паркинсона (PD);

- (10) аутизмом;
- (11) компульсивным поведением или
- (12) наркотической зависимостью.

Подробное описание фигур

Фиг. 1 является графиком, изображающим эффекты введения метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на сохранение пространственной памяти десяти крыс с возрастными изменениями (AI) в тесте радиального восьмирукавого лабиринта (RAM). Черные столбцы относятся к крысам, обработанным одним только носителем; незакрашенные столбцы обращаются к крысам, обработанным метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом в различных дозах; заштрихованный столбец относится к крысам, обработанным комбинацией TB21007 и метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата.

Фиг. 2 является графиком, показывающим эффект метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата (введенного внутривенно) на связывание Ro154513 в гиппокампе и мозжечке. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат блокировал связывание Ro154513 в гиппокампе, но не оказывал влияние на связывание Ro15413 в мозжечке.

Фиг. 3 является графиком, показывающим дозозависимое заполнение рецептора ГАМК_A α5 метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом, введенным внутривенно, причем заполнение рецептора определяли либо по отношению между экспозицией гиппокампа (область высокой плотности рецепторов ГАМК_A α5) действию RO 15-4513 и экспозицией мозжечка (область с низкой плотностью рецепторов ГАМК_A α5) действию RO 15-4513, либо с использованием ГАМК_A α5 селективного соединения L-655708 (10 мг/кг, внутривенно) для определения полного заполнения.

Фиг. 4 является графиком, показывающим отношения экспозиция-заполнение для метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата в гиппокампе. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат занимает приблизительно 32% ГАМК_A α5 рецепторов при экспозициях, которые являются поведенчески активными у крыс с возрастными нарушениями.

Фиг. 5 являются графиком, изображающим эффект этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилата на сохранение пространственной памяти десяти крыс с возрастными изменениями (AI) в тесте радиального восьмирукавого лабиринта (RAM). Фиг. 5 показывает эффект этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилата на сохранение пространственной памяти десяти крыс с возрастными изменениями (AI) в тесте RAM, где носитель в качестве контроля был проверен 3 раза, и различные дозы этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилата были проверены дважды; на фиг. 5, черные столбцы относятся к крысам, обработанным одним только носителем, и незакрашенные столбцы относятся к крысам, обработанным этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилатом в различных дозах.

Фиг. 6 является графиком, показывающим эффект этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилата (введенного внутривенно) на связывание Ro154513 в гиппокампе и мозжечке. Этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилат блокировал связывание Ro154513 в гиппокампе, но не оказывал влияние на связывание Ro15413 в мозжечке.

Фиг. 7 является графиком, показывающим дозозависимое заполнение рецептора ГАМК_A α5 этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилатом, введенным внутривенно, вычисленное по отношению между экспозицией гиппокампа (область высокой плотности рецептора ГАМК_A α5) к RO 15-4513 и экспозицией мозжечка (область с низкой плотностью рецептора ГАМК_A α5) к RO 15-4513 для определения полного заполнения.

Фиг. 8 (А)-(С) является графиками, показывающими эффект 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-она, по сравнению с носителем диметилсульфоксидом (ДМСО), у крыс с возрастными нарушениями с использованием поведенческой задачи в водном лабиринте Морриса. Фиг. 8(А) показывает время ожидания спасения (т.е. среднее время у крыс в секундах, затраченное на обнаружение скрытой платформы в водном бассейне) во время обучения у крыс, принимавших 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, и крыс, получавших носитель ДМСО; фиг. 8(В) показывает количество времени, проведенное в целевом кольце и противоположном кольце крысами, получавшими 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, и крысами, получавшими носитель ДМСО; фиг. 8(С) показывает число пересечений в целевом кольце и противоположном кольце крысами, получавшими 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5Н)-он, и крысами, получавшими носитель ДМСО.

Подробное описание изобретения

Определения

Если не указано иное, научно-технические термины, использованные в этой заявке, должны иметь значения, обычно понимаемые специалистом. Обычно номенклатура и методы, используемые в связи с химией, клеточной культурой и культурой тканей, молекулярной биологией, биологией клеток и биоло-

гией рака, нейробиологией, нейрохимией, вирусологией, иммунологией, микробиологией, фармакологией, генетикой и химией белков и нуклеиновых кислот, описанные здесь, являются известными и обычно используемыми в данной области техники.

Методы и технологии согласно настоящему изобретению обычно осуществляют, если не указано иное, согласно стандартным способам, известным в данной области техники и как описано в различных общих и более специализированных ссылках, цитируемых и обсуждаемых по всему описанию. См., например, "Principles of Neural Science," McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics," Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "Molecular Cell Biology, 4th ed.," W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., "Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.," W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); и Gilbert et al., "Developmental Biology, 6th ed.," Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Химические термины, используемые здесь, используются согласно стандартному использованию в данной области техники, как иллюстрируется "The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms," Parker S., Ed., McGraw-Hill, Сан-Франциско, Калифорния (1985).

Все публикации, патенты и опубликованные заявки на патент, упомянутые в этой заявке, специфично включены в настоящее описание посредством ссылок. В случае конфликта предпочтение отдается настоящему описанию, включая его частные определения.

По всему описанию слово "включает", или такие вариации как "включает" или "включающий", подразумевает включение установленного целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов), но не исключение любого другого целого числа (или компонентов) или группы целых чисел (или компонентов).

Формы единственного числа включают также формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное.

Термин "включая" используется для значения "включая, но не ограничиваясь". "Включая" и "включая, но не ограничиваясь", используются взаимозаменяемо.

Термин "агент" используется здесь для обозначения химического соединения (такого как органическое или неорганическое соединение (включая, в качестве такового, соединение согласно настоящему изобретению), смесь химических соединений), биологическая макромолекула (такая как нуклеиновая кислота, антитело, включая его части, а также гуманизированные, химерные и человеческие антитела и моноклональные антитела, белок или его часть, например, пептид, липид, углевод) или экстракта, полученного из биологических материалов, таких как бактерии, растения, грибы или животные клетки или ткани (в частности, млекопитающих). Агенты включают, например, агенты, которые известны в отношении их структуры, и те, которые не известны в отношении их структуры. Агонистическая активность в отношении рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A таких агентов может сделать их подходящими для использования в качестве "терапевтических агентов" в способах и композициях по изобретению.

"Пациент", "лицо" или "человек" используются взаимозаменяемо и относятся к человеку или к животному. Эти термины включают млекопитающих, таких как человек, приматы, домашний скот (включая крупный рогатый скот, свиней и т.д.), домашних животных (например, псовых, кошачих и т.д.) и грызунов (например, мышей и крыс).

"Когнитивная функция" или "когнитивный статус" относятся к любому интеллектуальному мозговому процессу высшего порядка или мозговому статусу, соответственно, участвующему в изучении и/или памяти, включая, но не ограничиваясь ими, внимание, сбор информации, обработку информации, оперативную память, кратковременную память, долговременную память, антероградную память, ретроградную память, извлечение памяти, дифференцировочное обучение, принятие решений, ингибирующий контроль реакции, сдвиг внимания, отсроченное подкрепление изучения, переделку навыка, интеграцию по времени добровольного поведения, выражение интереса к среде и самопомощи, скорость обработки, рассуждение и решение задач и социальное познание.

У человека когнитивная функция может быть измерена, например и без ограничения, оценкой изменения по шкале общего клинического впечатления (шкала CIBIC-plus); мини-оценкой психического состояния (MMSE); с использованием нейропсихиатрического опросника (NPI); клинической шкалой оценки деменции (CDR); Кембриджской автоматизированной батареей нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрической шкалой клинической оценки Sandoz (SCAG), тестом Бушке на селективное запоминание (Buschke & Fuld, 1974); дополнительным критерием ассоциаций вербальных пар; дополнительным критерием логической памяти; дополнительным критерием визуальной репродукции пересмотренной шкалы памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); тестом визуальной ретенции Бентона или задачей на явный принудительный выбор с 3 альтернативами или консенсусный нейропсихологический тест с батареей MATRICS. См. Folstein et al., J Psychiatric Res 12: 189-98, (1975); Robbins et al., Dementia 5: 266-81, (1994); Rey, L'examen clinique en psychologie, (1964); Kluger et al., J Geriatr Psychiatry Neurol 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994. См. также Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbrecht, D., Green, M.F., Laughren, T., and Marder, S.R. (2011), The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later? Schizophr. Bull. 37, 1209-1217.

В системах модели животных когнитивная функция может быть измерена различными стандарт-

ными способами, известными в данной области техники, включая использование водного лабиринта Морриса (MWM), кольцевого лабиринта Барнеса, поднятого радиального восьмирукавного лабиринта, Т лабиринта или любых других лабиринтов, в которых животные используют пространственную информацию. Когнитивная функция может быть оценена переделкой навыка, экстрамерного сдвига, условного дифференцировочного обучения и оценкой ожидания вознаграждения. Другие тесты, известные в данной области техники, могут также использоваться для оценки когнитивной функции, такие как задачи распознавания новых объектов и узнавания аромата.

Когнитивная функция может также быть измерена с помощью методов отображения, таких как эмиссионная позитронная томография (PET), функциональная магнитно-резонансная томография (fMRI), однофотонная компьютерная эмиссионная томография (SPECT) или любой другой метод отображения, позволяющий измерять функцию мозга. У животных когнитивная функция может также быть измерена электрофизиологическими методами.

"Промотирование" когнитивной функции относится к воздействию на сниженную когнитивную функцию таким образом, чтобы она более близко напоминала функцию нормального пациента без нарушений. Когнитивная функция может быть промотирована в любой детектируемой степени, но у человека предпочтительно промотирована в достаточной степени, чтобы позволить пациенту с нарушениями выполнять ежедневные действия, необходимые для нормальной жизни, на уровне мастерства, максимально близком к нормальному пациенту без нарушений или нормальному пациенту без нарушений соответствующего возраста.

В некоторых случаях "промотирование" когнитивной функции у пациента с возрастным когнитивным нарушением относится к воздействию на сниженную когнитивную функцию так, чтобы она более близко напоминала функцию у нормального пациента без нарушений соответствующего возраста или функцию молодого совершеннолетнего пациента. Когнитивная функция этого пациента может быть промотирована в любой детектируемой степени, но у человека предпочтительно промотирована в достаточной степени, чтобы позволить пациенту с нарушениями выполнять ежедневные действия, необходимые для нормальной жизни, на уровне мастерства, максимально близком к нормальному пациенту без нарушений или молодому совершеннолетнему пациенту, или нормальному пациенту без нарушений соответствующего возраста.

"Сохранение" когнитивной функции относится к воздействию на нормальную или ухудшенную когнитивную функцию таким образом, чтобы она не снижалась или не падала ниже наблюдаемого у пациента относительно первой презентации или диагноза, или к задержке такого снижения.

"Улучшение" когнитивной функции включает промотирование когнитивной функции и/или сохранение когнитивной функции у пациента.

"Когнитивное нарушение" относится к когнитивной функции у пациентов, которая не так сильна, как ожидается у нормального пациента без нарушений. В некоторых случаях когнитивная функция снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или больше по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой у нормального пациента без нарушений. В некоторых случаях "когнитивное нарушение" у пациентов с возрастным когнитивным нарушением относится к когнитивной функции у пациентов, которая не так сильна, как ожидается у нормального пациента без нарушений соответствующего возраста или у молодого совершеннолетнего пациента (т.е., пациентов со средней оценкой для данного возраста в когнитивном тесте).

"Возрастное когнитивное нарушение" относится к ухудшению когнитивной функции у пациентов в возрасте, при котором их когнитивная функция не так сильна, как ожидается у нормального пациента без нарушений соответствующего возраста или как ожидается у молодых совершеннолетних пациентов. В некоторых случаях когнитивная функция снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30% или больше по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой у нормального пациента соответствующего возраста. В некоторых случаях когнитивная функция находится на том же уровне, как ожидается у нормального пациента соответствующего возраста, но снижена приблизительно на 5%, приблизительно на 10%, приблизительно на 30%, приблизительно на 50% или более по сравнению с когнитивной функцией, ожидаемой у молодого совершеннолетнего пациента. Возрастное снижение когнитивной функции может быть связано с умеренным когнитивным нарушением (MCI) (включая вызывающее нарушение памяти MCI и не вызывающее нарушение памяти MCI), возрастным ухудшением памяти (AAMI) и возрастным снижением когнитивных способностей (ARCD).

"Когнитивное нарушение", ассоциированное с AD или связанное с AD, или при AD относится к когнитивной функции у пациентов, которая не так сильна, как ожидается у пациентов, у которых AD не была диагностирована с помощью обычных методик и стандартов.

"Умеренное когнитивное нарушение", или "MCI", относится к состоянию, характеризующемуся изолированным ухудшением памяти, не сопровождаемым другими когнитивными патологиями и при относительно нормальных функциональных способностях. Один набор критериев клинической характеристики MCI определяет следующие характеристики:

- (1) жалобы на память (по сообщению пациента, наблюдающего лица или врача),
- (2) нормальные действия в повседневной жизни (ADLs),

(3) нормальная общая когнитивная функция,
 (4) аномальная память для данного возраста (определенная как находящаяся на уровне более чем на 1,5 среднеквадратичных отклонений ниже среднего для данного возраста) и

(5) отсутствие индикаторов деменции (как определяется рекомендациями DSM-IV). Petersen et al., *Srch. Neurol.* 56: 303-308 (1999); Petersen, "Mild cognitive impairment: Aging to Alzheimer's Disease." Oxford University Press, N.Y. (2003). Когнитивное расстройство у пациентов с MCI может включать любую область познания или умственной деятельности, включая память, язык, ассоциацию, внимание, восприятие, решение задач, исполнительную функцию и визуально-пространственные навыки. См., например, Winbald et al., *J. Intern. Med.* 256: 240-240, 2004; Meguro, *Acta. Neurol. Taiwan.* 15:55-57, 2008; Ellison et al., *CNS Spectr.* 13: 66-72, 2008, Petersen, *Semin. Neurol.* 27:22-31, 2007. MCI далее подразделяется на вызывающее нарушение памяти MCI (aMCI) и не вызывающее нарушение памяти MCI, характеризующее, в частности, ухудшением (или нехваткой) памяти. MCI определяется как aMCI, если память ухудшена для данного возраста и образовательного уровня пациента. Если с другой стороны память пациента интактна для данного возраста и образования, но другие, когнитивные области, не относящиеся к памяти, такие как язык, исполнительная функция или визуально-пространственные навыки, ухудшены, MCI определяется как не вызывающее нарушение памяти MCI. Как aMCI, так и не вызывающее нарушение памяти MCI могут быть далее подразделены на MCI единственной или множественной области. aMCI с единственной областью относится к состоянию, в котором память, но не другие когнитивные области, является ухудшенной. aMCI с множественными областями относится к состоянию, в котором память и по меньшей мере одна другая когнитивная область являются ухудшенными. Не вызывающее нарушение памяти MCI является таковым с одной областью или множественными областями, в зависимости от того, ухудшена ли больше чем одна когнитивная область, не относящаяся к памяти. См., например, Peterson and Negash, *CNS Spectr.* 13:45-53, 2008.

Диагноз MCI обычно влечет за собой объективную оценку когнитивного нарушения, которая может быть собрана с помощью известных нейропсихологических тестов, включая Краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), Кембриджскую автоматизированную батарею нейропсихологических тестов (CANTAB) и индивидуальные тесты, такие как тест Рея на слухоречевое заучивание (AVLT), дополнительный критерий визуальной репродукции пересмотренной шкалы памяти Векслера (WMS-R) и Тест на запоминание абзаца Нью-Йоркского университета (NYU). См. Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98 (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81 (1994); Kluger et al., *J Geriatric Psychiatry Neurol* 12:168-79 (1999).

"Возрастное ухудшение памяти (AAMI)" относится к снижению памяти вследствие старения. Считается, что у пациента имеет место AAMI, если ему или ей по меньшей мере 50 лет и он или она соответствует всем следующим критериям: а) пациент заметил снижение в производительности памяти, б) пациент хуже выполняет стандартные тесты на память по сравнению с молодыми совершеннолетними, с) все другие очевидные причины снижения памяти, кроме нормального старения, были исключены (другими словами, снижение памяти не может быть приписано другим причинам, таким как недавний сердечный приступ или черепно-мозговая травма, депрессия, побочные реакции на лечение, болезнь Альцгеймера и т.д.).

"Возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD)" относится к снижениям памяти и когнитивных способностей, которые являются нормальным последствием старения у человека (например, Craik & Salthouse, 1992). Это также верно у фактически всех видов млекопитающих. Возрастное ухудшение памяти относится к пожилым людям с объективными снижениями памяти относительно их более молодых лет, но когнитивное функционирование которых является нормальным относительно их сверстников (Crook et al., 1986). Соответствующее возрасту снижение памяти является менее уничижительным клеймом, подчеркивающим, что это нормальные изменения (Crook, 1993; Larrabee, 1996), которые не являются патофизиологическими (Smith et al., 1991) и редко прогрессируют до явной деменции (Youngjohn & Crook, 1993). В DSM-IV (1994) зашифрована диагностическая классификация ARCD.

"Деменция" относится к состоянию, характеризующемуся тяжелым когнитивным расстройством, препятствующим нормальным действиям повседневной жизни. Пациенты с деменцией также демонстрируют другие симптомы, такие как сниженное суждение, изменения личности, дезориентация, спутанность, изменения поведения, проблемы с речью и моторные недостаточности. Существуют различные типы деменций, такие как болезнь Альцгеймера (AD), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и лобно-височная деменция.

Болезнь Альцгеймера (AD) характеризуется дефицитами памяти в ее ранней фазе. Более поздние симптомы включают ухудшенное суждение, дезориентацию, беспорядок, изменения поведения, разговор проблемы и моторные дефициты. Гистологически AD характеризуется бета-амилоидными бляшками и клубками белка tau.

Сосудистая деменция вызывается инсультами. Симптомы перекрываются с таковыми для AD, но без фокуса на ухудшении памяти.

Деменция с тельцами Леви характеризуется патологическими осадками альфа-синуклеина, формирующими внутренние нейроны в мозге. Когнитивное нарушение может быть подобно AD, вклю-

чая ухудшения памяти и изменения в поведении и суждении.

Лобно-височная деменция характеризуется глиозом, потерей нейронов, поверхностной губковидной дегенерацией в лобной коре и/или передних височных долях и тельцами Пика. Симптомы включают изменения личности и поведения, включая снижение в социальных навыках и языковой экспрессии/понимании.

"Посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD)" относится к тревожному расстройству, характеризующемуся немедленной или отсроченной реакцией на катастрофическое событие, характеризующееся повторным переживанием травмы, психическим наваждением или избеганием стимулов, связанных с травмой, и повышенным возбуждением. Явления повторного переживания включают вторгающиеся воспоминания, ретроспективные кадры, кошмары и психологическое или физиологическое истощение в ответ на травмирующие напоминания. Такие реакции вызывают тревогу и могут оказать значительное влияние, как хроническое, так и острое, на качество жизни пациента и физическое и эмоциональное здоровье. PTSD также связано со сниженной когнитивной продуктивностью, и пожилые люди с PTSD демонстрируют большее снижение в когнитивной продуктивности относительно контрольных пациентов.

"Шизофрения" относится к хроническому тяжело протекающему нарушению, характеризующемуся спектром психопатологий, включая позитивные симптомы, такие как аберрантные или искаженные ментальные представления (например, галлюцинации, заблуждение), негативные симптомы, характеризующиеся снижением мотивации и адаптивного целенаправленного действия (например, ангедония, аффективная тупость, абулия), и когнитивное нарушение. Хотя было сделано предположение, что в основе полного спектра психопатологий при шизофрении лежат патологии в мозге, доступные в настоящее время нейрореплики в основном неэффективны в лечении когнитивных ухудшений у пациентов.

"Биполярное расстройство" или "BP" или, "маниакально-депрессивное расстройство", или "маниакально-депрессивный синдром" относятся к хроническому психологическому расстройству/расстройству настроения, которое может быть охарактеризовано значительными изменениями настроения, включая периоды депрессии и эйфорические маниакальные периоды. BP может быть диагностирован врачом на основе анамнеза жизни и истории болезни, консультации и медицинских осмотров. Термин "мания" или "маниакальные периоды", или другие варианты, относится к периодам, в которые индивидум демонстрирует некоторых или все из следующих характеристик: скачка идей, быстрая речь, повышенные уровни активности и возбуждения, а также завышенная самооценка, эйфория, неспособность к здравому рассуждению, бессонница, сниженная концентрация и агрессия.

"Боковой амиотрофический склероз", также известный как ALS, относится к прогрессирующему смертельному нейродегенеративному заболеванию, характеризующемуся дегенерацией мотонейронов, нервных клеток в центральной нервной системе, которые контролируют произвольные сокращения мышц. ALS также характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной коре и гиппокампе, дефицитами памяти и повышенной возбудимостью нейронов в различных областях мозга, таких как кора.

"Когнитивное нарушение, связанное с терапией рака" относится к ухудшению когнитивной функции, развивающемуся у пациентов, подвергаемых лечению рака такими терапиями как химиотерапия и облучение. Цитотоксичность и другие неблагоприятные побочные эффекты на мозг, оказываемые терапиями рака, приводят к когнитивному нарушению в таких функциях как память, изучение и внимание.

Болезнь Паркинсона (PD) является неврологическим расстройством, характеризующимся уменьшением произвольных движений. У страдающего им пациента наблюдаются сокращение моторной активности и более медленные произвольные движения по сравнению с нормальным индивидуумом. Пациент имеет характерное лицо типа "маски", склонность к торопливости при ходьбе, склоненную вперед осанку и генерализованную слабость мышц. Существует типичная ригидность по типу "свинцовой трубы" пассивных движений. Другой важной характеристикой этого заболевания является тремор конечностей, наблюдаемый в покое и уменьшающийся при движении.

"Аутизм", в рамках изобретения, относится к нарушению аутического спектра, характеризующемуся нарушением развития нервной системы, приводящим к снижению социальному взаимодействию и коммуникациям вследствие ограниченного и повторяющегося поведения. "Нарушение аутического спектра" относится к группе нарушений развития, включающей аутизм; синдром Аспергера; pervasive нарушение развития, иначе не определенное (PDD-NOS или атипичный аутизм); синдром Ретта; и дезинтегративное расстройство детского возраста.

Умственная отсталость является генерализованным нарушением, характеризующимся значительно сниженной когнитивной функцией и дефицитами в приспособительных поведении. Олигофрения часто определяется как коэффициент интеллекта (IQ) менее 70. Врожденные причины являются одними из многих первопричин умственной отсталости. Дисфункцию в нейронной коммуникации также считают одной из первопричин умственной отсталости (Myrthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

В некоторых случаях умственная отсталость включает, но не ограничена ими, синдром Дауна, велокардиофациальный синдром, эмбриональный алкогольный синдром, синдром хрупкой X хромосомы, синдром Клинефелтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоз, синдром Уильямса, фенилкетонурию (PKU), синдром Смита-Лемли-Опица, синдром Прадер-Вилли, синдром Фелана-Макдермида, син-

дром Моуэта-Уилсона, килиопатию, синдром Лоу и синдром хрупкой X хромосомы сидерического типа. Синдром Дауна является нарушением, включающим комбинацию врожденных дефектов, включая определенную степень умственной отсталости, характерные черты лица и, часто, пороки сердца, учащенные инфекции, проблемы со зрением и слухом и другие проблемы со здоровьем. Синдром хрупкой X хромосомы является распространенной формой наследственной умственной отсталости, появляющейся с частотой 1 из 4000 у мужчин и 1 из 8000 у женщин. Этот синдром также характеризуется задержкой в развитии, гиперактивностью, синдромом дефицита внимания и аутичным поведением. Не существует никакого эффективного лечения для синдрома хрупкой X хромосомы.

Обсессивно-компульсивное расстройство ("OCD") является психическим состоянием, обычно характеризующимся вторгающимися, повторными нежелательными мыслями (обсессии), заканчивающиеся компульсивным поведением и ментальными актами, которые человек чувствует себя обязанным совершить (компульсия). Текущие эпидемиологические данные показывают, что OCD является четвертым наиболее распространенным психическим расстройством в США. Некоторые исследования предполагают, что распространенность OCD составляет от одного до трех процентов, несмотря на то, что распространенность клинически признанного OCD намного ниже, что позволяет предположить, что у многих людей это нарушение не может быть диагностировано. Пациенты с OCD часто диагностируются психологом, психиатром или психоаналитиком согласно диагностическим критериям, определенным в Диагностическом и Статистическом Руководстве Психических расстройств, 4-е издание, переработанное (DSM-IV-TR) (2000), включающим характеристики обсессии и компульсий.

Наркотическая зависимость (например, наркомания, алкоголизм) является психическим расстройством. Зависимость не возникает мгновенно после контакта с злоупотребляемым веществом. Скорее она включает множественные, комплексные невральные адаптации, развивающиеся с различными динамиками в пределах от часов до дней и месяцев (Kauer J. A. Nat. Rev. Neurosci. 2007, 8, 844-858). Путь к зависимости обычно начинается с добровольного использования одного или более контролируемых веществ, таких как наркотики, барбитураты, метамфетамин, алкоголь, никотин и любое множество других таких контролируемых веществ. С течением времени, при растущем употреблении контролируемого вещества(веществ), способность добровольно воздерживаться от контролируемого вещества(веществ) снижается вследствие влияния длительного использования на функции мозга, и таким образом, на поведение. Также наркотическая зависимость обычно характеризуется компульсивной тягой к поиску и употреблению вещества, которая сохраняется даже перед лицом негативных последствий. Тяга может представлять изменения в основной нейробиологии пациента, которая, вероятно, должна быть обращена значимым способом, если должно быть достигнуто восстановление. Наркотическая зависимость также характеризуется во многих случаях абстиненцией, которая в случае некоторых веществ является опасной для жизни (например, алкоголь, барбитураты), а в случае других может приводить к существенной болезненности (которая может включать тошноту, рвоту, лихорадку, головокружение и профузное потоотделение), истощению и сниженной способности к восстановлению, например, алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость, является одним из видов такой наркотической зависимости. Алкоголизм прежде всего характеризуется четырьмя симптомами, включающими тягу, потерю контроля, физическую зависимость и переносимость. Эти симптомы также могут характеризовать зависимость от других контролируемых веществ. Тяга к алкоголю, а также другим контролируемым веществам, часто так же сильна, как потребность в еде или воде. Таким образом, алкоголик может продолжать пить, несмотря на серьезные последствия с семьей, здоровьем и/или юридические последствия.

"Лечение" состояния или пациента относится к предпринятию шагов для получения полезных или желаемых результатов, включая клинические результаты. Полезные или желаемые клинические результаты включают, но не ограничены ими, предотвращение или замедление прогрессии заболевания или нарушения, или облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы, такими как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), вызывающее нарушение памяти MCI (aMCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), Возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с терапией рака, олигофрения, болезнь Паркинсона (PD), нарушения аутистического спектра, синдром хрупкой X хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии расстройства центральной нервной системы (такого как описано здесь). В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с этим расстройством центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением или когнитивным расстройством. Лечение возрастного когнитивного нарушения далее включает замедление преобразования возрастного когнитивного нарушения (включая, но не ограничиваясь ими, MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (например, AD).

"Лечение когнитивного нарушения" относится к предпринятию шагов для улучшения когнитивной

функции у пациента с когнитивным нарушением, так, чтобы производительность пациента в одном или более когнитивных тестах была улучшена до любой поддающейся обнаружению степени или было предотвращено ее дальнейшее снижение. Предпочтительно когнитивная функция этого пациента, после лечения когнитивного нарушения, более близко напоминает функцию нормального пациента без нарушения. Лечение когнитивного нарушения у человека может улучшить когнитивную функцию до любой поддающейся обнаружению степени, но предпочтительно улучшает достаточно, чтобы позволить пациенту, страдающему нарушением, выполнять действия повседневной жизни на том же уровне мастерства, как нормальный пациент без нарушения. В некоторых случаях "лечение когнитивного нарушения" относится к предпринятию шагов для улучшения когнитивной функции у пациента с когнитивным нарушением так, чтобы производительность пациента в одном или более когнитивных тестах была улучшена до любой поддающейся обнаружению степени или было предотвращено ее дальнейшее снижение. Предпочтительно когнитивная функция этого пациента, после лечения когнитивного нарушения, более близко напоминает функцию нормального пациента без нарушения. В некоторых случаях "лечение когнитивного нарушения" у пациента, страдающего возрастным когнитивным нарушением, относится к предпринятию шагов для улучшения когнитивной функции у пациента так, чтобы когнитивная функция пациента, после лечения когнитивного нарушения, более близко напоминала функцию нормального пациента без нарушения соответствующего возраста или функцию молодого совершеннолетнего пациента.

"Введение" вещества, соединения или агента пациенту может быть выполнено с помощью одного из множества способов, известных специалисту. например, соединение или агент могут быть введены внутривенно, артериально, внутривенно, внутримышечно, внутривенно, подкожно, через глаз, подязычно, перорально (глотанием), интраназально (ингаляцией), интраспинально, внутричерепно и чрескожно (абсорбцией, например, через кожный проток). Соединение или агент могут также соответственно быть введены перорально или биоразлагаемыми полимерными устройствами или другими устройствами, например, пластырями и насосами, или составами, предусматривающими пролонгированное, замедленное или контролируемое высвобождение соединения или агента. Введение может также быть осуществлено, например, однократно, многократно и/или за один или несколько длительных периодов. В некоторых аспектах введение включает как прямое введение, включая самовведение, так и не прямое введение, включая акт прописывания лекарственного средства, например, в рамках изобретения, врач, предписывающий пациенту самостоятельно принимать лекарственное средство или принимать лекарственное средство с помощью других лиц и/или кто предоставляет пациенту предписание в отношении лекарственного средства, является вводящим лекарственное средство пациенту.

Подходящие способы введения вещества, соединения или агента пациенту также зависят, например, от возраста пациента, того, активен ли пациент или неактивен во время введения, имеет ли пациент когнитивное ухудшение во время введения, степени ухудшения и химических и биологических свойств соединения или агента (например, растворимости, перевариваемости, биодоступности, стабильности и токсичности). В некоторых вариантах осуществления, соединение или агент вводят пациенту перорально, например, глотанием, или внутривенно, например, инъекцией. В некоторых вариантах осуществления, перорально введенное соединение или агент находится в составе пролонгированного высвобождения или замедленного высвобождения или вводится с использованием устройства для такого замедленного или пролонгированного высвобождения.

В рамках изобретения, "агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A", "агонист $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R" или "агонист рецептора ГАМК_A $\alpha 5$ " и другие вариации в рамках изобретения относятся к соединению, улучшающему функцию рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (ГАМК_A R), т.е., к соединению, которое увеличивает ГАМК-зависимые токи Cl⁻. В некоторых вариантах осуществления, агонист $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R в рамках изобретения относится к положительному аллостерическому модулятору, потенцирующему активности ГАМК. Агонисты рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают агонисты рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A всех формул и специфические агонисты рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, описанные здесь, и их гидраты, сольваты, полиморфы, соли (например, фармацевтически приемлемые соли), изомеры (например, стереоизомеры, изомеры E/Z и таутомеры) и их комбинации.

"Нейролептик", "нейролептический агент", "нейролептики" или "нейролептическое соединение" относятся к (1) типичному или атипичному нейролептику; (2) агенту, выбранному из допамиnergических агентов, глутаматергических агентов, положительных аллостерических модуляторов рецептора NMDA, ингибиторов обратного захвата глицина, ингибитора обратного захвата глутамата, агонистов метаболитных глутаматных рецепторов (mGluRs) или положительных аллостерических модуляторов (PAMs) (например, Агонистов mGluR^{2/3} или PAMs), положительных аллостерических модуляторов (PAMs) глутаматного рецептора glur5, положительных аллостерических модуляторов (PAMs) мускаринового рецептора M1 ацетилхолина (mAChR), антагонистов рецептора гистамина H3, антагонистов рецептора AMPA/каината, ампакинов (CX-516), глутатионовых пролекарств, норадренергических агентов, модуляторов рецептора серотонина, холинергических агентов, антагонистов каннабиноида CB1, антагонистов нейрокинина 3, агонистов нейротензина, ингибиторов MAO B, ингибиторов PDE10, ингибиторов nNOS, ней-

ростероидов и нейротрофических факторов, агонистов альфа-7 или положительных аллостерических модуляторов (PAMs) PAMs, агонистов серотонина 2C; и/или (3) агенту, который может быть использован в лечении одного или более признаков или симптомов шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

"Типичные нейролептики", в рамках изобретения, относятся к стандартным нейролептикам, оказывающим нейролептические действия, а также побочные эффекты, связанные с движением, которые связаны с нарушениями в нигростриальной допаминовой системе. Эти экстрапирамидальные побочные эффекты (EPS) включают Паркинсонизм, акатизию, позднюю дискинезию и дистонию. См. Baldessarini and Tarazi in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 10 Edition, 2001, pp. 485-520.

"Атипичные нейролептики", в рамках изобретения, относятся к нейролептикам, оказывающим нейролептические действия с минимальным EPS или без EPS и включающим, но не ограниченным ими, арипипразол, азенапин, клозапин, илоперидон, оланзапин, луразидон, палиперидон, кветиапин, рисперидон и зипрасидон. "Атипичные" нейролептики отличаются от стандартных нейролептиков их фармакологическими профилями. В то время как стандартные нейролептики характеризуются преимущественно блокадой рецептора допамина D₂, атипичные нейролептики показывают антагонистические эффекты на множественные рецепторы, включая рецепторы серотонина 5HT_a и 5HT_c, и различные степени сродства с рецептором. Атипичные нейролептики обычно упоминаются как антагонисты серотонина/допамина, отражая влиятельную гипотезу, что большее сродство с рецептором 5HT₂, чем с рецептором D₂, лежит в основе "атипичного" действия нейролептиков или нейролептиков "второго поколения". Однако атипичные нейролептики часто показывают побочные эффекты, включая, но не ограничиваясь ими, увеличение массы тела, диабет (например, сахарный диабет типа II), гиперлипидемию, увеличение интервала QTc, миокардит, побочные эффекты в половой сфере, экстрапирамидальные побочные эффекты и катаракту. Таким образом, атипичные нейролептики не представляют гомогенный класс, учитывая их различия в контексте как облегчения клинических симптомов, так и их потенциала для стимулирования побочных эффектов, таких как упомянутые выше. Далее, распространенные побочные эффекты атипичных нейролептиков, как описано выше, часто ограничивают нейролептические дозы, которые могут использоваться для этих агентов.

Мемантин химически известен как 3,5-диметиладамантан-1-амин или 3,5-диметилтрицикло[3,3,1,1,3,7]декан-1-амин, который является неконкурентным антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) с умеренным сродством. Патентованные названия мемантина включают Axura® и Akatinol® (Merz), Namenda® (Forest Laboratories), Ebixa® и Abixa® (Lundbeck) и Memox® (Unipharm). Мемантин апробирован в США для лечения болезни Альцгеймера (AD) от умеренной до тяжелой в дозе до 28 мг/сутки. Производные или аналоги мемантина, включая соединения, структурно или химически напоминающие мемантин, также могут быть использованы в настоящем изобретении. Такие производные или аналоги мемантина включают, но не ограничены ими, соединения, раскрытые в патентах США 3391142; 4122193; 4273774 и 5061703; публикациях заявок на патент США US 20040087658, US 20050113458, US 20060205822, US 20090081259, US 20090124659 и US 20100227852; публикации заявки на патент EP 2260839A2; патенте EP 1682109B1 и публикации заявки на патент WO 2005079779, которые все включены в настоящее описание путем ссылки. Мемантин, в рамках настоящего изобретения, включает мемантин и его производные и аналоги, а также его гидраты, полиморфы, пролекарства, соли и сольваты. Мемантин, в рамках изобретения, также включает композицию, включающую мемантин или его производное или аналог или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или пролекарство, причем композиция в случае необходимости дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (такой как терапевтический агент, пригодный для лечения расстройства центральной нервной системы или когнитивных ухудшений, связанных с ним). В некоторых вариантах осуществления композиция мемантина, подходящая для использования в настоящем изобретении, включает мемантин и второй терапевтический агент, который является донепезилом (под товарным знаком Aricept).

"Ингибитор ацетилхолинэстеразы", или "АСНЕ-I", в рамках изобретения относится к агенту, ингибирующему способность фермента холинэстеразы расщеплять нейромедиатор ацетилхолин, таким образом увеличивая концентрацию и продолжительность действия ацетилхолина, в основном в мозговых синапсах или нервно-мышечных соединениях. АСНЕ-I, которые подходят для использования в этой заявке, могут включать, например, подкатегории (i) обратимых неконкурентных ингибиторов или обратимых конкурентных ингибиторов, (ii) необратимых, и (iii) квазиобратимых ингибиторов.

Термин "одновременное введение", в рамках изобретения, означает, что агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A) и второй терапевтический агент (например, нейролептик, мемантин или АСНЕ-I), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты или полиморфы, вводят с разнесением по времени не больше, чем приблизительно 15 минут, и в некоторых вариантах осуществления не больше, чем приблизительно 10 минут. Когда лекарственные средства вводят одновременно, агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей

ГАМК_A) и второй терапевтический агент (например, нейролептик, мемантин или AChE-I), или их соли, гидраты, сольваты или полиморфы, могут содержаться в одной и той же дозировке (например, стандартной лекарственной форме, включающей как агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A), так и второй терапевтический агент (например, нейролептик, мемантин или AChE-I), или в дискретных дозировках (например, агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A) или его соль, гидрат, сольват или полиморф содержится в одной лекарственной форме, а второй терапевтический агент (например, нейролептик, мемантин или AChE-I), или его соль, гидрат, сольват или полиморф, содержится в другой лекарственной форме).

Термин "последовательное введение" в рамках изобретения означает, что агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A) и второй терапевтический агент (например, нейролептик, мемантин или AChE-I), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы, вводят с разнесением по времени больше чем приблизительно 15 мин, и в некоторых вариантах осуществления больше чем приблизительно 1 ч или до 12-24 ч. Либо агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A), либо второй терапевтический агент (например, нейролептик, мемантин или AChE-I) может быть введен сначала. Агонист рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A) и второй терапевтический агент (например, нейролептик, мемантин или AChE-I), или их соли, гидраты, растворители или полиморфы, для последовательного введения могут содержаться в дискретных лекарственных формах, в случае необходимости содержащихся в том же контейнере или упаковке.

"Терапевтически эффективное количество" лекарственного средства или агента представляет собой количество лекарственного средства или агента, которое, при введении пациенту, будет иметь намеченный терапевтический эффект, например, улучшение когнитивной функции у пациента, например, пациента, имеющего когнитивное нарушение, ассоциированное с расстройством центральной нервной системы. Полный терапевтический эффект не обязательно наступает при введении одной дозы и может наступать только после введения серии доз. Таким образом, терапевтически эффективное количество может быть введено за одно или более введений. Точное эффективное количество, необходимое для пациента, будет зависеть от, например, размера тела, здоровья и возраста пациента, характера и масштабов когнитивного нарушения или других симптомов расстройства центральной нервной системы (такого как возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, ALS, когнитивное нарушение, связанное с терапией рака, олигофрения, болезнь Паркинсона (PD), нарушения аутического спектра, синдром хрупкой X хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость) и терапии или комбинации терапий, выбранной для введения, и способа введения. Специалист может легко определить эффективное количество для данной ситуации обычным экспериментированием.

Термин "алифатический" в рамках изобретения относится к прямому или разветвленному алкилу, алкенилу или алкинилу. Понятно, что алкенил или алкинил должны иметь по меньшей мере два атома углерода в алифатической цепочке. Алифатические группы, как правило, содержат от 1 (или 2) до 12 атомов углерода, например, от 1 (или 2) до 4 атомов углерода.

Термин "арил" в рамках изобретения относится к моноциклической или бициклической карбоциклической ароматической кольцевой системе. Арил в рамках изобретения включает (C₆-C₁₂)арил. Например, арил в рамках изобретения может быть C₆-C₁₀ моноциклической или C₈-C₁₂ бициклической карбоциклической ароматической кольцевой системой. В некоторых вариантах осуществления арил, в рамках изобретения может быть (C₆-C₁₀)арилом. Фенил (или Ph) является примером моноциклической ароматической кольцевой системы. Бициклические ароматические кольцевые системы включают системы, в которых оба кольца являются ароматическими, например, нафтил, и системы, в которых только одно из двух колец является ароматическим, например, тетралин.

Термин "гетероциклический" в рамках изобретения относится к моноциклической или бициклической неароматической кольцевой системе, имеющей от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов в каждом кольце, выбранных из O, N, NH, S, SO или SO₂ в химически стабильном порядке. Гетероциклический в рамках изобретения включает 3-12-членный гетероцикл, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH, S, SO или SO₂. Например, гетероциклический в рамках изобретения может быть 3-10-членной моноциклической или 8-12-членной бициклической неароматической кольцевой системой, имеющей от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов в каждом кольце, выбранных из O, N, NH, S, SO или SO₂ в химически стабильном порядке. В некоторых вариантах осуществления гетероциклический в рамках изобретения может быть 3-10-членным гетероциклом, имеющим от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH, S, SO или SO₂. В варианте "гетероцикла", представляющем собой бициклическую неароматическую кольцевую систему, одно или оба кольца могут содержать указанные гетероатомы или группы гетероатомов. В другом бициклическом варианте "гетеро-

циклила" одно из двух колец может быть ароматическим. В еще одном варианте гетероциклической кольцевой системы неароматическое гетероциклическое ядро может в случае необходимости быть конденсировано с ароматическим карбоциклом.

Примеры гетероциклических колец включают

3-1Н-бензимидазол-2-он, 3-(1-алкил)-бензимидазол-2-он, 2-тетрагидрофуранил, 3-тетрагидрофуранил, 2-тетрагидротииофенил, 3-тетрагидротииофенил, 2-морфолино, 3-морфолино, 4-морфолино, 2-тиоморфолино, 3-тиоморфолино, 4-тиоморфолино, 1-пирролидинил, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил, 1-тетрагидропиперазинил, 2-тетрагидропиперазинил, 3-тетрагидропиперазинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 1-пиразолинил, 3-пиразолинил, 4-пиразолинил, 5-пиразолинил, 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил, 2-тиазолидинил, 3-тиазолидинил, 4-тиазолидинил, 1-имидазолидинил, 2-имидазолидинил, 4-имидазолидинил, 5-имидазолидинил, индолинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензотиолан, бензодитиан и 1,3-дигидроимидазол-2-он.

Термин "гетероарил" в рамках изобретения относится к моноциклической или бициклической ароматической кольцевой системе, имеющей от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов в каждом кольце, выбранных из O, N, NH или S в химически стабильном порядке. Гетероарил в рамках изобретения включает 5-12-членный гетероарил, имеющий от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH или S. В некоторых вариантах осуществления гетероарил в рамках изобретения может быть 5-10-членным гетероарилом, имеющим от 1 до 4 гетероатомов, независимо выбранных из O, N, NH или S. Например, гетероарил в рамках изобретения может быть 5-10-членной моноциклической или 8-12-членной бициклической ароматической кольцевой системой, имеющей от 1 до 4 гетероатомов или групп гетероатомов, выбранных из O, N, NH или S в одном или обоих кольцах в химически стабильном порядке. В таком варианте "гетероарила", представляющем собой бициклическую ароматическую кольцевую систему, оба кольца являются ароматическими и одно или оба кольца могут содержать указанные гетероатомы или группы гетероатомов.

Примеры гетероарильных колец включают 2-фуранил, 3-фуранил, N-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, 5-имидазолил, бензимидазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-оксазолил, N-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, пиридазинил (например, 3-пиридазинил), 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, тетразолил (например, 5-тетразолил), триазолил (например, 2-триазолил и 5-триазолил), 2-тиенил, 3-тиенил, бензофурил, бензотииофенил, индолил (например, 2-индолил), пиразолил (например, 2-пиразолил), изотиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, пуринил, пиразинил, 1,3,5-триазинил, хинолинил (например, 2-хинолинил, 3-хинолинил, 4-хинолинил) и изохинолинил (например, 1-изохинолинил, 3-изохинолинил или 4-изохинолинил).

Термин "циклоалкил или циклоалкенил" относится к моноциклической или конденсированной или соединенной мостиковой связью бициклической карбоциклической кольцевой системе, которая не является ароматической. Например, циклоалкил или циклоалкенил в рамках изобретения могут быть C₃-C₁₀ моноциклической или конденсированной или соединенной мостиковой связью C₈-C₁₂ бициклической карбоциклической кольцевой системой, которая не является ароматической. Циклоалкенильные кольца имеют одно или более ненасыщенных звеньев. Предпочтительные циклоалкильные или циклоалкенильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, норборнил, адамантил и декалинил.

В рамках изобретения, обозначения атома углерода могут иметь обозначенное целое число и любое промежуточное целое число. Например, число атомов углерода в (C₁-C₄)алкильной группе равняется 1, 2, 3 или 4. Следует понимать, что эти обозначения относятся к общему количеству атомов в соответствующей группе. Например, в (C₃-C₁₀)гетероциклиле общее количество атомов углерода и гетероатомов равняется 3 (как в азиридине), 4, 5, 6 (как в морфолине), 7, 8, 9 или 10.

"Фармацевтически приемлемая соль" в рамках изобретения относится к агенту или соединению согласно изобретению, которое является терапевтически активной, нетоксичной формой соли соединений с основанием и кислотой. Форма соли присоединения с кислотой соединения, которое в его свободной форме является основанием, может быть получена путем обработки указанной формы свободного основания подходящей кислотой, такой как неорганическая кислота, например галогеноводородная кислота, такая как соляная или бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная и т.п.; или органическая кислота, такая как, например, уксусная, гидроксидукусная, пропионовая, молочная, пировиноградная, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, циклическая, салициловая, п-аминосалициловая, памовая и т.п. См., например, WO 01/062726.

Соединения, содержащие кислые протоны, могут быть преобразованы в их терапевтически активную, нетоксичную форму соли присоединения с основанием, например, соли металла или амина, обработкой подходящими органическими и неорганическими основаниями. Подходящие формы соли с основанием включают, например, аммониевые соли, соли щелочного и щелочно-земельного металла, напри-

мер, соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например, N-метил-D-глюкамино, соли гидабамина и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п. С другой стороны, указанные солевые формы могут быть преобразованы в свободные формы обработкой подходящими основанием или кислотой.

В этой заявке рассматриваются все изомеры соединений формул II-IV.

"Изомер" в рамках изобретения включает оптические изомеры (такие как стереоизомеры, например, энантиомеры и диастереоизомеры), Z (zusammen) или E (entgegen) изомеры и таутомеры. Многие соединения, которые могут быть использованы в способах и композициях по изобретению, имеют по меньшей мере один стереогенный центр в своей структуре. Этот стереогенный центр может присутствовать в R или S конфигурации, причем указанные обозначения R и S используются в соответствии с правилами, описанными в Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. Изобретение также касается всех стереоизомерных форм, таких как энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений, или их смеси (включая все возможные смеси стереоизомеров). См., например, WO 01/062726. Кроме того, некоторые соединения, содержащие алкенильные группы, могут существовать как Z (zusammen) или E (entgegen) изомеры. В каждом случае изобретение включает как смесь, так и отдельные изомеры. Множество заместителей на пиперидинильном или азепанильном кольце могут также стоять в цис или в транс положении по отношению друг к другу относительно плоскости пиперидинильного или азепанильного кольца. Некоторые соединения могут также существовать в таутомерных формах. Такие формы, несмотря на то, что они явно не указаны в формулах, описанных здесь, включены в рамки настоящего изобретения. Относительно способов и композиций согласно настоящему изобретению, ссылка на соединение или соединения предназначена для указания этого соединения в каждой из его возможных изомерных форм и их смесей, если определенная изомерная форма не упомянута специфично. См., например, WO 01/062726.

Соединения по изобретению улучшают функцию $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, т.е. они являются агонистами $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R (например, положительными аллостерическими модуляторами рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A) и способны увеличивать ГАМК-зависимый ток Cl⁻.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим одно или более соединений по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции согласно этой заявке могут дополнительно содержать второй терапевтический агент, такой как нейролептик, мемантин или AChE-I.

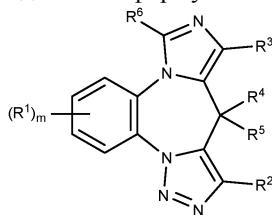
Изобретение также относится к способам лечения когнитивного нарушения, связанного с указанными расстройствами центральной нервной системы, которые чувствительны к положительным аллостерическим модуляторам рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, например, возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), вызывающего нарушение памяти MCI (aMCI), возрастного ухудшения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), деменции, болезни Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении, биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (ALS), когнитивного нарушения, связанного с терапией рака, олигофрении, болезни Паркинсона (PD), нарушений аутистического спектра, синдрома хрупкой X хромосомы, синдрома Ретта, компульсивного поведения и наркотической зависимости. В некоторых вариантах осуществления способ является способом лечения возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), вызывающего нарушение памяти MCI (aMCI), возрастного ухудшения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), деменции, болезни Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении, биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (ALS), когнитивного нарушения, связанного с терапией рака, олигофрении, болезни Паркинсона (PD), нарушений аутистического спектра, синдрома хрупкой X хромосомы, синдрома Ретта, компульсивного поведения и наркотической зависимости. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление развития расстройства центральной нервной системы, как описано здесь (таких как описанные здесь). В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с расстройством центральной нервной системы. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением или когнитивным расстройством.

Различные расстройства центральной нервной системы с когнитивным нарушением (например, возрастное когнитивное нарушение, умеренное когнитивное нарушение (MCI), вызывающее нарушение памяти MCI (aMCI), возрастное ухудшение памяти (AAMI), возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD), деменция, болезнь Альцгеймера (AD), продромальная AD, посттравматическое стрессовое расстройство (PTSD), шизофрения, биполярное расстройство, боковой амиотрофический склероз (ALS), когнитивное нарушение, связанное с терапией рака, олигофрения, болезнь Паркинсона (PD), нарушения аутистического спектра, синдром хрупкой X хромосомы, синдром Ретта, компульсивное поведение и наркотическая зависимость) могут иметь множество этиологии. Однако симптом когнитивного нарушения в каждом из вышеупомянутых нарушений может иметь накладывающиеся причины. Таким образом, композиция или способ лечения, которые лечат когнитивное нарушение при одном расстройстве

центральной нервной системы, могут также лечить когнитивное нарушение при другом.

Бензодиазепиновые производные

Настоящее изобретение относится к соединению формулы II



II

или к его фармацевтически приемлемой соли, диастереоизомеру, энантиомеру, Е-изомеру или Z-изомеру, или их комбинации, в которой

m является целым числом, выбранным из 0-1;

R¹ отсутствует или выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, -OCF₃ или -CF₃;

R² выбран из галогена, -R, -C(O)OR, C(O)R, -(CH₂)₁-₃OR, -(CH₂)₁-₃R, -(CH₂)₁-₃N(R)₂ или C(O)N(R)₂;

R³ выбран из галогена, -R, -C(O)OR, -CN, -C(O)R, -C(O)NH₂, -(CH₂)₁-₃OR или -SO₂R;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

каждый R независимо выбран из

H-,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(C₆-C₁₀)арила,

(C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

3-10-членного гетероцикла или

5-10-членного гетероарила; и

где указанный гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O, и указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

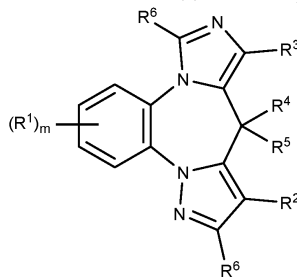
где в каждом случае R независимо замещен 0-5 R¹;

или если две группы R присоединены к одному атому, две группы R вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-1 гетероатома, независимо выбранных из N или O, где указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R¹,

где в каждом случае R¹ независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', -CN или -CF₃;

где в каждом случае R'' независимо выбран из H-, (C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арила или (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы III



III

или к его фармацевтически приемлемой соли, диастереоизомеру, энантиомеру, Е-изомеру или Z-изомеру, или их комбинации, в которой

m представляет собой целое число, выбранное из 0-1;

R¹ выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала и -OCF₃;

R² является -(CH₂)₁-₃R или -C(O)OR;

R³ является -C(O)OR;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

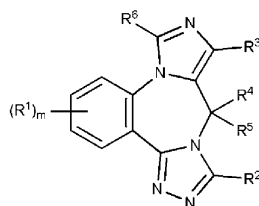
каждый R независимо выбран из

H-,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала или

(C₆-C₁₀)арила.

Некоторые варианты осуществления относятся к соединению формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемой соли, диастереоизомеру, энантиомеру, Е-изомеру или Z-изомеру, или их комбинации, в которой

R¹ выбран из: галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала-, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала или -OCF₃;

R² выбран из галогена, -OR⁸, -SR⁸, -(CH₂)ₙOR⁸ или -(CH₂)ₙO(CH₂)ₙR⁸, где R² независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из галогена, -R, -OR, -CN, -(CH₂)₁-₃R, -(CH₂)₁-₃OR, C(O)OR, C(O)R или C(O)NH₂;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

каждый R⁸ независимо является -(C₁-C₆)алкилом, -(C₃-C₁₀)циклоалкилом, (C₆-C₁₀)арилом или 5-10-членным гетероарилом, где указанный (C₆-C₁₀)арил необязательно конденсирован с (C₆-C₁₀)арилом и где каждый R⁸ независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-1;

каждый R независимо выбран из

H-,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

3-10-членного гетероцикла или

5-10-членного гетероарила;

где указанный гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

где указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

где каждый R независимо замещен 0-5 R';

где каждый R¹ независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', -CF₃ или -OCF₃;

где каждый R'' независимо выбран из H, -(C₁-C₆)алкила или (C₆-C₁₀)арила.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R² выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, -R, -(CH₂)₁-₃R, -(CH₂)₁-₃OR, -CF₃ или -C(O)OR, причем каждый R независимо замещен 0-5 R';

(2) группы, состоящей из -H, -(C₁-C₆)алкила, -CH₂-O((C₁-C₆)алкила), -CF₃, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), 3-10-членного гетероцикла, (C₆-C₁₀)арила-, 5-10-членного гетероарила или (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)-алифатического радикала, причем указанный алкил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R';

(3) группы, состоящей из -H, -Me, -Et, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, CF₃, -C(O)OMe, -C(O)OEt, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPh, -CH₂-пирролидина, -CH₂-морфолина, -CH₂-пиридина или -CH₂Ph, причем указанный R² замещен 0-3 R';

(4) -Me, замещенного 0-3 R', независимо выбранными из -R'', OR'' или -CF₃, причем R'' независимо выбран из H, -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арила или (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₆)алкила;

(5) группы, состоящей из -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, -Ph, -CH₂OPh, CH₂CH₂OPh, -CH₂-пирролидина, -CH₂-морфолина или -CH₂-пиридина, причем указанные Ph, пирролин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R';

(6) группы, состоящей из -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, -Ph, -CH₂OPh, CH₂CH₂OPh, -CH₂-пирролидина, -CH₂-морфолина или -CH₂-пиридина, причем указанные Ph, пирролин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R', в которых указанный -Ph, пирролин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R', независимо выбранными из -F, -Cl, -CN, -Me, -Et, -OMe или -OEt; и

(7) группы, состоящей из -Me, -C(O)OEt, -CH₂Ph, -CH₂OPh, -CH₂-пирролин, -CH₂-пиридин или -CH₂-морфолин, причем указанный -Ph, пирролин, пиридин или морфолин замещен 0-3 R', независимо выбранными из -F, -Me или -OMe.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II, III или IV R¹ независимо выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, -(C₁-C₁₂)алифатического радикала- и -O(C₁-C₁₂)алифатического радикала;

(2) группы, состоящей из галогена, -(C₁-C₆)алкила и -O((C₁-C₆)алкила); или

(3) группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -OMe и -OEt.

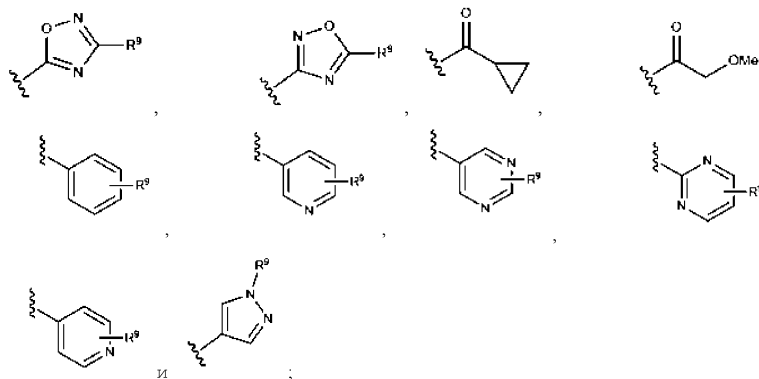
В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один R¹ обозначает (1) -O(C₁-C₁₂)алифатический радикал; (2) -O((C₁-C₆)алкил) или (3) -OMe.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R³ выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, -R, -CN, -CF₃, -SO₂R, -C(O)R и -C(O)OR, причем каждый R независимо замещен 0-5 R';

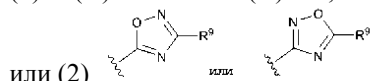
(2) группы, состоящей из -H, -F, -Br, -Cl, -(C₁-C₆)алкила, -CN, -C≡CH, -CF₃, -SO₂((C₁-C₆)алкила), -C(O)NH₂, -C(O)((C₁-C₆)алкила), -SO₂(C₆-C₁₀)арила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), -(C₂-C₆)алкенила, -(C₂-C₆)алкинила, -(C₆-C₁₀)арила и 5-10-членного гетероарила-, причем указанный алкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R'; или

(3) группы, состоящей из -H, -C(O)OMe, -C(O)Et, -C(O)NH₂, C(O)OEt, -C(O)OCH₂ (трет-бутила), -C(O)OCH₂CF₃, -C(O)O (изопропила), -CHF₂, -CN, -C≡CH, -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Ph(Me), -CF₃, -Me, -Et, -Br, -Cl, -CH₂Ph,



где R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила или -трет-бутила. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II R³ обозначает:

(1) -C(O)OMe или -C(O)OEt;



или (2) , где R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила или -трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II m = 0-1;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, -H, -(C₁-C₆)алкила, O((C₁-C₆)алкила), CF₃ или OCF₃;

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала или (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем указанный алкил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из -(C₁-C₆)алкила, -SO₂ (C₁-C₆)алкила или -C(O)O((C₁-C₆)алкила), причем указанный алкил независимо замещен 0-5 R'; и

R⁴, R⁵ и R⁶ являются -H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II

m = 0 или 1;

когда m означает 1, по меньшей мере один R¹ обозначает галоген или -O((C₁-C₆)алкил);

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала или (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем указанный арил независимо замещен 0-5 R', независимо выбранными из -F, -Me или -OMe;

R³ обозначает -C(O)O((C₁-C₆)алкил);

R⁴ и R⁵ оба обозначают -H и

R⁶ обозначает -H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II

m = 0-1;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, -H, -(C₁-C₆)алкила, O((C₁-C₆)алкила), CF₃ или OCF₃, причем указанный R¹ независимо замещен 0-5 R';

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, -(CH₂)₁₋₃N((C₆-C₁₀)арил)₂, -(CH₂)₁₋₃-(5-10-членного гетероарила), -(CH₂)₁₋₃-O-(5-10-членного гетероарила), -(CH₂)₁₋₃-(3-10-членного гетероцикла), причем R² независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из -(C₁-C₆)алкила, -C≡CH, -CN, галогена, -SO₂((C₆-C₁₀)арила), -SO₂((C₁-C₆)алкила), -C(O)NH₂, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), -C(O)((C₁-C₆)алкила), -(C₆-C₁₀)арила или 5-10-членного гетероарила, причем R³ независимо замещен 0-5 R'; и

R⁴, R⁵ и R⁶ является -H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II

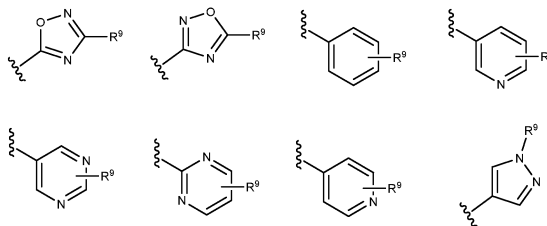
m = 0 или 1;

когда m означает 1, по меньшей мере один R¹ обозначает галоген или -O((C₁-C₆)алкил);

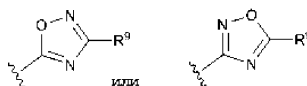
R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, ((CH₂)₁₋₃-(5-10-членного гетероарила) или -(CH₂)₁₋₃-(3-10-членного гетеро-

циклила), причем R^2 независимо замещен 0-3 R^1 ;

R^3 обозначает галоген, $-\text{CN}$, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-\text{C}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$, $-\text{SO}_2$ ($\text{Ph}(\text{Me})$),



причем указанный алкил или Ph независимо замещен 0-3 R^1 и причем R^9 выбран из -H, -Me, -Et, $-\text{CF}_3$, изопропила, -OMe или -трет-бутила; R^4 , R^5 и R^6 обозначают -H. В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II



R^3 обозначает , причем R^9 выбран из -H, -Me, -Et, $-\text{CF}_3$, изопропила или -трет-бутила.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы III

$m = 0$ или 1, и когда m означает 1, R^1 обозначает $-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$;

R^2 выбран из $-(\text{CH}_2)_{1-3}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкила}$ или $-(\text{CH}_2)_{1-3}-(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{арила}$;

R^3 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$ и

каждый из R^4 и R^5 обозначает -H; и

R^6 обозначает -H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы II

$m = 0$ или 1, и когда m означает 1, R^1 обозначает $-\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$;

R^2 обозначает $-\text{OR}^8$, причем R^8 обозначает $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{арил}$, замещенный 0-3 галогенами;

R^3 обозначает $-\text{C}(\text{O})\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$;

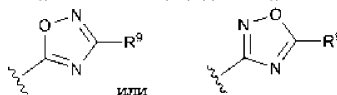
R^4 , R^5 и R^6 оба обозначают -H.

В некоторых вариантах осуществления в соединении формулы IV

$m = 0$ или 1;

R^2 обозначает OR^8 , $-(\text{CH}_2)_n\text{OR}^8$ или $-(\text{CH}_2)_n\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}^8$, причем $n = 1$, и причем R^8 обозначает $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{арил}$ или 5-10-членный гетероарил, причем R^8 независимо замещен 0-3 R^1 ;

R^3 обозначает галоген, -H, $-\text{CN}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил}$, $-\text{C}(\text{O})((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})$,



Причем указанный алкил независимо замещен 0-3 R^1 ;

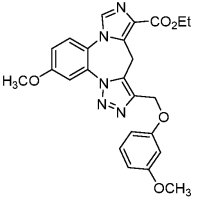
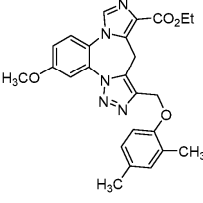
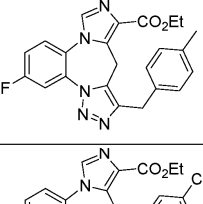
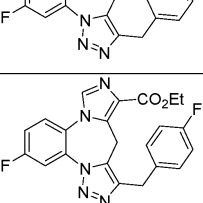
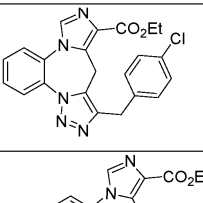
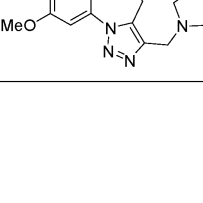
R^9 выбран из -Me, -Et, изопропила или $-\text{CF}_3$;

R^4 и R^5 оба обозначают -H и

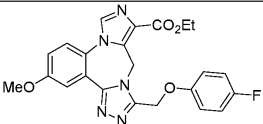
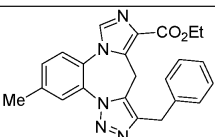
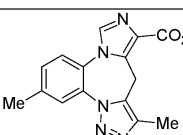
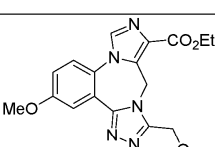
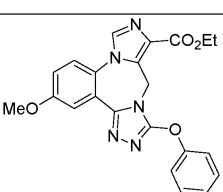
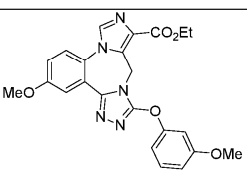
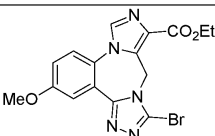
R^6 обозначает -H.

Примеры некоторых соединений согласно настоящей заявке включают

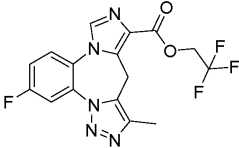
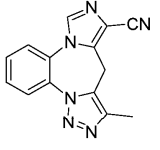
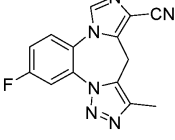
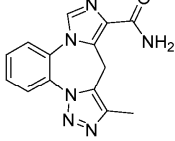
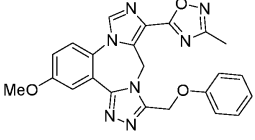
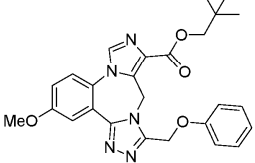
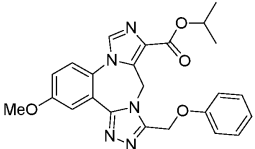
Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

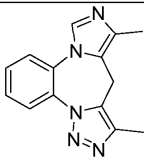
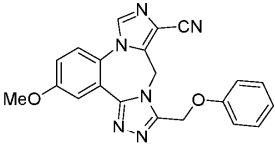
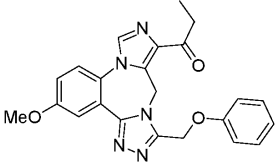
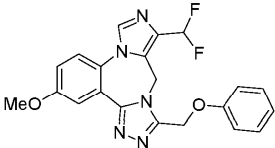
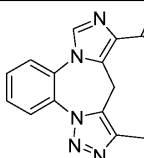
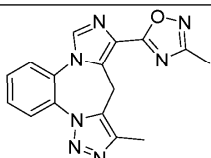
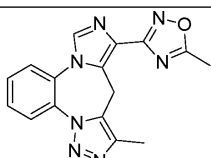
11	
12	
44	
45	
46	
47	
48	

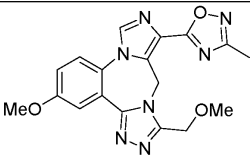
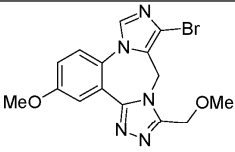
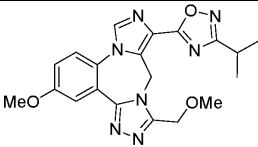
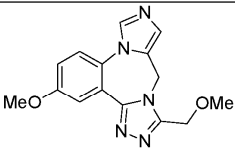
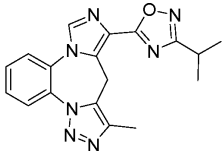
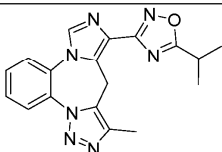
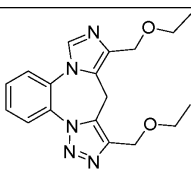
49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

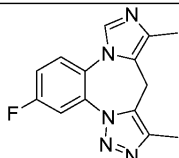
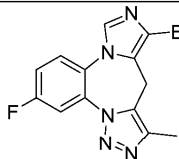
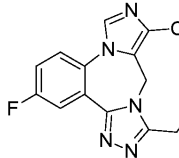
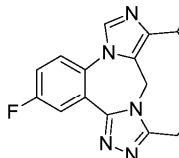
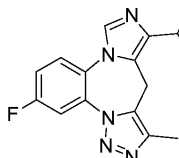
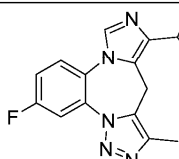
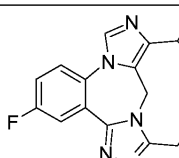
56	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

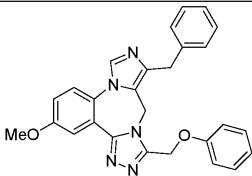
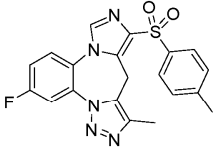
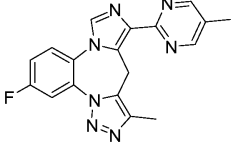
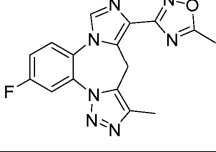
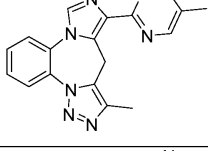
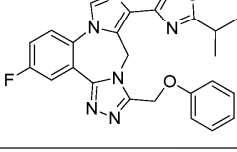
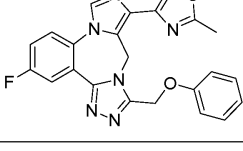
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

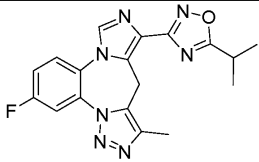
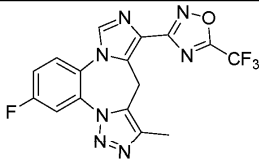
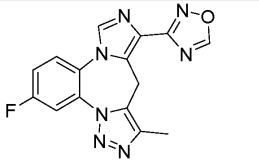
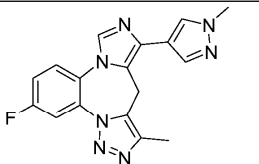
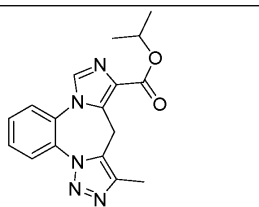
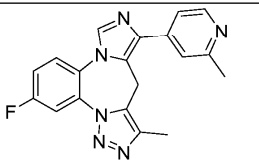
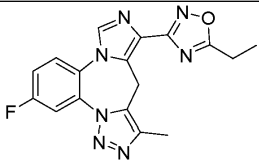
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

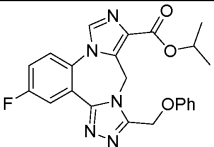
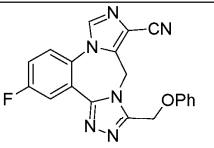
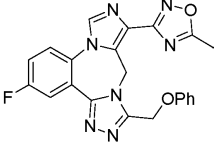
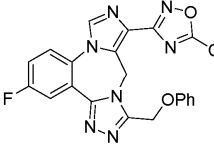
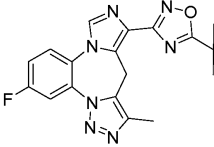
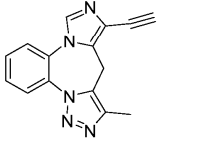
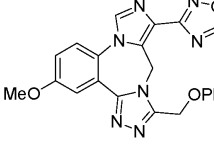
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

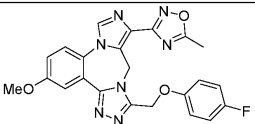
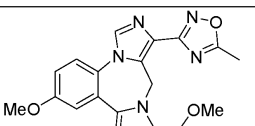
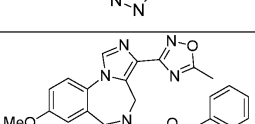
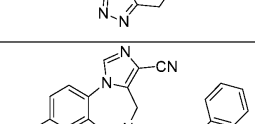
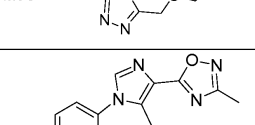
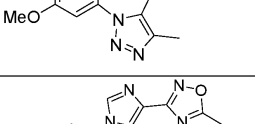
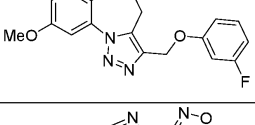
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

и их фармацевтически приемлемые соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинацию.

Любой вариант осуществления, описанный здесь, также предназначен для представления немеченых форм, а также изотопно меченых форм соединений, если не указано иное. Изотопно меченые соединения имеют структуры, представленные формулами, приведенными здесь, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I соответственно. Изобретение включает различные изотопно меченые соединения, как

определено здесь, например, такие, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие изотопно меченые соединения могут быть использованы в метаболических исследованиях (предпочтительно, с ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (с, например, ^2H или ^3H), способах детекции или отображения, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая тесты распределения лекарственного средства или субстрата в ткани, или в радиационном лечении пациентов. В частности, ^{18}F или меченое соединение может быть особенно предпочтительным для исследований SPECT или PET. Изотопно меченые соединения по изобретению и их пролекарства могут обычно быть получены путем осуществления процедур, раскрытых в схемах или в примерах и примерах получения, описанных ниже, путем замены легко доступным изотопно меченым реактивом не меченого изотопно реактива.

Любой из индивидуальных вариантов осуществления, описанных здесь, может определять формулу II, III или IV индивидуально или быть скомбинирован для получения предпочтительного варианта осуществления этого изобретения.

Общая методология синтеза

Соединения по изобретению могут быть получены в целом способами, известными специалисту. На схемах 1-10, приведенных ниже, показаны общие синтетические пути получения соединений формул I-IV. Другие эквивалентные схемы, которые будут очевидны для обычного специалиста в области органической химии, могут альтернативно использоваться для синтеза различных частей молекул, как проиллюстрировано общими схемами, приведенными ниже.

Схема 1. Общий синтез соединения формулы II

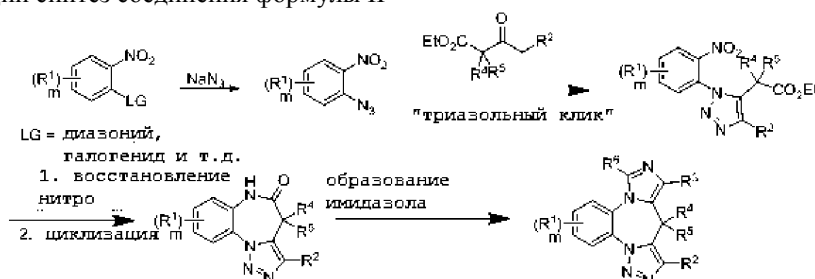


Схема 2. Общий синтез соединения формулы III, в которой X, Y, Z, V и W образуют пиразольное кольцо

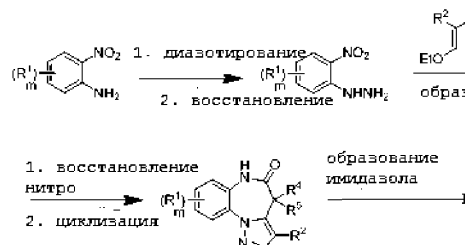


Схема 3. Общий синтез соединения формулы II

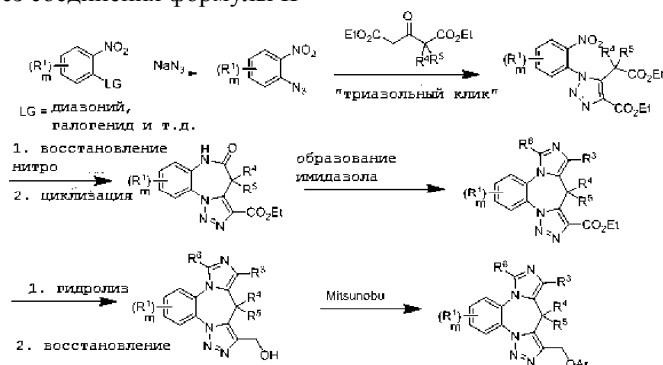


Схема 4. Общий синтез соединений формулы II для обеспечения дивергентной функционализации на триазоло-кольце, сформированном X, Y, Z, V и W

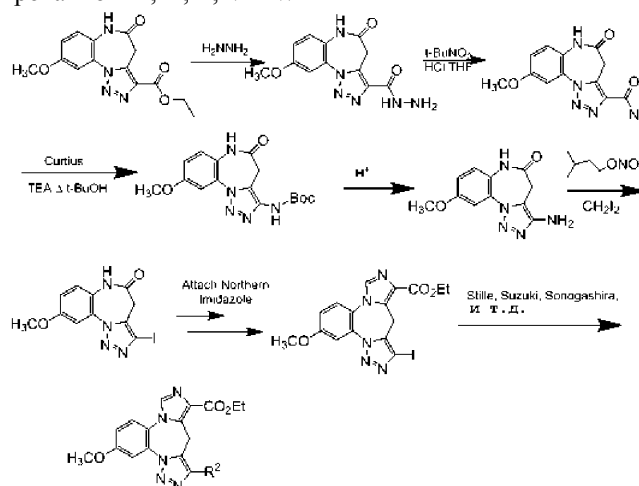


Схема 5. Общий синтез соединения формулы II

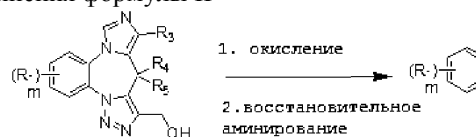


Схема 6. Общий синтез соединения формулы II

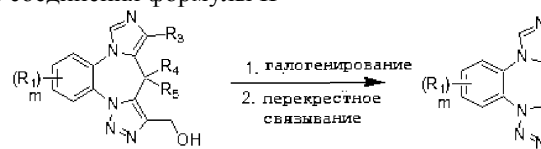


Схема 7. Общий синтез соединения формулы IV, в которой X, Y, Z, V и W образуют замещенное 1,2,4-триазольное кольцо

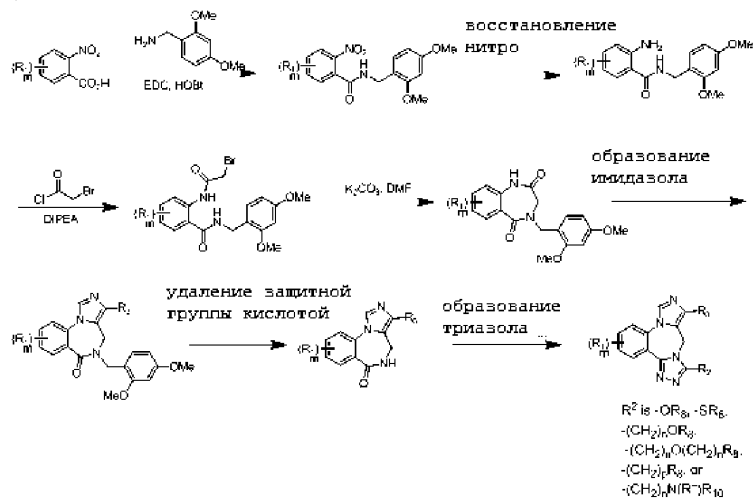


Схема 8. Общий синтез соединения формулы II

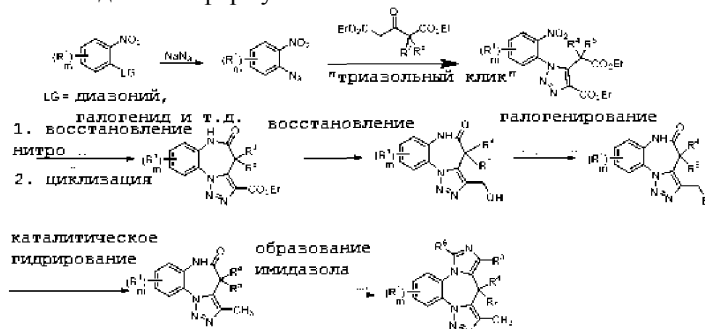


Схема 9. Общий синтез соединения формулы II

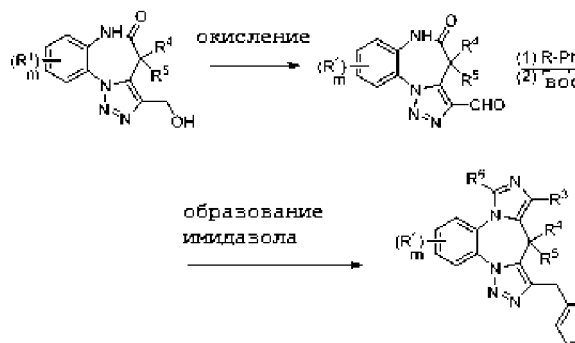
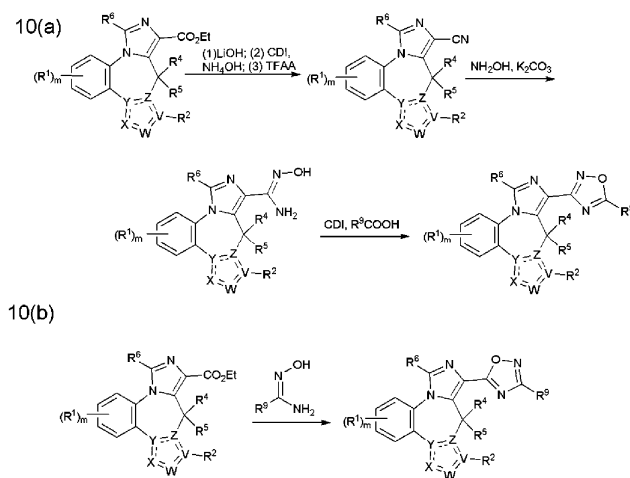


Схема 10. Общий синтез соединения формулы II или IV, в которой X, Y, Z, V и W формирует замещенное триазольное кольцо, такое как 1,2,3-триазольное кольцо или 1,2,4-триазольное кольцо, и верхний имидазол замещен 1,2,4-оксадиазольным кольцом, как проиллюстрировано в 10(a) и 10(b).



Как понятно специалисту, соединения формул II-IV с переменными, отличными от изображенных выше, могут быть получены путем изменения химических реактивов или путей синтеза.

Фармацевтические композиции и способы введения

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение формул I-IV или его фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы, изомеры или комбинации.

Основные азотсодержащие группы, присутствующие в соединениях по изобретению, могут быть кватернизованы такими агентами как низшие алкилгалогениды, такие как метил, этил, пропил и бутилхлориды, бромиды и йодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил, диэтил, дибутил и диамилсульфаты, длинноцепочечные галогениды, такие как децил, лаурил, миристил и стеарилхлориды, бромиды и йодиды, арилалкил галогениды, такие как бензил и фенол бромиды и другие. Таким образом получают водно- или жирорастворимые или диспергируемые продукты.

Следует понимать, что соединения и агенты, используемые в композициях по изобретению, предпочтительно должны легко проникать через гематоэнцефалический барьер, когда их вводят периферически. Соединения, которые не могут проникнуть через гематоэнцефалический барьер, могут, однако, быть эффективно введены непосредственно в центральную нервную систему, например, внутривенным или другим нейросовместимым путем.

В некоторых вариантах осуществления этого изобретения положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R составляют с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтически приемлемые носители, которые могут использоваться в этих композициях, включают, но не ограничены ими, ионообменные материалы, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамин сульфат, динатрий гидрофосфат, калий гидрофосфат, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный оксид кремния, трисиликат магния, поливинил пирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлоза натрия, полиакрилаты, воски, блокполимеры полиэтиленполиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. В других вариантах осуществления никакой носитель не используется. Например, агонист $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A

R (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A) мо-

жет быть введен индивидуально или как компонент фармацевтического состава (терапевтической композиции). Агонист $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R (например, положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A) может быть составлен для введения любым удобным способом для использования в медицине.

В некоторых вариантах осуществления терапевтические способы по изобретению включают введение композиции соединения или агента топически, системно или местно. Например, терапевтические композиции соединений или агентов по изобретению могут быть составлены для введения, например, инъекцией (например, внутривенно, подкожно или внутримышечно), ингаляцией или вдыванием (через рот или через нос) или пероральным, щечным, подъязычным, чрескожным, назальным или парентеральным введением. Композиции соединений или агентов, описанных здесь, могут быть составлены как часть имплантата или устройства, или составлены для медленного или пролонгированного высвобождения. При парентеральном введении, терапевтическая композиция соединений или агентов для использования в этом изобретении находится предпочтительно в апиrogenной, физиологически приемлемой форме. Методы и рецептуры обычно можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Истон, Пенсильвания.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, подходящие для парентерального введения, могут включать положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями или стерильными порошками, которые могут быть воссозданы в стерильные инъекционные растворы или дисперсии непосредственно перед использованием, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые придают составу изотоничность с кровью назначенного реципиента, или суспендирующие агенты или загустители. Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и подходящие смеси этих веществ, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Соответствующая текучесть может поддерживаться, например, при помощи материалов покрытия, таких как лецитин, поддержанием требуемого размера частиц в случае дисперсии и при помощи сурфактантов.

Композиция, включающая положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, может также содержать адъюванты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты и диспергирующие агенты. Профилактика действия микроорганизмов может быть обеспечена включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенолсорбиновой кислоты и т.п. Может также быть желательно включать в композиции изотонические вещества, такие как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, пролонгированная абсорбция инъекционной лекарственной формы может быть обеспечена включением агентов, задерживающих абсорбцию, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых вариантах осуществления изобретения композиции, включающие положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, могут быть введены перорально, например, в форме капсул, облаток, пилюль, таблеток, таблеток для рассасывания (с использованием ароматизированного основания, обычно сахарозы и гуммиарабика или трагаканта), порошков, гранул или в форме раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в форме эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле, или в форме эликсира или сиропа, или в форме пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин и глицерин или сахарозы и гуммиарабик) и т.п., которые содержат предопределенное количество положительного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R в качестве активного ингредиента.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и т.п.), одна или более композиций, включающих положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, могут быть смешаны с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или любым из следующих ингредиентов: (1) наполнители или экстендеры, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремневая кислота; (2) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинил пирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхлители, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) ингибиторы растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые основания; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурил сульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль, фармацевтические композиции могут также включать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа могут также использоваться как наполнители в мягких и твердых желатиновых капсулах с исполь-

зованием таких эксципиентов как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярных полиэтиленгликолей и т.п.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к положительному аллостерическому модулятору $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт (этанол), изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, семени хлопчатника, арахисовое, кукурузное, зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирной кислоты и сорбитана и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, агенты, придающие вкус, красители, ароматизаторы и консерванты.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, такие как этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтилен сорбитол и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическая целлюлоза, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант и их смеси.

Как описано здесь, соединения, агенты и их композиции могут быть введены для медленного, контролируемого или пролонгированного высвобождения. Термин "пролонгированное высвобождение" широко известен в области фармацевтических наук и используется здесь по отношению к контролируемому высвобождению активного соединения или агента из лекарственной формы в среду за (в течение или во время) длительный период времени, например, больше чем или равный одному часу. Лекарственная форма пролонгированного высвобождения высвобождает лекарственное средство в по существу постоянном потоке за длительный период времени, или по существу постоянное количество лекарственного средства постепенно высвобождается за длительный период времени. Термин "расширенное высвобождение", используемый здесь, включает термины "контролируемое высвобождение", "пролонгированное высвобождение", "замедленное высвобождение", "задержанное высвобождение" или "медленное высвобождение", поскольку эти термины используются в фармацевтических науках. В некоторых вариантах осуществления лекарственную форму расширенного высвобождения вводят в форме пластыря или насоса.

Специалист в данной области техники, такой как врач, в состоянии легко определить необходимое количество положительного аллостерического модулятора(ов) $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R для лечения пациента с использованием композиций и способов по изобретению. Понято, что режим введения будет определен для индивидуума с учетом, например, различных факторов, изменяющих действие положительного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, серьезности или стадии заболевания, пути введения и характеристик, уникальных для индивидуума, таких как возраст, масса тела, размеры тела и степень когнитивного нарушения.

В данной области техники известно, что нормализация к площади поверхности является адекватным способом для экстраполяции доз между видами. Для вычисления эквивалентной для человека дозы (HED) на основании дозы, используемой в лечении возрастного когнитивного нарушения у крыс, может использоваться формула $HED (мг/кг) = \text{доза для крысы} (мг/кг) \times 0,16$ (см. Estimating the Safe Starting Dose in Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, December 2002, Center for Biologics Evaluation and Research). Например, с использованием этой формулы, дозировка 10 мг/кг у крыс эквивалентна 1,6 мг/кг у человека. Это превращение основывается на более общей формуле $HED = \text{доза для животных в мг/кг} \times (\text{масса тела животных в кг} / \text{масса тела человека в кг})^{0,33}$.

В некоторых вариантах осуществления изобретения доза положительного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R составляет от 0,0001 до 100 мг/кг/сутки (что, учитывая массу тела типичного пациента-человека, равную 70 кг, составляет от 0,007 до 7000 мг/сутки).

В некоторых вариантах осуществления изобретения интервал введения составляет один раз в 12 или 24 ч. Введение с менее частыми интервалами, такими как один раз в 6 часов, может также использоваться.

При введении в форме имплантата, устройства или состава медленного или расширенного высвобождения положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R может быть введен однократно или за один или более раз периодически в течение целой жизни пациента по мере необходимости. Другие интервалы введения, являющиеся промежуточными или более короткими по отношению к этим интервалам введения для клинических применений могут также использоваться и могут быть определены специалистом на основании способов по изобретению.

Желаемое время введения может быть определено специалистом путем обычного экспериментирования. Например, положительный аллостерический модулятор $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R может быть введен в течение периода 1-4 недели, 1-3 месяца, 3-6 месяцев, 6-12 месяцев, 1-2 года или больше, до це-

лой жизни пациента.

В дополнение к положительному аллостерическому модулятору $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R, композиции по изобретению могут также включать другие терапевтически полезные агенты. Эти другие терапевтически полезные агенты могут быть введены в единственном составе, одновременно или последовательно с положительным аллостерическим модулятором $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R в соответствии со способами по изобретению.

Специалисту будет понятно, что композиции, описанные здесь, могут быть адаптированы и изменены в соответствии с предполагаемым применением, и что композиции, описанные здесь, могут использоваться в других подходящих применениях. Например, композиции согласно этой заявке могут дополнительно включать второй терапевтический агент. Такие другие дополнения и модификации не выходят за пределы объема настоящего описания.

Фармацевтические композиции с нейролептиками

Соединения или композиции согласно этой заявке могут использоваться в комбинации с нейролептиком в лечении когнитивного нарушения, связанного с шизофренией или биполярным расстройством, у пациента, страдающего или подвергающегося риску указанной шизофрении или биполярного расстройства (например, мании). Нейролептик или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват или полиморф, который может быть использован в способах и композициях по изобретению, включают как типичные, так и атипичные нейролептики. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться для лечения одного или более позитивных и/или негативных симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления соединения или композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться для лечения одного или более симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с биполярным расстройством (в частности, мании). В некоторых вариантах осуществления этого изобретения соединения или композиции по изобретению предотвращают или замедляют прогрессию когнитивного нарушения, связанного с шизофренией или биполярным расстройством (в частности, мании) у указанного пациента.

В некоторых вариантах осуществления атипичные нейролептики, подходящие для использования в настоящем изобретении, включают в некоторых вариантах осуществления нейролептик, подходящий для использования в настоящем изобретении, выбран из арипипразола (Bristol-Myers Squibb), оланзапина (Lilly) и zipрасидона (Pfizer) и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов.

Фармацевтические композиции с мемантином

Соединения или композиции согласно этой заявке могут использоваться в комбинации с мемантином или его производным или аналогом в лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациента, страдающего им или подвергающегося риску его развития, включая, без ограничения, имеющего или подвергающегося риску развития возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), вызывающего нарушение памяти MCI, возрастного ухудшения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), деменции, болезни Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении или биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (ALS) и когнитивного нарушения, связанного с терапией рака.

Мемантин, химически также известный как 3,5-диметиладамантан-1-амин или 3,5-диметилтрицикло[3,3,1,1³,7]декан-1-амин, является неконкурентным антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) с умеренной аффинностью. Патентованные названия для мемантина включают: Axura® и Akatinol® (Merz), Namenda® (Forest Laboratories), Ebixa® и Abixa® (Lundbeck) и Memox® (Unipharm). Мемантин в настоящее время доступен в США и в более чем 42 странах во всем мире. Он апробирован для лечения болезни Альцгеймера (AD) в степени от умеренной до тяжелой в США в дозе до 28 мг/сутки. Мемантин и некоторые его производные и аналоги, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, раскрыты в Патентах США 3391142; 4122193; 4273774 и 5061703, которые все включены в настоящее описание посредством ссылок. Другие производные или аналоги мемантина, которые могут быть использованы в настоящем изобретении, включают, но не ограничены ими, соединения, раскрытые в Публикациях заявок на патент США US 20040087658, US 20050113458, US 20060205822, US 20090081259, US 20090124659 и US 20100227852; Публикации заявки на EP патент EP 2260839A2; EP патенте EP 1682109B1 и Публикации заявки на патент WO 2005079779, в которые все включены в настоящее описание путем ссылки. Мемантин, в рамках настоящего изобретения, включает мемантин и его производные и аналоги, а также его гидраты, полиморфы, пролекарства, соли и сольваты. Мемантин, в рамках изобретения, также включает композицию, включающую мемантин или его производное или аналог или фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, полиморф или пролекарство, причем композиция в случае необходимости дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент (такой как терапевтический агент, пригодный для лечения расстройства центральной нервной системы или связанных с ним когнитивных ухудшений). В некоторых вариантах

осуществления композиция мемантина, подходящая для использования в настоящем изобретении, включает мемантин и второй терапевтический агент, который является донепезилом (под товарным знаком Aricept).

В других вариантах осуществления изобретения положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A и мемантин (или производное/аналог мемантина), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства, вводят одновременно или последовательно, либо в единственном составе, либо в отдельных составах, упакованных вместе. В других вариантах осуществления положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A и мемантин (или производное/аналог мемантина), или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства вводят разными путями. В рамках изобретения "комбинация" включает введение в любом из этих составов или любым из этих путей введения.

Фармацевтические композиции с ингибиторами ацетилхолин эстеразы (AChE-Is)

Соединения или композиции согласно этой заявке могут использоваться в комбинации с ингибитором ацетилхолин эстеразы в лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушениями центральной нервной системы (ЦНС), у пациента, страдающего им или подвергающегося риску его развития, включая, без ограничения, имеющего или подвергающегося риску развития возрастного когнитивного нарушения, умеренного когнитивного нарушения (MCI), вызывающего нарушение памяти MCI, возрастного ухудшения памяти (AAMI), возрастного снижения когнитивных способностей (ARCD), деменции, болезни Альцгеймера (AD), продромальной AD, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), шизофрении или биполярного расстройства, бокового амиотрофического склероза (ALS) и когнитивного нарушения, связанного с терапией рака.

В некоторых вариантах осуществления AChE-Is, подходящие для использования в комбинации с соединениями и композициями согласно этой заявке, включают: Донепезил (aricept), галантамин (razadyne) или ривастигмин (Exelon).

В других вариантах осуществления изобретения положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A и AChE-I, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства, вводят одновременно или последовательно, либо в единственном составе, либо в отдельных составах, упакованных вместе. В других вариантах осуществления положительный аллостерический модулятор рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A и AChE-I, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, полиморфы или пролекарства, вводят разными путями. В рамках изобретения, "комбинация" включает введение в любом из этих составов или любым из этих путей введения.

Способы оценки когнитивного нарушения

Модели животных служат важным ресурсом для разработки и оценки лечения когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы. Признаки, характеризующие когнитивное нарушение в моделях животных, как правило, распространяются на когнитивное нарушение у человека. Эффективность в таких моделях животных, как, таким образом, ожидается, будет прогностической в отношении эффективности у человека. Степень когнитивного нарушения в модели животных для расстройства центральной нервной системы и эффективность способа лечения указанного расстройства центральной нервной системы могут быть проверены и подтверждены с использованием множества когнитивных тестов.

Поведенческая задача с использованием радиального восьмирукавного лабиринта (RAM) является одним примером когнитивного теста, позволяющего специфически протестировать пространственную память (Chappell et al. *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Аппарат RAM состоит из, например, восьми равноудалено расположенных рукавов. Рукав лабиринта простирается от каждой лицевой стороны центральной платформы. В дистальном конце каждого рукава расположена кормушка. Пища используется в качестве вознаграждения. Блоки могут позиционироваться для предотвращения входа в любой из рукавов. Также могут использоваться многочисленные дополнительные элементы лабиринта, окружающие аппарат. После фаз привыкания и тренинга, пространственная память пациентов может быть протестирована в RAM в условиях обработки контролем или тестируемым соединением. Как часть теста, пациентов предварительно обрабатывают перед испытаниями носителем в качестве контроля или одной из диапазона дозировок тестируемого соединения. В начале каждого испытания часть рукавов восьмирукавного лабиринта блокируется. Пациентам позволяют получать еду в открытых рукавах, к которым доступ разрешен во время этой начальной "информационной фазы" испытания. Затем пациентов удаляют из лабиринта в течение периода задержки, например, 60-секундной задержки, 15-минутной задержки, одночасовой задержки, двухчасовой задержки, шестичасовой задержки, 24-часовой задержки или дольше) между информационной фазой и последующим "тестом ретенции", во время которого барьеры на лабиринте снимают, таким образом обеспечивая доступ ко всем восьми рукавам. После периода задержки пациентов помещают назад на центральную платформу (причем барьеры для ранее заблокированных рукавов удаляют) и позволяют получать оставшиеся пищевые вознаграждения во время этой фазы испытания, представляющей собой тест ретенции. Идентичность и конфигурация заблокированных рукавов

варьируют от испытания к испытанию. Число "ошибок", которые пациенты делают во время фазы теста ретенции, отслеживают. Ошибка в испытании происходит, если пациенты вошли в рукав, из которого еда была уже взята на предварительном этапе испытания, или если он на втором этапе возвращается в рукав, который уже посетил. Меньшее число ошибок указывает на лучшую пространственную память. Число ошибок, сделанных испытуемым в различных режимах обработки тестируемыми соединениями, может затем быть сравнено в отношении эффективности тестируемого соединения в лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы.

Другим когнитивным тестом, который может использоваться для оценки эффектов тестируемого соединения на ухудшение когнитивной функции на животной модели расстройства центральной нервной системы, является водный лабиринт Морриса. Водный лабиринт представляет собой бассейн, окруженный новым набором структур относительно лабиринта. Протокол тренинга для водного лабиринта может основываться на модифицированной задаче в водном лабиринте, которая, как было показано, является гиппокампаально-зависимой (de Hoz et al., *Eur. J. Neurosci.*, 22: 745-54, 2005; Steele and Morris, *Hippocampus* 9:118-36, 1999). Пациента тренируют на определении местонахождения затопленной спасательной платформы, скрытой под поверхностью бассейна. Во время учебного испытания пациента выпускают в лабиринт (бассейн) со случайных стартовых позиций вокруг периметра бассейна. Стартовая позиция варьирует от испытания к испытанию. Если пациент не определяет местонахождение спасательной платформы в течение заданного времени, экспериментатор ведет и помещает пациента на платформу для «преподавания» местоположения платформы. После периода задержки после последнего учебного испытания тест ретенции в отсутствие спасательной платформы проводят для оценки пространственной памяти. Уровень предпочтения пациентом местоположения спасательной платформы (теперь отсутствующей), измеряемый, например, по времени, проведенному мышью в этом местоположении, или по числу пересечений мышью этого местоположения, указывает лучшую пространственную память, т.е., лечение когнитивного нарушения. Предпочтение местоположения спасательной платформы в разных условиях обработки может затем быть сравнено в отношении эффективности тестируемого соединения в лечении когнитивного нарушения, связанного с расстройствами центральной нервной системы.

Существуют различные тесты, известные в данной области техники, для оценки когнитивной функции у человека, например, и без ограничения, оценка изменения по шкале общего клинического впечатления (шкала CIBIC-плюс); мини-оценка психического состояния (MMSE); нейропсихиатрический опросник (NPI); клиническая шкала оценки деменции (CDR); Кембриджская автоматизированная батарея нейропсихологических тестов (CANTAB); гериатрическая шкала клинической оценки Sandoz (SCAG), тест Бушке на селективное запоминание (Buschke & Fuld, 1974); дополнительный критерий ассоциаций вербальных пар; дополнительный критерий логической памяти; дополнительный критерий визуальной репродукции пересмотренной шкалы памяти Векслера (WMS-R) (Wechsler, 1997); тест визуальной ретенции Бентона или задача на явный принудительный выбор с 3 альтернативами или консенсусный нейропсихологический тест с батареей MATRICS. См. Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98, (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81, (1994); Rey, *L'examen clinique en psychologie*, (1964); Kluger et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12: 168-79, (1999); Marquis et al., 2002 and Masur et al., 1994. См. также Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T., and Marder, S.R. (2011), *The FDA-NIMH-MATRICES guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later?* *Schizophr. Bull.* 37, 1209-1217. Другим примером когнитивного теста у человека является задача явного принудительного выбора с 3 альтернативами. В этом тесте пациентам предлагают цветные фотографии обычных объектов, состоящие из смеси трех типов пар изображений: подобные пары, идентичные пары и несвязанные пары. Вторая из пары подобных объектов упоминается как "приманка". Эти пары изображений полностью рандомизированы и представлены индивидуально как серии изображений. Пациентам дают задание сделать заключение относительно того, являются ли замеченные объекты новыми, старыми или подобными. Ответ "подобный" на представление приманки указывает успешное извлечение пациентом из памяти. В отличие от этого оценка приманки как "старой" или "новой" указывает на то, что правильное извлечение из памяти не происходило.

В дополнение к оценке когнитивной продуктивности, прогрессия возрастного когнитивного нарушения и деменции, а также превращение возрастного когнитивного нарушения в деменцию может быть проверена путем оценки суррогатных изменений в мозге пациента. Суррогатные изменения включают, без ограничения, изменения регионарных объемов мозга, деградацию перфорантного пути и изменения, замеченные в функции мозга с помощью fMRI в состоянии покоя (R-fMRI) и позитронной эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой (FDG-PET). Примеры регионарных объемов мозга, которые могут быть использованы в контроле прогрессии возрастного когнитивного нарушения и деменции, включают сокращение гиппокампального объема и сокращение объема или толщины энторинальной коры. Эти объемы могут быть измерены у пациента, например, с использованием MRI. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6: 239-246 (2010). Было показано, что деградация перфорантного пути связана со старением, а также снижением когнитивной функции. Например, пожилые люди с сильной деградацией перфорантного пути обычно хуже проходят гиппокамп-зависимые тесты на запоминание. Деградация перфорантного пути может быть подвергнута мониторингу у пациентов посредством диффузионно-тензорной визуализации.

зации со сверхвысоким разрешением (DTI). Yassa et al., PNAS 107: 12687-12691 (2010). fMRI в состоянии покоя (R-fMRI) включает отображение мозга во время отдыха и запись спонтанных низкочастотных ($<0,1$ Гц) колебаний большой амплитуды в сигнале fMRI, временно коррелирующих через функционально связанные области. Бивариантный анализ функциональной связанности, независимые компонентные анализы и/или частотные анализы сигналов используются для раскрытия функциональной связанности между областями мозга, особенно теми областями, связанность которых увеличивается или уменьшается с возрастом, а также степень когнитивного нарушения и/или деменции. FDG-PET использует захват FDG как меру регионарной метаболической активности в мозге. Было показано, что снижение захвата FDG в областях, таких как кора заднего отдела поясной извилины, височно-теменная кора и префронтальная ассоциативная кора, было связано со степенью снижения когнитивных способностей и деменции. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010), Herholz et al., *NeuroImage* 17: 302-316 (2002).

Возрастное когнитивное нарушение

Изобретение относится к способам и композициям для лечения возрастного когнитивного нарушения или риска этого нарушения с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (т.е., соединения по изобретению), такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии возрастного когнитивного нарушения. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с возрастным когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления лечение возрастного когнитивного нарушения включает замедление превращения возрастного когнитивного нарушения (включая, но не ограничиваясь ими, MCI, ARCD и AAMI) в деменцию (например, AD). Способы и композиции могут использоваться для пациентов-людей в клинических применениях в лечении возрастного ухудшения когнитивных способностей при таких состояниях как MCI, ARCD и AAMI или в случае риска этих состояний. Доза композиции и интервал введения для способа являются такими, как описано здесь, которые безопасны и эффективны в этих применениях. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с возрастным когнитивным нарушением, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации.

В некоторых вариантах осуществления пациент, который получает лечение способами и композициями по изобретению, демонстрирует возрастное когнитивное нарушение или подвергается риску такого ухудшения. В некоторых вариантах осуществления возрастное когнитивное нарушение включает, без ограничения, возрастное ухудшение памяти (AAMI), умеренное когнитивное нарушение (MCI) и возрастное снижение когнитивных способностей (ARCD).

Модели животных служат важным ресурсом для разработки и оценки лечения таких возрастных когнитивных ухудшений. Признаки, характеризующие возрастное когнитивное нарушение в моделях животных, как правило, распространяются на возрастное когнитивное нарушение у человека. Эффективность в таких моделях животных, как, таким образом, ожидается, будет прогностической в отношении эффективности у человека.

Различные животные модели возрастного когнитивного нарушения известны в данной области техники. Например, экстенсивная поведенческая характеристика идентифицирует естественную форму когнитивного нарушения у скрещенного штамма возрастных крыс Long-Evans (Charles River Laboratories; Gallagher et al., *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993)). В поведенческой оценке с водным лабиринтом Морриса (MWM) крысы изучают и запоминают местоположение спасательной платформы, управляемой конфигурацией пространственных стимулов, окружающих лабиринт. Когнитивное основание производительности проверяют в тестовых испытаниях с помощью измерения пространственных предпочтений животного в поиске местоположения спасательной платформы. Возрастные крысы в исследуемой популяции не испытывают никаких затруднений при плавании к платформе, находящейся в прямой видимости, но возрастное ухудшение обнаруживается, когда платформа закамуфлирована, что требует использования пространственной информации. Производительность в случае индивидуальных возрастных крыс скрещенного штамма Long-Evans варьирует в значительной степени. Например, часть этих крыс выполняют задания наравне с молодыми взрослыми крысами. Однако приблизительно 40-50% выходят за пределы диапазона производительности для молодых крыс. Эта вариабельность среди возрастных крыс отражает достоверные индивидуальные различия. Таким образом, в возрастной популяции некоторые животные демонстрируют ухудшение когнитивных способностей, и их определяют как имеющие возрастное ухудшение (AI), а другие животные не демонстрируют ухудшения, и их определяют как не имеющие возрастного ухудшения (AU). См., например, Colombo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14195-14199, (1997); Gallagher and Burwell, *Neurobiol. Aging* 10: 691-708, (1989); Gallagher et al. *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993); Rapp and Gallagher, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 9926-9930, (1996); Nicolle et al., *Neuroscience* 74: 741-756, (1996); Nicolle et al., *J. Neurosci.* 19: 9604-9610, (1999); Международная Патентная

Публикация WO2007/019312 и Международная Патентная Публикация WO 2004/048551. Такая животная модель возрастного когнитивного нарушения может использоваться для тестирования эффективности способов и композиций по изобретению в лечении возрастного когнитивного нарушения.

Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении возрастного когнитивного нарушения может быть оценена с помощью множества когнитивных тестов, включая водный лабиринт Морриса и радиальный восьмирукавный лабиринт, как обсуждается здесь.

Деменция

Изобретение также относится к способам и композициям для лечения деменции с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии деменции. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с деменцией. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления изобретения оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с деменцией, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации. В некоторых вариантах осуществления деменция является болезнью Альцгеймера (AD), сосудистой деменцией, деменцией с телами Леви или лобно-височной деменцией. Способы и композиции могут использоваться для пациентов-людей в клинических применениях в лечении деменции. Доза композиции и интервал введения для способа являются такими, как описано здесь, которые безопасны и эффективны в этих применениях.

Модели животных служат важным ресурсом для разработки и оценки лечений деменции. Признаки, характеризующие деменцию в моделях животных, как правило, распространяются на деменцию у человека. Таким образом, эффективность в таких моделях животных, как ожидается, будет прогностической в отношении эффективности у человека. Различные животные модели деменции известны в данной области техники, такие как трансгенные мыши PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg и APP+PS1. Sankaranarayanan, Curr. Top. Medicinal Chem. 6: 609-627, 2006; Kobayashi et al. Genes Brain Behav. 4: 173-196. 2005; Ashe and Zahns, Neuron. 66: 631-45, 2010. Такие животные модели деменции могут использоваться для тестирования эффективности способов и композиций по изобретению в лечении деменции.

Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении деменции или когнитивного нарушения, связанного с деменцией, могут быть оценены в животных моделях деменции, а также на людях с деменцией, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Посттравматическое стрессовое расстройство

Изобретение также относится к способам и композициям для лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD) с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии PTSD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с PTSD. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с PTSD, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации. Способы и композиции могут использоваться для пациентов-людей в клинических применениях в лечении PTSD. Доза композиции и интервал дозировки для способа являются такими, как описано здесь, которые безопасны и эффективны в этих применениях.

Пациентов с PTSD (и, в меньшей степени, подвергшиеся травмам пациенты без PTSD) имеют меньшие гиппокампальные объемы (Woon et al., Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych. 34, 1181-1188; Wang et al., Arch. Gen. Psychiatry 67:296-303, 2010). PTSD также связан со сниженной когнитивной продуктивностью. Пожилые люди с PTSD демонстрируют большие снижения когнитивной продуктивности относительно контрольных пациентов (Yehuda et al., Bio. Psych. 60: 714-721, 2006) и имеют большую вероятность развития деменции (Yaffe et al., Arch. Gen. Psych. 678: 608-613, 2010).

Модели животных служат важным ресурсом для разработки и оценки лечения PTSD. Признаки, характеризующие PTSD в моделях животных, как правило, распространяются на PTSD у человека. Таким образом, эффективность в таких моделях животных, как ожидается, будет прогностической в отношении эффективности у человека. Различные модели животных PTSD известны в данной области техники.

Одна модель крысы PTSD представляет собой сенсibilизацию с временной зависимостью (TDS).

TDS включает экспонирование животного к сильно стрессовому событию, сопровождаемому ситуативным напоминанием предшествующего стресса. Следующее является примером TDS. Крыс размещают в фиксаторе, затем помещают в бассейн и дают плавать в течение, например, 20 мин. После этого каждой крысе немедленно вводят газообразный анестетик до потери сознания, и наконец, высушивают. Животных оставляют в покое в течение многих дней, например, одной недели. Затем крыс подвергают процедуре "повторного стресса", состоящей из начального стрессогенного события, например, процедуры плавания в бассейне (Liberzon et al., *Psychoneuroendocrinology* 22: 443-453, 1997; Harvery et al., *Psychopharmacology* 175:494-502, 2004). TDS приводит к улучшению акустического стартл-рефлекса (ASR) у крысы, который сопоставим с гипертрофированной акустической реакцией испуга, которая является ярко выраженным симптомом PTSD (Khan and Liberzon, *Psychopharmacology* 172: 225-229, 2004). Такие животные модели PTSD могут использоваться для тестирования эффективности способов и композиций по изобретению в лечении PTSD.

Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении PTSD или когнитивного нарушения, связанного с PTSD, может также быть оценена в животных моделях PTSD, а также на людях с PTSD, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Шизофрения и биполярное расстройство

Изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании) с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление развития шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Шизофрения характеризуется широким спектром психопатологии, включая позитивные симптомы, такие как аберрантные или искаженные ментальные репрезентации (например, галлюцинации, бред) или связанные с дисрегуляцией допамина симптомы (например, гипердопаминергические реакции, гипердопаминергические поведенческие реакции, допаминергическая гиперактивность или гипердвигательная активность или психоз), негативные симптомы, характеризующиеся снижением мотивации и адаптивных целенаправленных действий (например, ангедония, аффективная тупость, абулия), и когнитивное нарушение. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более позитивных и/или негативных симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с шизофренией. Далее, существует много других психиатрических заболеваний, таких как шизотипическое и шизоаффективное нарушение, другие острые и хронические психозы и биполярное расстройство (в частности, мания), которые имеют симптоматику, перекрывающуюся с шизофренией. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, а также когнитивного нарушения, связанного с биполярным расстройством (в частности, манией). В некоторых вариантах осуществления изобретения оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с шизофренией или биполярным расстройством, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации. Способы и композиции могут использоваться для пациентов-людей в клинических применениях в лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Доза композиции и интервал дозировки для способа являются такими, как описано здесь, которые безопасны и эффективны в этих применениях.

Когнитивные ухудшения ассоциированы с шизофренией. Они предшествуют началу психоза и присутствуют у здоровых родственников. Когнитивные ухудшения, ассоциированные с шизофренией, составляют хороший прогностический признак для функционального результата и являются базовой функцией нарушения. Когнитивные признаки при шизофрении отражают дисфункцию в сетях фронтальных отделов коры и гиппокампа. Пациенты с шизофренией также демонстрируют гиппокампальные патологии, такие как сокращение объема гиппокампа, сокращение размера нейронов и дисфункциональная гиперактивность. Дисбаланс возбуждения и ингибирования в этих отделах головного мозга были также задокументированы у пациентов с шизофренией, что позволяет предположить, что лекарственные средства, нацеленные на ингибирующие механизмы, могут иметь терапевтическое значение. См., например, Guidotti et al., *Psychopharmacology* 180: 191-205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183:187-194, 2010; Wood et al., *NeuroImage* 52:62-63, 2010; Vinkers et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217-1233, 2009; Young et al., *Pharmacol. Ther.* 122:150-202, 2009.

Модели животных служат важным ресурсом для разработки и оценки лечения шизофрении. Признаки, характеризующие шизофрению в моделях животных, как правило, распространяются на шизофрению у человека. Таким образом, эффективность в таких моделях животных, как ожидается, будет прогностической в отношении эффективности у человека. Различные животные модели шизофрении известны в данной области техники.

Одна животная модель шизофрении представляет собой длительное лечение метионином. Обрабо-

танные метионином мыши демонстрируют недостаточную экспрессию GAD67 в лобной коре и гиппокампе, подобно описанному в мозге *postmortem* пациентов с шизофренией. Они также демонстрируют подавление страха и дефициты социальных взаимодействий (Tremolizzo et al., PNAS, 99: 17095-17100, 2002). Другой животной моделью шизофрении является лечение крыс метилоксиметанол ацетатом (ММ). Беременным самкам крыс вводили ММ (20 мг/кг, внутривентриально) в день 17 беременности. ММ-лечение стимулирует процесс патологического развития, приводя к подобным шизофрении фенотипам у потомства, включая анатомические изменения, поведенческие дефициты и измененную нейронную обработку информации. Более специфично подвергнутые лечению ММ крысы демонстрируют сниженную плотность парвальбумин-положительных ГАМКергических вставочных нейронов в частях префронтальной коры и гиппокампа. В поведенческих тестах подвергнутые лечению ММ крысы демонстрируют сниженное латентное торможение. Латентное торможение является поведенческим феноменом, при котором снижается способность к узнаванию стимула, к которому было предшествующее экспонирование с любыми последствиями. Эта тенденция игнорировать ранее положительные стимулы и уменьшать формирование связи с такими стимулами, как полагают, предотвращает сенсорную перегрузку. Низкое латентное торможение является признаком психоза. Латентное торможение может быть проверено у крыс следующим образом. Крыс разделяют на две группы. Одну группу предварительно подвергают действию звука во множестве испытаний. Другую группу не подвергают действию звука. Обе группы затем подвергают процедуре слухового укоренения страха, в которой тот же звук представляют одновременно с вредным стимулом, например, ударом током в лапу. Впоследствии, обеим группам дают звук и наблюдают изменение двигательной активности крыс во время подачи звука. После закрепления страха, крысы отвечают на подачу звука путем сильного ослабления двигательной активности. Однако группа, которую подвергали действию звука перед периодом выработки условного рефлекса, показывает сильное латентное торможение: подавление двигательной активности в ответ на подачу звука уменьшено. Подвергнутые лечению ММ крысы, в отличие от этого, демонстрируют ухудшенное латентное торможение. Т.е. экспонирование к действию звука до закрепления страха не имеет никакого значительного эффекта в подавлении выработки условного рефлекса страха, (см. Lodge et al., J. Neurosci., 29:2344-2354, 2009). Такие животные модели шизофрении могут использоваться для тестирования эффективности способов и композиций по изобретению в лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

Подвергнутые лечению ММ крысы демонстрируют значительно усиленные двигательные реакции (или аберрантную двигательную активность) на введение низкой дозы D-амфетамина. Подвергнутые лечению ММ крысы также демонстрируют значительно большее число спонтанно активизирующихся вентральных тегментальных допаминовых (DA) нейронов. Эти результаты, как считается, являются последствием чрезмерной гиппокампальной активности, поскольку у подвергнутых лечению ММ крыс деактивация вентрального гиппокампа (vHipp) (например, *intra-vHipp* введение блокатора натриевого канала, тетродотоксина (TTX) крысам ММ) полностью обращала повышенную активность популяции нейронов DA и также нормализовала увеличенное амфетамин-индуцированное двигательное поведение. Корреляция гиппокампальной дисфункции и гиперреактивности системы DA, как считается, лежат в основе усиленного ответа на амфетамин у подвергнутых лечению ММ животных и психоза у пациентов, страдающих шизофренией. См. Lodge D. J. et al. *Neurobiology of Disease* (2007), 27(42), 11424-11430. Использование подвергнутых лечению ММ крыс в вышеописанном исследовании может подойти для использования в тестировании эффективности способов и композиций согласно настоящему изобретению в лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Например, способы и композиции по изобретению могут быть оценены с использованием подвергнутых лечению ММ животных в отношении их эффектов на регуляцию центрального гиппокампа (vHipp), на повышенную активность популяции нейронов DA и на гиперактивный локомоторный ответ на амфетамин у подвергнутых лечению ММ животных.

У подвергнутых лечению ММ крыс гиппокампальная дисфункция (HPC) приводит к системной гиперактивности дофамина. Бензодиазепин-положительный аллостерический модулятор (РАМ), селективный для $\alpha 5$ субъединицы рецептора ГАМК_A, SH-053-2'F-R-CH₃, тестировали на его эффекты на гиппокампальную производительность (HPC). Эффект SH-053-2'F-R-CH₃ на гиперактивный локомоторный ответ на амфетамин у подвергнутых лечению ММ животных также был исследован. РАМ $\alpha 5$ ГАМК_AR сокращает количество спонтанно активных нейронов DA в вентральной тегментальной области (VTA) крыс ММ до уровней, наблюдаемых у обработанных солевым раствором крыс (контрольная группа) как при системном введении, так и при непосредственном вливании в вентральный HPC. Кроме того, нейроны HPC как у обработанных солевым раствором, так и у подвергнутых лечению ММ животных показывают уменьшенные кортикальные ответы после лечения РАМ $\alpha 5$ ГАМК_AR. Кроме того, увеличенный локомоторный ответ на амфетамин, наблюдаемый у подвергнутых лечению ММ крыс, снижается после лечения РАМ $\alpha 5$ ГАМК_AR. См. Gill K. M et al. *Neuropsychopharmacology* (2011), 1-9. Использование подвергнутых лечению ММ крыс в вышеописанном исследовании может подойти для использования в настоящем изобретении для тестирования эффективности способов и композиций по изобрете-

нию в лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании). Например, способы и композиции по изобретению могут быть оценены с использованием подвергнутых лечению МАМ животных в отношении их эффектов на гиппокампальную производительность (НРС) и на гиперактивный локомоторный ответ на амфетамин у подвергнутых лечению МАМ животных.

Введение МАМ беременным крысам в эмбриональный день 15 (E15) сильно ухудшает пространственную память или способность к изучению пространственного местоположения четырех пунктов на лучевом восьмирукавном лабиринте у потомства. Кроме того, подвергнутые лечению МАМ в эмбриональный день 17 (E17) крысы могут достигать уровня производительности контрольных крыс в начальных стадиях обучения, но неспособны обрабатывать и восстанавливать пространственную информацию при введении задержки в 30 мин, что указывает на значительное ухудшение оперативной памяти. См. Gourevitch R. et al. (2004). *Behav. Pharmacol.* 15, 287-292. Такие животные модели шизофрении могут использоваться для тестирования эффективности способов и композиций по изобретению в лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

Апоморфин-индуцированное карабкающееся (AIC) и стереотипное (AIS) поведение у мышей являются другой моделью животных, которая может быть использована в этом изобретении. Агенты вводят мышам на желаемом уровне дозы (например, внутривентрально введением). Затем, например, 30 мин спустя экспериментальным мышам проводят провокацию апоморфином (например, 1 мг/кг подкожно). Спустя 5 мин после инъекции апоморфина фыркающе-лижуще-грызущий синдром (стереотипное поведение) и карабкающееся поведение, индуцированные апоморфином, оценивают и регистрируют для каждого животного. Считывания могут быть повторены каждые 5 мин во время 30-минутного сеанса тестирования. Оценки для каждого животного суммируют для всего 30-минутного сеанса тестирования для каждого синдрома (стереотипное и карабкающееся поведение). Если эффект достигает по меньшей мере 50%-го ингибирования и значения ID_{50} (95%-й доверительный интервал) вычисляется с помощью нелинейного вычисления наименьших квадратов с обратным прогнозом. Средние оценки карабкающегося и стереотипного поведения могут выражаться как процент от контрольных значений, наблюдаемых у обработанных носителем (например, обработанных солевым раствором) мышей, получающих апоморфин. См. Grauer S. M. et al. *Psychopharmacology* (2009) 204, 37-48. Эта модель мышей может использоваться для тестирования эффективности способов и композиций по изобретению в лечении шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании).

В другой известной преклинической модели шизофрении крыс хронически экспонируют действию кетамина, неконкурентного антагониста рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA), что приводит к позитивным и негативным психотическим симптомам и когнитивному нарушению. Самцам крыс Long-Evans вводят внутривентрально кетамин (30 мг/кг, два раза в день) в течение двух недель во время пубертатного периода (2 месяца). Крыс подвергают поведенческим тестам, когда они достигают взрослого возраста (приблизительно 4-5 месяцев), в отношении поведенческих симптомов в ответ на экспонирование к действию кетамина и в отношении эффективности лечения для облегчения этих симптомов. См., например, Enomoto et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 33 (2009) 668-675.

Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении шизофрении или когнитивного нарушения, ассоциированного с ней, могут также быть оценены в животных моделях шизофрении или биполярного расстройства (в частности, мании), а также на пациентах с шизофренией, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Боковой амиотрофический склероз (ALS)

Изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения ALS с помощью положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии ALS. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с ALS. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с ALS, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации. Способы и композиции могут использоваться для пациентов-людей в клинических применениях в лечении ALS. Доза композиции и интервал дозировки для способа являются такими, как описано здесь, которые безопасны и эффективны в этих применениях.

В дополнение к дегенерации мотонейронов ALS характеризуется дегенерацией нейронов в энторинальной коре и гиппокампе, дефицитами памяти и повышенной возбудимостью нейронов в различных областях мозга, таких как кора.

Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении ALS или когнитивного нарушения, связанного с ALS, может также быть оценена в моделях животных ALS, а также на человеке с ALS, с помощью множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Когнитивное нарушение, связанное с терапией рака

Изобретение дополнительно относится к способам и композициям для лечения когнитивного нарушения, связанного с терапией рака, с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии когнитивного нарушения, связанного с терапией рака. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с когнитивным нарушением, связанным с терапией рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с когнитивным нарушением, связанным с терапией рака, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации. Способы и композиции могут использоваться для пациентов-людей в клинических применениях в лечении когнитивного нарушения, связанного с терапией рака. Доза композиции и интервал дозировки для способа являются такими, как описано здесь, которые безопасны и эффективны в этих применениях.

Терапия, использующаяся в лечении рака, включая химиотерапию, облучение или их комбинации, может вызывать когнитивное нарушение у пациентов в отношении таких функций как память, изучение и внимание. Цитотоксичность и другие неблагоприятные побочные эффекты на мозг терапии рака являются основанием для этой формы когнитивного нарушения, которое может сохраняться в течение многих десятилетий. (Dietrich et al., *Oncologist* 13:1285-95, 2008; Soussain et al., *Lancet* 374:1639-51, 2009).

Когнитивное нарушение после терапии рака отражает дисфункцию в путях лобных отделов коры и гиппокампе, которые являются важными для нормального познания. В моделях животных, экспонированные к химиотерапии или к облучению оказывают негативное влияние на производительность в тестах познания, специфично зависящего от этих мозговых систем, особенно гиппокампа (Kim et al., *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al., *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Таким образом, лекарственные средства, предназначенные для этих корковых и гиппокампальных систем, могут оказывать нейропротективное действие у пациентов, получающих лечение рака, и быть эффективными в лечении симптомов когнитивного нарушения, которое может продлиться дольше времени вмешательства, используемых в качестве терапий рака.

Модели животных служат важным ресурсом для разработки и оценки лечения когнитивного нарушения, связанного с терапией рака. Признаки, характеризующие когнитивное нарушение, связанное с терапией рака, в моделях животных, как правило, могут быть экстраполированы на когнитивное нарушение, связанное с терапией рака, у человека. Таким образом эффективность в таких моделях животных, как ожидается, будет прогностической в отношении эффективности у человека. Различные животные модели когнитивного нарушения, связанного с терапией рака, известны в данной области техники.

Примеры животных моделей когнитивного нарушения, связанного с терапией рака, включают лечение животных антибластоными средствами, такими как циклофосфамид (СУР), или с использованием облучения, например, ⁶⁰Со гамма-лучи. (Kim et al., *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang et al., *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Когнитивная функция животных моделей когнитивного нарушения, связанного с терапией рака, может затем быть протестирована с помощью когнитивных тестов для испытания эффективности способов и композиций по изобретению в лечении когнитивного нарушения, связанного с терапией рака. Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении когнитивного нарушения, связанного с терапией рака, а также пациентов-людей с когнитивным нарушением, связанным с терапией рака, с помощью множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Болезнь Паркинсона (PD)

Болезнь Паркинсона (PD) является неврологическим расстройством, характеризующимся уменьшением произвольных движений. Пациент, страдающий этим заболеванием, демонстрирует сокращение моторной активности и более медленные произвольные движения по сравнению со здоровым человеком. У пациента наблюдается характерное лицо "маски", тенденция к спешке при ходьбе, склоненная осанка и общая слабость мышц. Существует типичная ригидность пассивных движений по типу "свинцовой трубы". Другим важным признаком заболевания является тремор конечностей, наблюдаемый в покое и уменьшающийся во время движений.

Болезнь Паркинсона, этиология которой неизвестна, относится к группе наиболее распространенных двигательных расстройств, называемых паркинсонизмом, поражающих приблизительно одного человека на тысячу. Эти другие нарушения, сгруппированные под именем паркинсонизма, могут являться следствием вирусной инфекции, сифилиса, артериосклероза и травмы и экспонирования к токсичным химическим веществам и наркотикам. Тем не менее, считается, что аномальная потеря синаптической стабильности может привести к разрушению нейронных схем и к заболеваниям мозга. Вне зависимости от того, является ли это результатом генетики, употребления наркотиков, процесса старения, вирусных инфекций или других различных причин, дисфункция в нейронной коммуникации является первоначальной

ной для многих неврологических заболеваний, таких как PD (Myrthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

Независимо от причины заболевания главным патологическим признаком является дегенерация допаминергических клеток в базальных ганглиях, особенно в черной субстанции. Вследствие преждевременной гибели допаминсодержащих нейронов в черной субстанции, самая крупная структура базальных ганглиев, стриатум, имеет уменьшенное поступление от черной субстанции, что приводит к снижению высвобождению допамина. Понимание основной патологии привело к введению первого успешного лечения, которое может облегчить болезнь Паркинсона. Фактически все подходы к терапии заболевания основываются на замещении допамина. Лекарственные средства, в настоящее время используемые в лечении, могут превращаться в допамин после преодоления гематоэнцефалического барьера или они могут повысить синтез допамина и уменьшить его распад. К сожалению, главному патологическому событию, дегенерации клеток в черной субстанции, это не помогает. Заболевание продолжает прогрессировать и часто после определенного отрезка времени лечение замещением допамина теряет свою эффективность.

Изобретение относится к способам и композициям для лечения PD с помощью положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии PD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с PD. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением. Например, способы и композиции согласно настоящему раскрытию могут использоваться для облегчения моторных/когнитивных нарушений, симптоматических в отношении болезни Паркинсона. Кроме того, способы и композиции согласно настоящему раскрытию могут быть использованы для лечения ухудшения памяти, симптоматического в отношении болезни Паркинсона. В некоторых вариантах осуществления изобретения оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с PD, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации.

Существует множество моделей животных для PD. Примеры модели животных для PD включают модель резерпина, модель метамфетамина, модель 6-гидроксидопамина (6-OHDA), модель 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридина (MPTP), модель паракват (PQ)-манеба, модель ротенона, модель 3-нитротирозина и генетические модели с использованием трансгенных мышей. Трансгенные модели включают мышей, которые экспрессируют α -синуклеин, экспрессируют человеческие мутантные формы α -синуклеина, или мышей, которые экспрессируют мутации LRRK2. См. обзор этих моделей Ranjita B. et al. (Ranjita B. et al. *BioEssays* 2002, 24, 308-318). Дополнительная информация относительно этих моделей животных доступна из Jackson Laboratories (см. также <http://research.jax.org/grs/parkinsons.html>), а также в многочисленных публикациях, раскрывающих использование этих утвержденных моделей.

Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении PD или когнитивного нарушения, связанного с PD, может быть оценена в любой из вышеупомянутых животных моделей PD, а также на человеке с PD, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Аутизм

Аутизм является нарушением нервно-психического развития, характеризующимся дисфункцией в трех основных поведенческих размерностях: повторяющееся поведение, социальные дефициты и когнитивные расстройства. Область повторяющегося поведения включает компульсивные поведения, нетипичную привязанность к объектам, строгую приверженность режимам или ритуалам и однообразные двигательные манеры, такие как стереотип и самостимулирующее поведение. Область социального дефицита включает дефициты во взаимных социальных взаимодействиях, недостаток зрительного контакта, сниженные способности к продолжению разговора и сниженные навыки ежедневных взаимодействий. Когнитивные расстройства могут включать языковые патологии. Аутизм является неврологическим расстройством, приводящим к недееспособности, поражающим тысячи американцев и включающим множество подтипов с различными предполагаемыми причинами и немногими задокументированными приводящими к улучшению случаями лечения. Нарушения аутического спектра могут иметь место при рождении или могут иметь более позднее начало, например, в два или три года. Не существует каких-либо ясных биологических маркеров аутизма. Диагноз этого нарушения ставится путем рассмотрения степени, до которой ребенок соответствует поведенческому синдрому, характеризующемуся плохими коммуникативными способностями, особенностями в социальных и когнитивных способностях и недостаточно адаптируемыми поведенческими моделями. Дисфункция в нейронной коммуникации считается одной из первопричин аутизма (Myrthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214). Недавние исследования показали, что в нарушении аутического спектра (ASD) имеет место дефицит ГАМК_A $\alpha 5$, что подтверждает необходимость дальнейших исследований системы

ГАМК при этом нарушении (Mendez MA, et al. *Neuropharmacology*. 2013, 68: 195-201).

Изобретение также относится к способам и композициям для лечения аутизма с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии аутизма. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с аутизмом. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением или когнитивным расстройством. Например, способы и композиции согласно настоящему раскрытию могут использоваться для облегчения двигательных/когнитивных расстройств, симптоматических в отношении аутизма. В некоторых вариантах осуществления изобретения оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с аутизмом, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации.

Модель аутизма у крыс с использованием вальпроевой кислоты (VPA), в которой используют электрофизиологические методы *in vitro*, разработанные Rodier et al. (Rodier, P. M. et al. *Reprod. Toxicol.* 1997, 11, 417-422), представляет собой одну из наиболее исчерпывающих животных моделей аутизма, основанных на развитии инсульта, и основывается на наблюдении, что беременные женщины, которых лечили VPA в 1960-х гг., во время ограниченного временного окна эмбриогенеза, имели намного более высокий риск рождения аутичного ребенка, чем здоровая популяция. Потомство беременных крыс, обработанных VPA, демонстрирует несколько анатомических и поведенческих симптомов, типичных для аутизма, таких как уменьшенное число мозжечковых нейронов Пуркинье, ухудшенное социальное взаимодействие, повторяющееся поведение, а также других симптомов аутизма, включая расширенную обработку в памяти выходящих страх событий. См. Rinaldi T. et al. *Frontiers in Neural Circuits*, 2008, 2, 1-7. Другая мышиная модель, мыши BTBR T+tf/J (BTBR), установленная модель с сильными поведенческими фенотипами, относящимися к трем диагностическим поведенческим симптомам аутизма - необычные социальные взаимодействия, сниженная коммуникация и повторяющееся поведение - использовали для исследования эффективности селективного отрицательного аллостерического модулятора рецептора mGluR5, GRN-529. См., например, Silverman J. L. et al. *Sci Transl. Med.* 2012, 4, 131. Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении аутизма или когнитивных расстройств, связанных с аутизмом, может быть оценена в VPA-модели аутизма у крыс или модели мышей BTBR T+tf/J (BTBR), а также на человеке с аутизмом, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Умственная отсталость

Умственная отсталость является генерализованным расстройством, характеризующимся значительно сниженной когнитивной функцией и дефицитами в приспособительных поведении. Умственная отсталость часто определяется как балл Коэффициента Интеллекта (IQ) меньше 70.

Врожденные причины являются одними из многих первопричин умственной отсталости. Дисфункция в нейронной коммуникации также считается одной из первопричин умственной отсталости (Myrthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

В некоторых случаях умственная отсталость включает, но не ограничена ими, синдром Дауна, велокардиофациальный синдром, эмбриональный алкогольный синдром, синдром ломкой X-хромосомы, синдром Клинефелтера, нейрофиброматоз, врожденный гипотиреоз, синдром Уильямса, фенилкетонурию (PKU), синдром Смита-Лемли-Опица, синдром Прадера-Вилли, синдром Фелана-Макдермиды, синдром Моуэта-Уилсона, цилиопатию, синдром Лоу и синдром ломкой X-хромосомы сидерического типа. Синдром Дауна является нарушением, включающим комбинацию врожденных дефектов, включая определенную степень умственной отсталости, характерные черты лица и, часто, пороки сердца, учащенные инфекции, проблемы со зрением и слухом и другими проблемами со здоровьем. Синдром ломкой X-хромосомы является распространенной формой наследственной умственной отсталости, появляющейся с частотой 1 на 4000 у мужчин и 1 на 8000 у женщин. Этот синдром также характеризуется задержкой в развитии, гиперактивностью, синдромом дефицита внимания и подобным аутичному поведением. Не существует какого-либо эффективного лечения синдрома ломкой X-хромосомы.

В настоящем изобретении рассматривается лечение легкой умственной отсталости, умеренной умственной отсталости, тяжелой умственной отсталости, глубокой умственной отсталости и умственной отсталости неуточненной серьезности. Такая умственная отсталость может быть, но не обязательно, связана с хромосомальными изменениями (например, синдром Дауна вследствие трисомии 21), наследственностью, беременностью и перинатальными проблемами и другими тяжелыми психическими расстройствами. Это изобретение относится к способам и композициям для лечения умственной отсталости с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лече-

ние включает предотвращение или замедление развития умственной отсталости. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с умственной отсталостью. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным расстройством/ухудшением. Например, способы и композиции согласно настоящему раскрытию могут использоваться для облегчения моторных/когнитивных ухудшений, симптоматических в отношении умственной отсталости. В некоторых вариантах осуществления изобретения оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с умственной отсталостью, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации.

Несколько моделей животных были разработаны для умственной отсталости. Например, модель мышей с нокаутом была разработана для синдрома ломкой X-хромосомы. Синдром ломкой X-хромосомы является обычной формой умственной отсталости, вызванной отсутствием белка FMR1, FMRP. Были идентифицированы два гомолога FMRP, FXR1P и FXR2P. FXR2P демонстрирует высокую экспрессию в мозге и яичке, как FMRP. Мыши с нокаутом по FxR2 и FmR1 и мыши с двойным нокаутом FmR1/FxR2, как считается, являются полезными моделями в отношении умственной отсталости, такой как синдром ломкой X-хромосомы. См., Bontekoe C. J. M. et al. Hum. Mol. Genet. 2002, 11 (5): 487-498. Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении умственной отсталости или когнитивного расстройства/ухудшения, связанного с умственной отсталостью, может быть оценена в этих моделях мышей и других моделях животных, разработанных для умственной отсталости, а также на человеке с умственной отсталостью, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Компульсивное поведение (обсессивно-компульсивное расстройство)

Обсессивно-компульсивное расстройство ("OCD") является психическим состоянием, обычно характеризующимся вторгающимися, повторными нежелательными мыслями (обсессии), приводящими к компульсивному поведению и ментальным действиям, которые человек чувствует себя обязанным совершить (компульсия). Текущие эпидемиологические данные указывают, что OCD является четвертым наиболее распространенным психическим расстройством в США. Некоторые исследователи предполагают, что распространенность OCD составляет от одного до трех процентов, несмотря на то, что распространенность клинически признанного OCD намного ниже, что позволяет предположить, что у многих людей это нарушение не может быть диагностировано. Пациенты с OCD часто диагностируются психологом, психиатром или психоаналитиком согласно диагностическим критериям, описанным в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition text revision (DSM-IV-TR) (2000), включающим характеристики обсессий и компульсий. Характеристики обсессий включают: (1) рецидивные и постоянные мысли, импульсы или изображения, переживаемые как вторгающиеся и которые причиняют выраженное беспокойство или тревогу; (2) эти мысли, импульсы или изображения не являются просто чрезмерным беспокойством о реальных проблемах; и (3) человек пытается игнорировать или подавлять такие мысли, импульсы или изображения, или нейтрализовать их некоторой другой мыслью или действием. Человек распознает, что навязчивые мысли, импульсы или изображения являются продуктом его или ее собственного ума и не основаны на действительности. Характеристики компульсий включают:

(1) повторяющееся поведение или повторяющиеся ментальные действия, которые человек чувствует себя обязанным совершить в ответ на обессию, или согласно правилам, которые должны быть строго соблюдены;

(2) поведение или ментальные действия направлены на предотвращение или ослабление тревоги или предотвращение некоторого страшного события или ситуации; однако это поведение или ментальные действия фактически не связаны с проблемой, или они являются чрезмерными.

Лица с OCD, как правило, выполняют задачи (или компульсию) для поиска облегчения при связанной с обсессией тревоге. Повторные поведения, такие как мытье рук, подсчет, проверка или очистка, часто выполняются с надеждой на предотвращение обсессивных мыслей или на то, что это заставит их уйти. Выполнение этих "ритуалов", однако, обеспечивает только временное облегчение. У лиц с OCD может также быть диагностирован целый спектр других психических расстройств, таких как генерализованное тревожное расстройство, анорексия, паническая атака или шизофрения.

Дисфункция в нейронной коммуникации считается одной из первопричин для обсессивного расстройства (Myrthe van Spronsen and Casper C. Hoogenraad, Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2010, 10, 207-214). Исследования позволяют предположить, что OCD может быть связано с патологическими уровнями нейромедиатора, называемого серотонином. Первичное лечение OCD состоит из поведенческой терапии, когнитивной психотерапии и лекарственных средств. Лекарственные средства для лечения включают ингибиторы обратного захвата серотонина (SRIs), такие как пароксетин (Seroxat™, Paxil®, Xetanor™, ParoMerck™, Rexetin™), сертралин (Zoloft®, Stimuloton™), флуоксетин (Prozac®, Bioxetin™), эсциталопрам (Lexapro®) и флувоксамин (Luvox®), а также трициклические антидепрессанты, в частности, клонипрамин (Anafranil®). Бензодиазепины также используются в лечении. Целых 40-60% пациентов, одна-

ко, адекватно не отвечают на терапию SRI, и еще большая пропорция пациентов не испытывают полную ремиссию их симптомов.

Изобретение относится к способам и композициям для лечения OCD с использованием агониста рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (например, положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A), такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии OCD. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с OCD. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением или когнитивным расстройством. Например, способы и композиции согласно настоящему раскрытию могут использоваться для лечения когнитивных расстройств при OCD и/или улучшения когнитивной функции у пациентов с OCD. В некоторых вариантах осуществления изобретения, оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с OCD, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации.

Квинпиrolсенситивная модель крыс была разработана для OCD. Компульсивное проверочное поведение у квинпиrolсенситивных крыс подвергают прерыванию, что является характеристикой компульсий OCD.

Кроме того, модель грызунов индуцированной графиком полидипсии (SIP) для обсессивно-компульсивного синдрома использовали для оценки эффектов нового агониста рецептора 5-HT_{2C}, WAY-163909. См., например, Rosenzweig-Lipson S. et al. *Psychopharmacology* (Berl) 2007, 192, 159-70. Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении OCD, или когнитивного нарушения или когнитивных расстройств, связанных с OCD, может быть оценена в вышеописанных моделях животных и других моделях животных, разработанных для OCD, а также у человека с OCD, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Наркотическая зависимость

Наркотическая зависимость (например, наркомания, алкоголизм) является психическим расстройством. Зависимость не возникает мгновенно после контакта с злоупотребляемым веществом. Скорее она включает множественные, комплексные невральные адаптации, развивающиеся с различными динамиками в пределах от часов до дней и месяцев (Kauer J. A. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007, 8, 844-858). Путь к зависимости обычно начинается с добровольного использования одного или более контролируемых веществ, таких как наркотики, барбитураты, метамфетамины, алкоголь, никотин и любое множество других таких контролируемых веществ. С течением времени, при растущем употреблении контролируемого вещества(веществ), способность добровольно воздерживаться от контролируемого вещества(веществ) снижается вследствие влияния длительного использования на функции мозга, и таким образом, на поведение. Также наркотическая зависимость обычно характеризуется компульсивной тягой к поиску и употреблению вещества, которая сохраняется даже перед лицом негативных последствий. Тяга может представлять изменения в основной нейробиологии пациента, которая, вероятно, должна быть обращена значимым способом, если должно быть достигнуто восстановление. Наркотическая зависимость также характеризуется во многих случаях абстиненцией, которая в случае некоторых веществ является опасной для жизни (например, алкоголь, барбитураты), а в случае других может приводить к существенной болезненности (которая может включать тошноту, рвоту, лихорадку, головокружение и профузное потоотделение), истощению и сниженной способности к восстановлению, например, алкоголизм, также известный как алкогольная зависимость, является одним из видов такой наркотической зависимости. Алкоголизм прежде всего характеризуется четырьмя симптомами, включающими тягу, потерю контроля, физическую зависимость и переносимость. Эти симптомы также могут характеризовать зависимость от других контролируемых веществ. Тяга к алкоголю, а также другим контролируемым веществам, часто так же сильна, как потребность в еде или воде. Таким образом, алкоголик может продолжать пить, несмотря на серьезные последствия с семьей, здоровьем и/или юридические последствия.

В недавней работе, в которой исследовали эффекты злоупотребления алкоголем, центральными стимуляторами и опиатами на центральную нервную систему (ЦНС), было продемонстрировано множество неблагоприятных эффектов, связанных с психическим здоровьем, включая вызванные веществами ухудшения в познании. См., Nyberg F. *Cognitive Impairments in Drug Addicts*, Chapter 9. В нескольких лабораториях и клиниках были замечены случаи значительного ущерба, наносимого функции мозга вследствие употребления этих средств. Среди неблагоприятных эффектов злоупотребляемых средств на мозг можно назвать такие, которые способствуют ускоренному старению. Наблюдение, получившее особое внимание в течение последних лет, состоит в том, что хронические наркоманы демонстрируют выраженное ухудшение в областях мозга, связанных с исполнительной функцией и функцией памяти. Отмеченный нейроадаптация, вызванная вызывающими аддикцию веществами, такими как алкоголь, центральные стимуляторы и опиаты, влечет уменьшенный нейрогенез в субгранулярной зоне (SGZ) гиппокампа.

Действительно, было сделано предположение, чтобы сниженный нейрогенез в SGZ у взрослых может изменять гиппокампальную функцию таким способом, что это способствует рецидиву и сохранению аддиктивного поведения. Это также влечет возможность того, что сниженный нейрогенез может способствовать когнитивным расстройствам, вызываемым этими злоупотребляемыми веществами.

Изобретение относится к способам и композициям для лечения наркотической зависимости с использованием положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A, такого как выбранный из соединений или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов, полиморфов, изомеров или комбинаций, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает предотвращение или замедление прогрессии наркотической зависимости. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с наркотической зависимостью. В некоторых вариантах осуществления симптом, который подвергают лечению, является когнитивным нарушением. Например, способы и композиции согласно настоящему раскрытию могут использоваться для лечения когнитивного нарушения и/или улучшения когнитивной функции у пациентов с наркотической зависимостью. В некоторых вариантах осуществления изобретения оно относится к способу сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с наркотической зависимостью, включающему стадию введения указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации.

Несколько моделей животных были разработаны для изучения наркотической зависимости. Например, модели генетически отобранных предпочитающих алкоголь крыс спирта Marchigian Sardinian (msP) были разработаны для изучения нейробиологии хронического алкоголизма. См., Ciccocioppo R. et al. *Substance addiction Biology* 2006, 11, 339-355. Эффективность способов и композиций по изобретению в лечении наркотической зависимости или когнитивного нарушения, связанного с наркотической зависимостью, могут также быть оценены в животных моделях наркотической зависимости, а также у человека с наркотической зависимостью, с использованием множества когнитивных тестов, известных в данной области техники, как обсуждается здесь.

Критерии области исследования (RDoC)

Изобретение также относится к способам и композициям для лечения ухудшения при неврологических расстройствах и психоневрологических состояниях с использованием положительного аллостерического модулятора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации, как описано здесь. В некоторых вариантах осуществления лечение включает облегчение, смягчение или замедление прогрессии одного или более симптомов, связанных с таким ухудшением. В другом аспекте изобретение относится к способам и композициям для сохранения или улучшения когнитивной функции у пациента с использованием соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, полиморфа, изомера или комбинации.

Ожидается, что критерии области исследования (RDoC) увеличат клинические критерии, такие как DSM и ICD, для диагностики заболевания и нарушений, затрагивающих нервную систему (см., например, Am. J. Psychiatry 167:7 (2010)). RDoC предназначен для обеспечения классификации на основе открытий в геномике и нейробиологии, а также клинических наблюдений. Высокая экспрессия рецепторов $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A в специфических нервных путях в нервной системе может быть терапевтическими мишенями дисфункции нервных путей, идентифицируемыми под RDoC.

Тесты на связывание субъединицы $\alpha 5$ ГАМК_A и активность положительного аллостерического модулятора рецептора

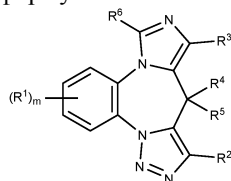
Сродство тестируемых соединений к рецептору ГАМК_A, включающему субъединицу $\alpha 5$ ГАМК_A, может быть определено с помощью тестов связывания рецептора, которые известны в данной области техники. См., например, патент США 7642267 и патент США 6743789, которые включены в настоящее описание путем ссылки.

Активность тестируемых соединений как положительных аллостерических модуляторов $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R может быть проверена электрофизиологическими способами, известными в данной области техники. См., например, патент США 7642267 и Guidotti et al., *Psychopharmacology* 180: 191-205, 2005. Активность положительного аллостерического модулятора может быть проверена, например, путем испытания ГАМК-индуцируемой проводимости хлоридных ионов рецепторов ГАМК_A, включающих субъединицу $\alpha 5$ ГАМК_A. Клетки, экспрессирующие такие рецепторы, могут быть подвергнуты действию эффективного количества соединения по изобретению. Такие клетки могут быть введены *in vivo* в контакт с соединениями по изобретению через контакт с жидкостью организма, содержащей соединение, например через контакт с цереброспинальной жидкостью. *In vitro* тесты могут быть проведены путем контакта клеток с соединением по изобретению в присутствии ГАМК. Увеличенная ГАМК-индуцируемая проводимость хлоридных ионов в клетках, экспрессирующих рецепторы ГАМК_A, включающие субъединицу $\alpha 5$ ГАМК_A, в присутствии тестируемого соединения, указывает на активность положительного аллостерического модулятора указанного соединения. Такие изменения в проводимости

могут быть обнаружены, например, с помощью теста фиксации потенциала, проводимого на ооцитах Хепорус, в которые инъецирована мРНК субъединицы рецептора ГАМК_A (включая РНК субъединицы $\alpha 5$ ГАМК_A), клетках НЕК 293, трансфицированных плазмидами, кодирующими субъединицы рецептора ГАМК_A, или *in vivo*, *ex vivo* или культивируемыми нейронами.

Суммируя, изобретение может быть представлено следующими вариантами осуществления.

Вариант осуществления 1: Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

m является целым числом, выбранным из 0-1;

R¹ отсутствует или выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала-, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, -OCF₃, -CF₃;

R² выбран из: галогена, -R, -C(O)OR, C(O)R, -(C(R)₂)₁-₃-OR, -(CR)₁-₃R, -(C(R)₂)₁-₃NR₂, C(O)N(R)₂;

R³ выбран из галогена, -R, -C(O)OR, -CN, -C(O)R, -C(O)NH₂, -(C(R)₂)₁-₃-OR, -SO₂R;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

каждый R независимо выбран из

H-,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала-,

(C₆-C₁₀)арила,

(C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

3-10-членного гетероцикла,

5-10-членного гетероарила и

где указанный гетероцикл содержит 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из N и O, и указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

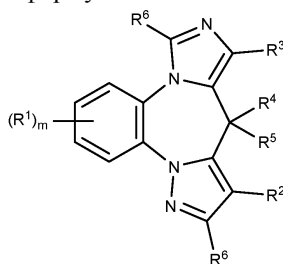
где в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или если две группы R присоединены к одному атому, две группы R вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-1 гетероатома, независимо выбранных из N и O, где указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R'

где в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R", -OR", -CN и -CF₃;

где в каждом случае R" независимо выбран из H, -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арила и (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала.

Вариант осуществления 2: Соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

m представляет собой целое число, выбранное из 0-1;

R¹ выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала-, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала и -OCF₃;

R² является -(C(R)₂)₁-₃R и -C(O)OR;

R³ является -C(O)OR;

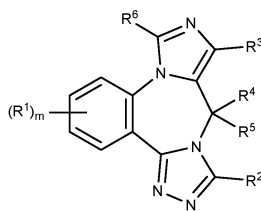
R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

каждый R независимо выбран из

H-,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала и (C₆-C₁₀)арила.

Вариант осуществления 3: Соединение формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

R^1 выбран из галогена, (C_1-C_{12}) алифатического радикала, $-O-(C_1-C_{12})$ алифатического радикала и $-OCF_3$;

R^2 выбран из галогена, $-OR^8$, $-SR^8$, $-(CH_2)_nOR^8$, $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, где R^2 независимо замещен 0-5 R' ;

R^3 выбран из галогена, $-R$, $-OR$, $-CN$, $-(C(R)_2)_{1-3}R$, $-(C(R)_2)_{1-3}OR$, $C(O)OR$, $C(O)R$, $C(O)NH_2$;

R^4 , R^5 и R^6 являются H;

каждый R^8 независимо является $-(C_1-C_6)$ алкилом, $-(C_3-C_{10})$ циклоалкилом, (C_6-C_{10}) арилом или 5-10-членным гетероарилом, где указанный (C_6-C_{10}) арил необязательно конденсирован с (C_6-C_{10}) арилом, и где каждый R^8 независимо замещен 0-5 R' ;

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-1;

каждый R независимо выбран из

H-,

(C_1-C_{12}) алифатического радикала,

(C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_{12}) алифатического радикала,

3-10-членного гетероцикла,

5-10-членного гетероарила;

где указанный гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

где указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N и O;

где каждый R независимо замещен 0-5 R' ;

где каждый R' независимо выбран из галогена, $-R''$, $-OR''$, $-CF_3$, $-OCF_3$;

где каждый R'' независимо выбран из H, $-(C_1-C_6)$ алкила и (C_6-C_{10}) арила.

Вариант осуществления 4: Соединение по варианту осуществления 1, в котором в котором R^2 выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, $-R$, $-(C(R)_2)_{1-3}R$, $-(C(R)_2)_{1-3}OR$, $-CF_3$ и $-C(O)OR$, причем каждый R независимо замещен 0-5 R' ;

(2) группы, состоящей из H-, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-CH_2-O((C_1-C_6)$ алкила), $-(C((C_1-C_6)$ алкил) $)_{1-3}-O((C_1-C_6)$ алкила), $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, (C_3-C_{10}) циклоалкила, $-C(O)O((C_1-C_6)$ алкила), 3-10-членного гетероцикла, (C_6-C_{10}) арила, 5-10-членного гетероарила, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_{12}) алифатического радикала, (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_{12}) алифатический радикал- $O-$, причем указанный R^2 независимо замещен 0-5 R' ;

(3) группы, состоящей из H-, Me-, Et-, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклогексила, CF_3 , $-C(O)OMe$, $-C(O)OEt$, $-CH_2OMe$, $-CH_2OEt$, $-CH_2OPh$, $-CH_2$ -пирролидина, $-CH_2$ -морфолина, $-CH_2$ -пиридина, $-CH_2Ph$, причем указанный R^2 замещен 0-3 R' ;

(4) Me-, замещенного 0-3 R' , независимо выбранными из $-R''$, OR'' , оксо-, $-CH_2OR''$, $-CH_2NR''_2$, $-C(O)N(R'')_2$, $-C(O)OR''$, $-CF_3$, $-OCF_3$ и $-N(R'')_2$,

причем R'' независимо выбран из H, $-(C_1-C_6)$ алкила, (C_6-C_{10}) арила и (C_6-C_{10}) арил- (C_1-C_6) алкила;

(5) группы, состоящей из $-CH_2Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-Ph$, $-CH_2OPh$, CH_2CH_2OPh , $-CH_2$ -пирролидина, $-CH_2$ -морфолина, $-CH_2$ -пиридина и $-CH_2Ph$, причем указанные Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R' ;

(6) группы, состоящей из $-CH_2Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-Ph$, $-CH_2OPh$, CH_2CH_2OPh , $-CH_2$ -пирролидина, $-CH_2$ -морфолина, $-CH_2$ -пиридина и $-CH_2Ph$, причем указанные Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R' , в которых указанный $-Ph$, пирролидин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R' , независимо выбранными из F-, Cl-, CN-, Me-, Et-, OMe и OEt; и

(7) группы, состоящей из Me-, $-C(O)OEt$, $-CH_2Ph$, $-CH_2OPh$, $-CH_2$ -пирролидин, $-CH_2$ -пиридин или $-CH_2$ -морфолин, причем указанный $-Ph$, пирролидин, пиридин или морфолин замещен 0-3 R' , независимо выбранными из F-, Me и OMe.

Вариант осуществления 5: соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, в котором каждый R^1 независимо выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, $-R$, $-OR$;

(2) группы, состоящей из галогена, H-, $-(C_1-C_6)$ алкила, $-O((C_1-C_6)$ алкила) или

(3) группы, состоящей из H-, F-, Cl-, Br-, OMe, OEt.

Вариант осуществления 6: соединение согласно варианту осуществления 5, в котором по меньшей мере один R^1 обозначает (1) $-OR$; (2) $-O((C_1-C_6)$ алкил) или (3) OMe.

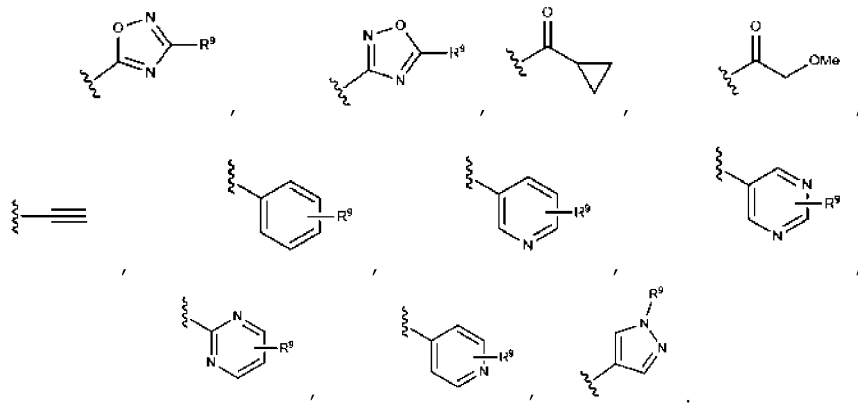
Вариант осуществления 7: Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором R^3 выбран

из:

(1) группы, состоящей из галогена, -R, -CN, -CF₃, -SO₂R, -C(O)N(R)₂, -C(O)R и -C(O)OR, причем каждый R независимо замещен 0-5 R';

(2) группы, состоящей из -H, -F, -Br, -Cl, - (C₁-C₆)алкила, -CN, -C≡CH, -CF₃, -SO₂((C₁-C₆)алкила), -C(O)N((C₁-C₆)алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)((C₁-C₆)алкила), -SO₂(C₆-C₁₀)арил)-C(O)O((C₁-C₆)алкила), -(C₂-C₆)алкенила, -(C₂-C₆)алкинила, -(C₆-C₁₀)арила, 5-10-членного гетероарила, причем указанный алкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R'; или

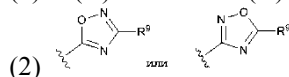
(3) группы, состоящей из -H, -C(O)OMe, -C(O)Et, -C(O)NMe₂, -C(O)NH₂, -C(O)OEt, -C(O)OCH₂ (трет-бутила), -C(O)OCH₂CF₃, -C(O)O(изопропила), -C(O)NEt₂, -CHF₂, -CN, -C≡CH, -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Ph(Me), -CF₃, -CHF₂, -Me, -Et, -Br, -Cl, -CH₂Ph,



где R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила, -трет-бутила и циклопропила.

Вариант осуществления 8: Соединение согласно варианту осуществления 7, в котором R³ обозначает:

(1) -C(O)OMe или -C(O)OEt или



(2) , где R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила, -трет-бутила и циклопропила.

Вариант осуществления 9: Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором

m = 0-1;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, -H, -(C₁-C₆)алкила, -ОН, -O((C₁-C₆)алкила), CF₃, OCF₃, причем указанный алкил независимо замещен 0-5 R';

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, (C₆-C₁₀)арил-О-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, -(5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем указанный алкил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из -(C₁-C₆)алкила, -SO₂((C₁-C₆)алкила), -C(O)N((C₁-C₆)алкил)₂ и -C(O)O((C₁-C₆)алкила), причем указанный алкил независимо замещен 0-5 R';

R⁴, R⁵ и R⁶ являются -H.

Вариант осуществления 10: соединение согласно варианту осуществления 9, в котором

m = 0 или 1;

когда m означает 1, по меньшей мере один R¹ обозначает галоген или -O((C₁-C₆)алкил);

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала и (C₆-C₁₀)-арил-О-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем указанный арил независимо замещен 0-5 R', независимо выбранными из -F, -Me и -OMe;

R³ обозначает -C(O)O((C₁-C₆)алкил);

R⁴ и R⁵ оба обозначают -H и

R⁶ обозначает -H.

Вариант осуществления 11: Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором

m = 0-1;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, -H, -(C₁-C₆)алкила, O((C₁-C₆)алкила), CF₃, OCF₃, причем указанный R¹ независимо замещен 0-5 R';

R² выбран из

-(C₁-C₆)алкила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила),

(C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(C₆-C₁₀)арил-О-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(C₆-C₁₀)арил-N(R'')-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(5-10-членный гетероарил)-О-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(3-10-членный гетероцикл)-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,
причем R² независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из

-(C₁-C₆)алкила, -C≡CH, -CN, галогена, -SO₂((C₆-C₁₀)арила), -SO₂((C₁-C₆)алкила), -C(O)N((C₁-C₆)алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), -C(O)((C₁-C₆)алкила), -(C₆-C₁₀)арила, 5-10-членного гетероарила, причем R³ независимо замещен 0-5 R';

R⁴, R⁵ и R⁶ является -H.

Вариант осуществления 12: Соединение согласно варианту осуществления 11, в котором

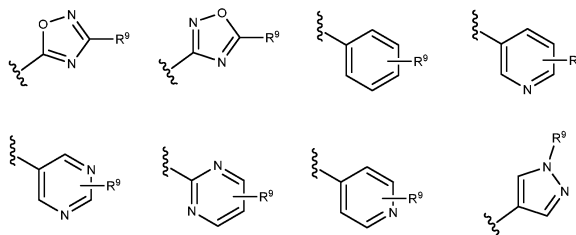
m = 0 или 1;

когда m означает 1, по меньшей мере один R¹ обозначает галоген или -O((C₁-C₆)алкил);

R² выбран из

-(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, (5-10-членный гетероарил)-(C₁-C₁₂)алифатического радикала и (3-10-членный гетероцикл)-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем R² независимо замещен 0-3 R';

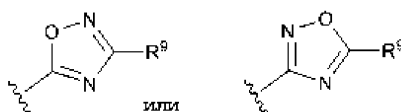
R³ обозначает галоген, -CN, -C≡CH, -C(O)NH₂, -(C₁-C₆)алкил, -C(O) ((C₁-C₆)алкил), -C(O)O((C₁-C₆)алкил), -SO₂ (Ph(Me))



причем R³ независимо замещен 0-3 R' и причем R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила, -OMe, -трет-бутила и циклопропила;

R⁴, R⁵ и R⁶ обозначают -H.

Вариант осуществления 13: Соединение согласно варианту осуществления 12, в котором R³ обозначает



причем R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила и -трет-бутила.

Вариант осуществления 14: Соединение согласно варианту осуществления 2, в котором

m = 0, 1 или 2, и когда m означает 1 или 2, по меньшей мере один R¹ обозначает -O((C₁-C₆)алкил);

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила и (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала;

R³ обозначает -C(O)O((C₁-C₆)алкил);

R⁴ и R⁵ оба обозначают -H и

R⁶ обозначает -H.

Вариант осуществления 15: Соединение согласно варианту осуществления 1, в котором

m = 0 или 1, и когда m означает 1, R¹ обозначает -O((C₁-C₆)алкил);

R² обозначает OR⁸, причем R⁸ обозначает (C₆-C₁₀)арил, замещенный 0-3 галогенами;

R³ обозначает -C(O)O((C₁-C₆)алкил);

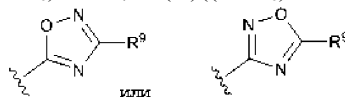
R⁴, R⁵ и R⁶ оба обозначают -H.

Вариант осуществления 16: Соединение согласно варианту осуществления 3, в котором

m = 0 или 1;

R² обозначает OR⁸, -(CH₂)_nOR⁸, -(CH₂)_nO(CH₂)_nR⁸, причем n=1, и причем R⁸ обозначает -(C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил или 5-10-членный гетероарил, причем R⁸ независимо замещен 0-3 R';

R³ обозначает галоген, -H, -CN, -(C₁-C₆)алкил, -C(O)((C₁-C₆)алкил), -C(O)O((C₁-C₆)алкил),



Причем указанный алкил независимо замещен 0-3 R';

R⁹ выбран из -Me, -Et, изопропила и -CF₃;

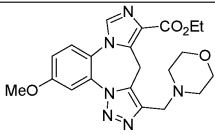
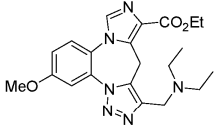
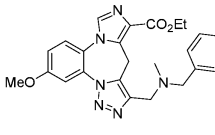
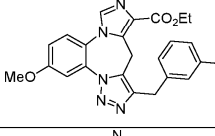
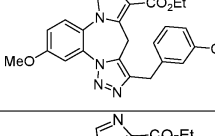
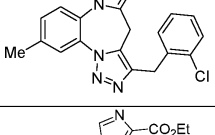
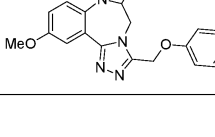
R⁴ и R⁵ оба обозначают -H и

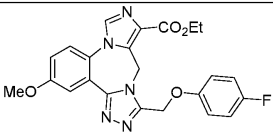
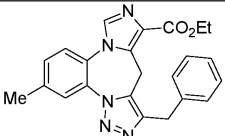
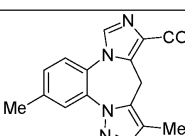
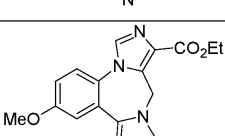
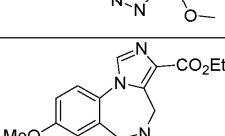
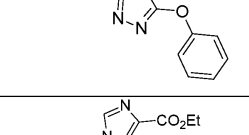
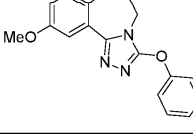
R⁶ обозначает -H.

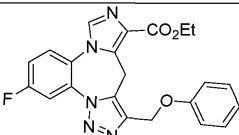
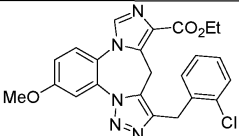
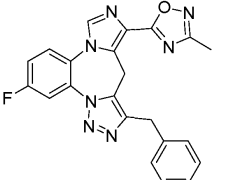
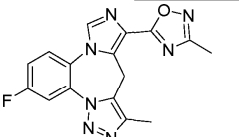
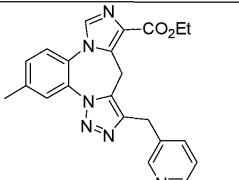
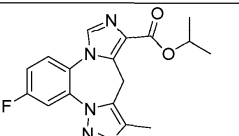
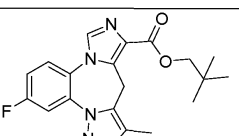
Вариант осуществления 17: Соединение, выбранное из

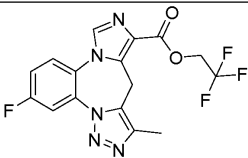
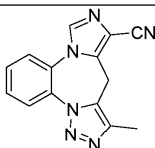
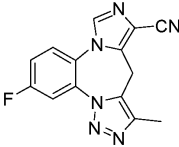
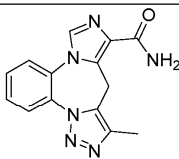
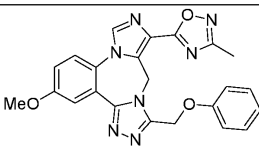
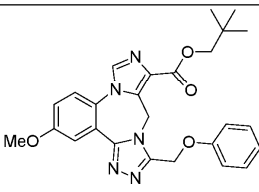
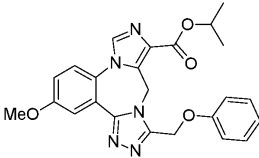
Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

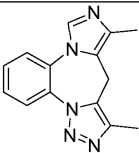
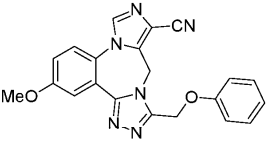
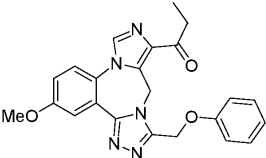
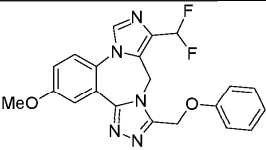
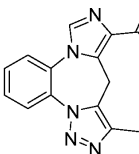
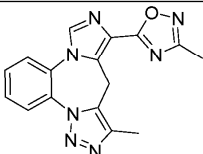
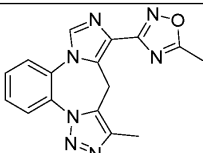
11	
12	
44	
45	
46	
47	
48	

49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

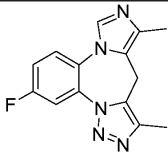
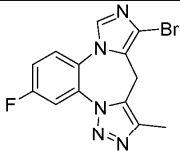
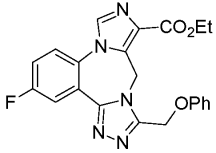
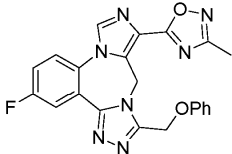
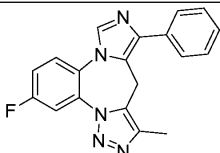
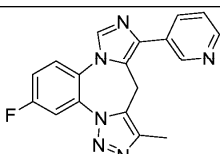
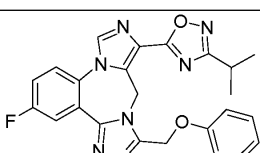
56	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

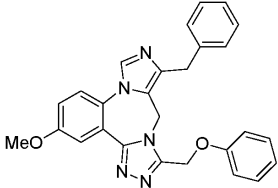
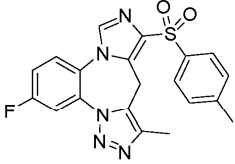
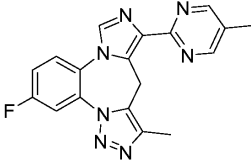
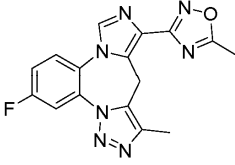
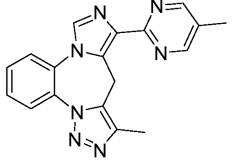
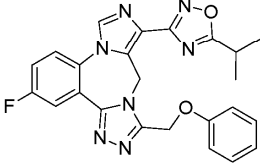
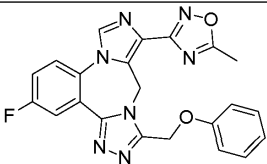
107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

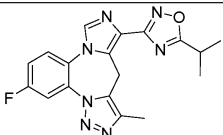
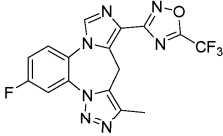
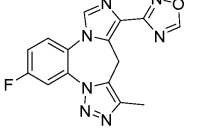
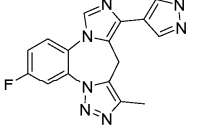
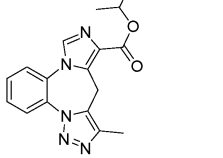
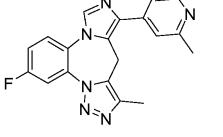
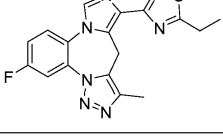
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

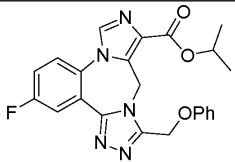
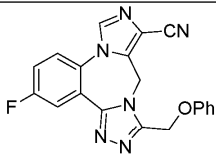
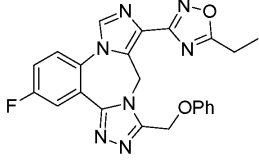
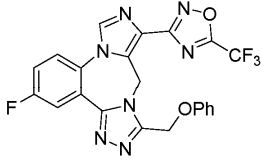
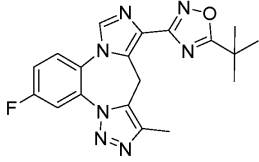
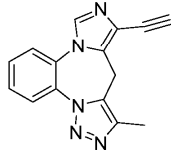
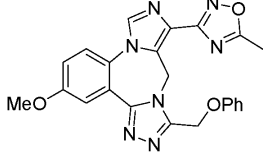
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

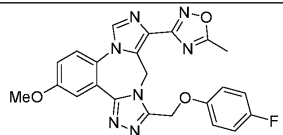
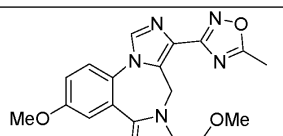
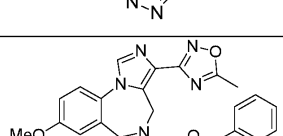
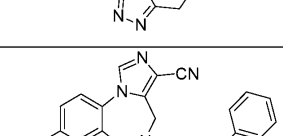
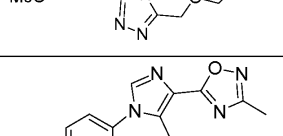
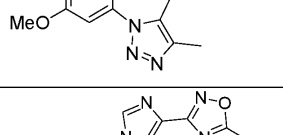
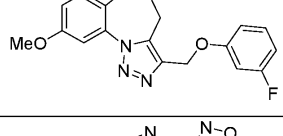
128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	

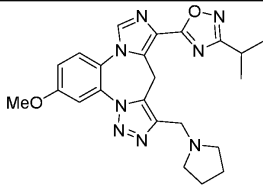
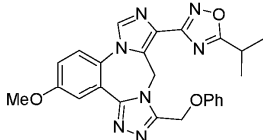
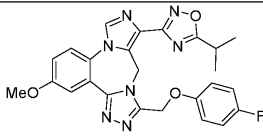
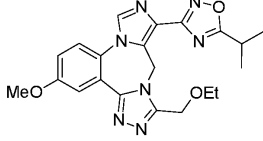
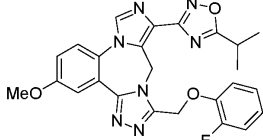
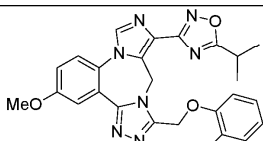
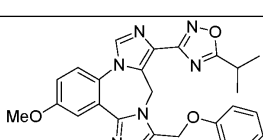
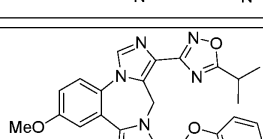
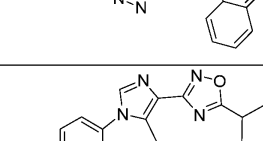
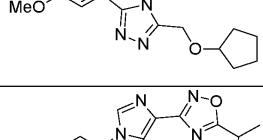
135	
136	
137	
138	
139	
140	
141	

142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	

156	
157	
158	
159	
160	
161	
162	

163	
164	
165	
166	
167	
168	
169	

170	
171	
172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинация.

Вариант осуществления 18: Фармацевтическая композиция, полезная при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую

соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинацию, в терапевтически эффективном количестве; и приемлемый носитель, адъювант или основу.

Вариант осуществления 19: Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 18, причем указанная композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент, где второй терапевтический агент выбран из нейрореплетика или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа; антагониста рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) или его полиморфа; или ингибитора ацетилхолин эстеразы (AChE-I) или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфа.

Вариант осуществления 20: Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где нейрореплетик выбран из арипипразола, оланзапина и zipрасидона и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов.

Вариант осуществления 21: Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) является мемантином, его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или полиморфом.

Вариант осуществления 22: Фармацевтическая композиция согласно варианту осуществления 19, где ингибитор ацетилхолин эстеразы (AChE-I) выбран из Донепезила, Галантамина и Ривастигмина и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов.

Вариант осуществления 23: Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), у пациента, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения согласно любому из вариантов осуществления 1-17 или фармацевтической композиции согласно любому из вариантов осуществления 18-22.

Вариант осуществления 24: Способ согласно варианту осуществления 23, в котором расстройство центральной нервной системы является

1) возрастным когнитивным нарушением, в частности, умеренным когнитивным нарушением (MCI), в частности, амнестическим умеренным когнитивным нарушением (AMCI);

(2) деменцией, в частности, болезнью Альцгеймера;

(3) шизофренией или биполярным расстройством;

(4) боковым амиотрофическим склерозом (ALS);

(5) посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD);

(6) связанным с терапией рака;

(7) умственной отсталостью;

(8) болезнью Паркинсона (PD);

(9) аутизмом;

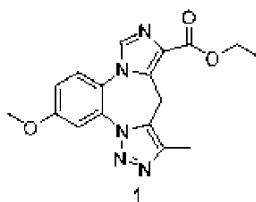
(10) компульсивным поведением или

(11) наркотической зависимостью.

Специалисту будет понятно, что способы, описанные здесь, могут быть адаптированы и изменены сообразно намеченному применению, и что способы, описанные здесь, могут использоваться в других подходящих применениях, и что такие другие дополнения и модификации не выходят за пределы объема настоящего изобретения.

Это изобретение будет лучше понято на основании следующих примеров. Однако специалисту будет понятно, что частные обсуждаемые способы и результаты служат просто для иллюстрации изобретения, как описано более полно в вариантах осуществления, следующих далее.

Пример 1. Синтез соединения 1



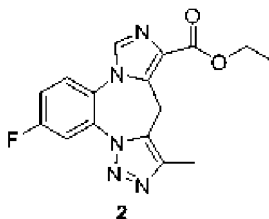
ход ~80% за 2 стадии) продукта 19 в форме твердого вещества белого цвета. MS: $[M+1]=245$.

В отдельной колбе, 1,2,3-триазол (55,3 мг, 0,80 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при 0°C обрабатывали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (146 мкл, 0,84 ммоль), затем POCl_3 (23 мкл, 0,25 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Лактам 19 добавляли в одной партии, и полученную суспензию нагревали при 80°C на масляной бане в течение 20 ч. Добавляли воду для подавления реакции. Эту смесь экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали 48,8 мг сырого продукта 20, который использовали непосредственно на следующей стадии. Раствор KO-t-Bu (37,2 мг, 0,33 ммоль) в DMF (0,5 мл) охлаждали до -50°C . Этил изоцианоацетат (40 мкл, 0,36 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Вышеупомянутый сырой продукт 20 в DMF (1 мл) добавляли по каплям. Смеси давали нагреться до 10°C и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , и его экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно водой, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт.

Хроматография (колонка с 12 г силикагеля RediSep, растворитель А: 1:1 об./об. CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель В: EtOAc ; градиентное элюирование: от 20% до 80% В в А) с получением 15 мг (21%-й выход за 2 стадии) Соединения 1 (пример 1) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. MS: $[M+1]=340$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=3$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,14 (dd, 1H, $J=3,0, 8,5$ Гц), 4,44 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 3,95 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

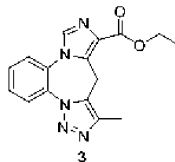
Пример 2. Синтез соединения 2



Соединение примера 2 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 1, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения 2 в форме твердого вещества светло-коричневого цвета: MS: $[M+1]=328$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,90 (ушир. dd, 1H, $J=2,5, 8,5$ Гц), 7,77 (s, 1H), 7,62 (ушир. dd, 1H, $J=5,0, 9,0$ Гц), 7,35 (m, 1H), 4,45 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 2,45 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

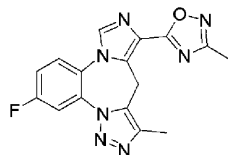
Пример 3. Синтез соединения 3



Соединение примера 3 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 1, с использованием 2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения 3 в форме твердого вещества светло-желтого цвета: MS: $[M+1]=310$;

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,161 (ушир. d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,81 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 4,45 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 2,45 (s, 3H), 1,46 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

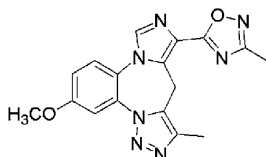
Пример 4. Синтез соединения 110



Оксим ацетамида подвергали азеотропной обработке три раза в толуоле перед использованием. К суспензии оксима ацетамида (30 мг, 0,4 ммоль) в THF (1 мл) добавляли NaH 60% в дисперсии в масле (16 мг, 0,4 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли сложное эфирное соединение 2 (65 мг, 0,2 ммоль). Ампулу, содержащую сложный эфир, ополаскивали THF (1 мл), который добавляли к реакционной смеси. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2:30. Суспензию гасили MeOH . Растворитель выпаривали, и сырое масло очищали хроматографией (колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюирование с 70% EtOAc в Гексанах) с получением 28 мг (41%-й выход) продукта. MS: $[M+1]=338$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 (1H, dd, $J=2,5, 8,5$ Гц), 7,90 (1H, s), 7,67 (1H, dd, $J=4,5, 9,5$ Гц), 7,38 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,46 (3H, s).

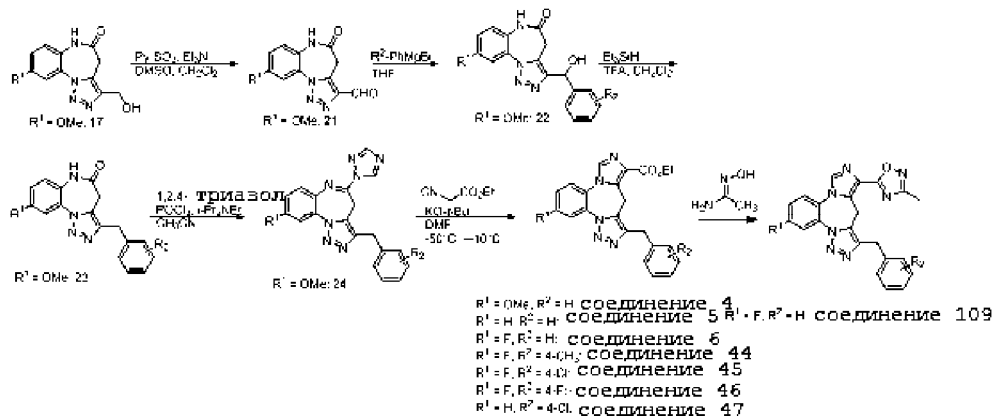
Пример 5: Синтез соединения 167



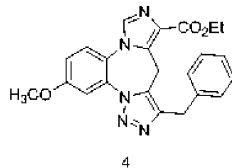
Соединение было получено аналогично из соединения 1 с получением соединения 167: MS: $[M+1]^+=350$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,87 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J=3$ Гц), 7,55 (1H, d, $J=9$ Гц), 7,17 (1H, dd, $J=2,5$, 9 Гц), 3,96 (3H, s), 2,5 (3H, s), 2,45 (3H, s).

Схема 12.



Пример 6. Синтез соединения 4



К раствору соединения 17, полученного как в примере 1 (260 мг), в ДМСО (4 мл) и CH_2Cl_2 (6 мл) добавляли Et_3N (0,7 мл, 5 ммоль), затем $\text{Py}\cdot\text{SO}_3$ (398 мг, 2,5 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали 198,5 мг сырого альдегида 21, который использовали без дополнительной очистки. К суспензии альдегида 21 (198,5 мг, 0,77 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям PhMgBr (1M в THF, 1,54 мл, 1,54 ммоль). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и эту смесь экстрагировали EtOAc трижды.

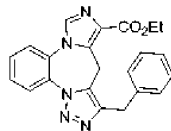
Объединенные экстракты промывали соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали 252,9 мг бензилового спирта 22 в форме пенистого твердого вещества коричневого цвета. Это вещество использовалось на следующей стадии без дополнительной очистки. К раствору вышеупомянутого сырого спирта 22 в CH_2Cl_2 (8 мл) с Et_3SiH (0,60 мл, 3,76 ммоль) добавляли TFA (0,64 мл, 8,27 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После концентрации остаток очищали хроматографией (колонка с 12 г силикагеля RediSep, от 20 до 80%, EtOAc в гексанах) с получением 34,1 мг (выход 12% за четыре стадии) восстановленного продукта 23 в форме пенистого твердого вещества белого цвета. MS: $[M+1]^+=321$.

В отдельной колбе раствор 1,2,4-триазола (27 мг, 0,39 ммоль) в CH_3CN (0,5 мл) при 0°C обрабатывали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (72 мкл, 0,41 ммоль), затем POCl_3 (11 мкл, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Материал лактама 23 (32,2 мг, 0,1 ммоль, тело) добавляли в одной партии к реакционной смеси и смесь нагревали при 80°C на масляной бане в течение 20 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и наблюдали твердый осадок кремового цвета. Добавляли воду (0,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали 0,5 мл воды, с последующим высушиванием под высоким вакуумом с получением 15,8 мг (выход 42%) аддукта 24 в форме ворсистого твердого вещества грязно-белого цвета. MS: $[M+1]^+=372$. Раствор $\text{KO}\text{-}t\text{-Bu}$ (9,5 мг, 85 мкмоль) в DMF (0,5 мл) охлаждали до -50°C . Этил изоцианоацетат (10,4 мкл, 95 мкмоль) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Триазол амидин 24 (15,8 мг, 42 мкмоль, твердый) добавляли в одной партии. Перемешиваемой смеси давали нагреться до 10°C в течение 1 ч и сохраняли при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , со-

левым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 4 г силикагеля RediSep. Растворитель А: 1:1 об./об. CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель В: EtOAc ; градиентное элюирование: от А до 50% В в А) дала 16,8 мг (выход 95%) соединения Примера 6 в форме твердого вещества белого цвета. MS: $[\text{M}+1]=416$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,50 (d, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,30 (ушир. d, 2H, $J=7,0$ Гц), 7,29 (ушир. d, 2H, $J=7,5$ Гц), 7,20 (m, 1H), 7,13 (dd, 1H, $J=2,5, 9,0$ Гц), 4,41 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 4,17 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 1,43 (t, 3H, $J=7,5$ Гц).

Пример 7. Синтез соединения 5

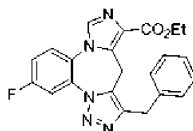


5

Соединение примера 7 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 6, с использованием 2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения 5 в форме твердого вещества коричневого цвета: MS: $[\text{M}+1]=386$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,16 (ушир. d, 1H, $J=7,0$ Гц), 7,81 (s, 1H), 7,60-7,68 (m, 3H), 7,34 (ушир. d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,29 (ушир. d, 2H, $J=7,0$ Гц), 7,20 (m, 1H), 4,42 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,18 (s, 2H), 1,44 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

Пример 8. Синтез соединения 6

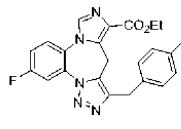


6

Соединение примера 8 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 6, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения 8 в форме твердого вещества коричневого цвета: MS: $[\text{M}+1]=404$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,90 (dd, 1H, $J=3,5, 8,5$ Гц), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, $J=5,0, 10,5$ Гц), 7,28-7,37 (m, 5H), 7,21 (m, 1H), 4,43 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,17 (s, 2H), 1,44 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

Пример 9. Синтез соединения 44

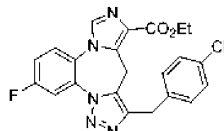


44

Соединение примера 9 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 6, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения примера 9 в форме твердого вещества коричневатого цвета: MS: $[\text{M}+1]=418$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,89 (ушир. d, 1H, $J=9,5$ Гц), 7,76 (s, 1H), 7,60 (dd, 1H, $J=5,5, 10,0$ Гц), 7,35 (br t, 1H, $J=6,0$ Гц), 7,22 (ушир. d, 2H, $J=8,5$ Гц), 7,09 (ушир. d, 2H, $J=7,5$ Гц), 4,43 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 4,12 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,44 (t, 3H, $J=7,5$ Гц).

Пример 10. Синтез соединения 45

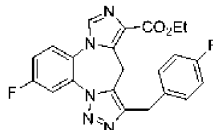


45

Соединение Примера 10 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 6, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения примера 10 в форме твердого вещества коричневатого цвета: MS: $[\text{M}+1]=438$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,90 (dd, 1H, $J=3,0, 8,0$ Гц), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, $J=5,0, 9,0$ Гц), 7,36 (m, 1H), 7,25 (ушир. s, 4H), 4,42 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,14 (s, 2H), 1,44 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

Пример 11. Синтез соединения 46

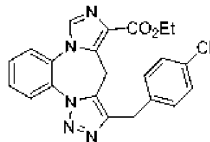


46

Соединение примера 11 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 6, с использованием 5-фтор-2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения примера 11 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[M+1]=422$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,90 (dd, 1H, $J=3,0, 8,5$ Гц), 7,77 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H, $J=5,0, 9,0$ Гц), 7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 4,42 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 4,14 (s, 2H), 1,44 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

Пример 12. Синтез соединения 47

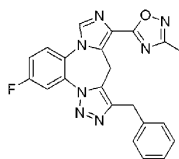


47

Соединение примера 12 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 6, с использованием 2-нитроанилина в качестве исходного материала с получением соединения примера 12 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[M+1]=420$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 8,16 (ушир. d, 1H, $J=7,0$ Гц), 7,80 (s, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,25 (m, 4H), 4,41 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,14 (s, 2H), 1,44 (t, 3H, $J=8,0$ Гц).

Пример 13. Синтез соединения 109

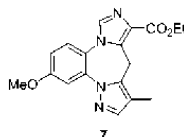


109

Оксим ацетамида (50 мг, 0,67 ммоль) подвергали азеотропной обработке толуолом 3 раза. Добавляли THF (5 мл), затем NaH 60% в дисперсии в масле (25 мг, 0,62 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, 2 мл этой суспензии добавляли к сложноефирному соединению 6 (40 мг, 0,099 ммоль), и конечный раствор нагревали при 70°C в течение 3 ч. Раствор гасили водой. Раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 12 г силикагеля RediSep. Элюирование с 50% EtOAc в Гексанах) дала 6 мг (выход 20%) Соединения 109 в форме твердого вещества желтого цвета. MS: $[M+1]=414$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,93 (1H, dd, $J=3, 8,5$ Гц), 7,89 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=5,5, 9$ Гц), 7,38 (1H, m), 7,23 (5H, m), 4,2 (2H, s), 2, 50 (3H, s).

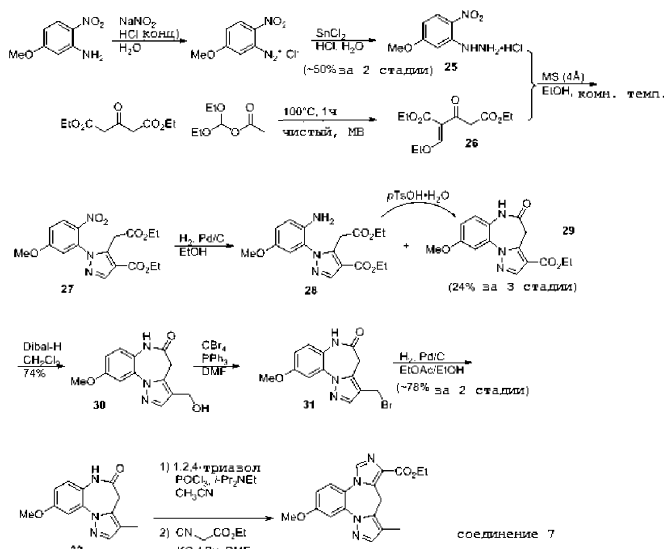
Пример 14. Синтез соединения 7



7

К перемешиваемой смеси 5-метокси-2-нитроанилина (5 г, 29,7 ммоль) в HCl (конц. 12,9 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор NaNO_2 (2,05 г, 29,7 ммоль) в H_2O (8 мл). Внутреннюю температуру поддерживали ниже 5°C. После добавления смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 ч. Смесь охлаждали до 0°C и раствор $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (20,13 г, 89,2 ммоль) в HCl (конц. 13 мл), добавляли медленно по каплям. После добавления эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное желтое твердое вещество собирали фильтрацией и промывали холодной (0°C) бн. HCl. После высушивания в вакуумном термостате получали 3,245 г (выход 50%) твердого вещества коричневого цвета, представлявшего собой арил гидразин 25. MS: $[M+\text{H}_2\text{O}+\text{Na}]=224$. В отдельной колбе смесь диэтил-1,3-ацетондикарбоксилата (2,426 г, 12 ммоль) и диэтоксиметил ацетата (1,946 г, 12 ммоль) нагревали под микроволновым облучением при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаточный летучий компонент выпаривали совместно с толуолом (5 мл) в вакууме с получением продукта конденсации 26, который использовали непосредственно на следующей стадии.

Схема 13



Продукт 26, выше, растворяли в EtOH (30 мл). Добавляли молекулярные сита (4 Å, 2 г) и гидразин гидрохлорид 25 (2,19 г, 10 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Эту смесь фильтровали через Целит, и твердое вещество промывали EtOAc (10 мл×3). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией (колонка с 40 г силикагеля RediSep, от 10 до 40% EtOAc в гексанах) с получением 2,091 г пиррола 27, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. MS: $[M+1]=378$.

Вышеупомянутую нитрогруппу на 27 (2,09 г, 5,5 ммоль) восстанавливали в EtOH (40 мл) с Pd/C (10 вес.%, 295 мг, 0,28 ммоль) под H_2 (баллон) в течение 18 ч. Смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией (колонка с 24 г силикагеля RediSep, от гексанов до 50% EtOAc в гексанах) с получением 1,127 г нециклизованного продукта 28 в форме вязкого желтого масла ($[M+1]=348$), плюс 154 мг циклизированного продукта 29 в форме твердого вещества серого цвета (MS: $[M+1]=302$). Нециклизованный анилин 28 (1,127 г, 3,2 ммоль) в п-ксилоле (20 мл) обрабатывали каталитическим количеством p-TsOH·H₂O (15 мг) при 140°C на масляной бане в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали, и остаток растирали с холодной (0°C) EtOAc. Фильтрация дала 559 мг продукта лактама 29 в форме твердого вещества желтого цвета. Общая масса объединенного продукта лактама 29 составляет 713 мг (24% за 3 стадии). MS: $[M+1]=302$.

К суспензии сложного эфира 29 (566 мг, 1,88 ммоль) в CH_2Cl_2 (35 мл) при -78°C добавляли Dibal-H (1М в гексане, 6,60 мл, 6,60 ммоль).

Суспензию перемешивали в течение 10 мин при -78°C. Холодную ванну удаляли, и смесь перемешивали в течение 20 минут, в то время как температуру повышали до комнатной температуры. В этот момент TLC показала завершение реакции на ~80%. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли дополнительное количество Dibal-H (1М в гексане, 1,0 мл, 1,0 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин LCMS показала завершение реакции. Реакцию останавливали добавлением водного раствора соли Рошель (20%), затем EtOAc. Смесь энергично перемешивали при комнатной температуре, пока она не стала прозрачной двухслойной смесью. Слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc трижды. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали 480 мг сырого спирта 30 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[M+1]=260$.

К раствору спирта 30 (200 мг, 0,77 ммоль) и CBr_4 (640 мг, 1,93 ммоль) в DMF (8 мл) медленно за 30 мин добавляли раствор PPh_3 (486 мг, 1,85 ммоль) в DMF (2 мл). После добавления эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли воду для подавления реакции и смесь экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 12 г силикагеля RediSep, растворитель А: 1:1 об./об. CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель В: EtOAc; градиентное элюирование: от 10 до 40% В в А) дали 221 мг смеси бромида 31 и Ph_3PO .

Полученную выше смесь в EtOAc/EtOH (8 мл/8 мл) с Pd/C (10 вес.%, 200 мг, 0,19 ммоль) перемешивали под H_2 (баллон) в течение 1 ч. Эту смесь фильтровали через Целит. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали хроматографией (колонка с 12 г силикагеля RediSep, растворитель А: 1:1 об./об. CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель В: EtOAc; градиентное элюирование: от 10 до 40% В в А) с получением 146 мг смеси продукта восстановления 32 ($[M+1]=244$) и PPh_3O .

В отдельной колбе, 1,2,4-триазол (81 мг, 1,17 ммоль) в CH_3CN (1 мл) при 0°C обрабатывали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (214 мкл, 1,23 ммоль), затем POCl_3 (34 мкл, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч.

Лактам 32 (чистота на ~60% LCMS) добавляли в одной партии, и полученную суспензию нагревали при 8 0°C на масляной бане в течение 18 ч. Добавляли воду для подавления реакции. Эту смесь экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно H₂O, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрация дали 126,6 мг сырого продукта 33 в форме желтой клейкой массы, использовавшийся непосредственно в следующей реакции. MS: [M+1]=295. Раствор KO-t-Bu (97 мг, 0,86 ммоль) в DMF (1 мл) охлаждали до -50°C. Этил изоцианоацетат (104 мкл, 0,95 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Вышеупомянутый сырой продукт 33 в DMF (1,5 мл) добавляли по каплям. Смеси давали нагреться до 10°C и перемешивали при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно водой, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 12 г силикагеля RediSep, растворитель А: 1:1 об./об. CH₂Cl₂/гексаны, растворитель В: EtOAc; градиентное элюирование: от 10 до 40% В в А) с получением 22 мг твердого вещества белого цвета, которое далее очищали препаративной TLC (проявление с использованием 1:1 А/В) с получением 12,8 мг Соединения конечного продукта 7 (Пример 14) в форме твердого вещества белого цвета. MS: [M+1]=339.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=3,0 Гц), 7,43 (d, 1H, J=8,5 Гц), 7,00 (dd, 1H, J=2,5, 9,5 Гц), 5,29 (ушир. s, 1H), 4,44 (q, 2H, J=7,0 Гц), 3,92 (s, 3H), 3,55 (ушир. s, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J=7,0 Гц).

Пример 15. Синтез соединения 8

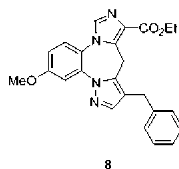
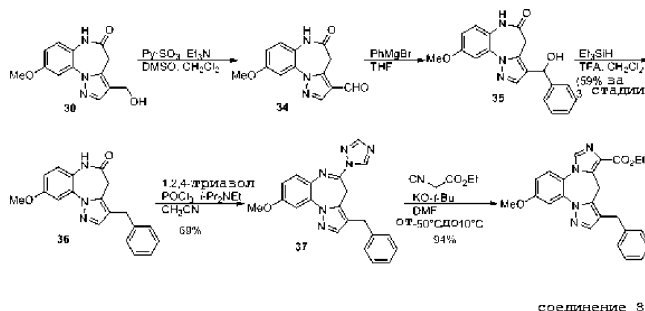


Схема 14.



соединение 8

К раствору спирта 30 (261 мг, 1,0 ммоль), который получали в примере 14, в ДМСО (4 мл) и CH₂Cl₂ (6 мл) добавляли Et₃N (0,7 мл, 5 ммоль), затем Py·SO₂ (398 мг, 2,5 ммоль). Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно H₂O, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрация дали 226 мг сырого альдегида 34 в форме твердого вещества желтого цвета. Это вещество использовалось на следующей стадии без очистки. MS: [M+1]=258.

К суспензии сырого альдегида 34 (202 мг, 0,79 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C добавляли по каплям PhMgBr (1 М в THF, 1,58 мл, 1,58 ммоль). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl и эту смесь экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрация дали 275 мг сырого продукта 35 в форме твердого пенистого вещества желтого цвета, использовавшегося на следующей стадии без очистки.

К раствору вышеупомянутого сырого спирта 35 в CH₂Cl₂ (10 мл) с Et₃SiH (0,66 мл, 4,10 ммоль) добавляли TFA (0,70 мл, 9,02 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрации остаток очищали хроматографией (колонка с 24 г силикагеля RediSep, от 10% до 50%, EtOAc в гексанах) с получением 187,8 мг (выход 59% за три стадии) продукта 36 в форме твердого вещества серого цвета. MS: [M+1]=320.

В отдельной колбе раствор 1,2,4-триазола (127 мг, 1,83 ммоль) в CH₃CN (1,6 мл) при 0°C обрабатывали i-Pr₂NEt (336 мкл, 1,93 ммоль), затем POCl₃ (53 мкл, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Лактам 36 (150 мг, 0,47 ммоль, твердый) добавляли в одной партии к реакционной смеси, и смесь нагревали при 80°C на масляной бане в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и наблюдали твердый осадок. Добавляли воду (2,1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Фильтрация, промывка твердого вещества 2 мл воды с последующим высушиванием под высоким вакуумом дал 118,8 мг (выход 69%) триазол амидина 37 в форме ворсистого твердого вещества грязно-белого цвета. MS: [M+1]=371. Раствор KO-t-Bu (72 мг, 0,64 ммоль) в DMF (2 мл) охлаждали до

-50°C. Этил изоцианоацетат (77 мкл, 0.71 молекулярная масса) добавляли по каплям. Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Триазол амидин 37 (118,8 мг, 42 мкмоль, твердый) добавляли в одной части. Перемешиваемой смеси давали нагреться до 10°C в течение 1 ч и сохраняли при 10°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc трижды. Объединенные экстракты промывали последовательно H_2O , соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация, концентрация, затем хроматография (колонка с 12 г силикагеля RediSep. растворитель А: 1:1 об./об. CH_2Cl_2 /гексаны, растворитель В: EtOAc; градиентное элюирование: от А до 40% В в А) дали 125,1 мг (выход 94%) Соединения 8 в форме твердого вещества белого цвета. MS: $[\text{M}+1]=415$.

^1H -ЯМР (500 МГц; CDCl_3) δ : 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 (ушир. s, 1H), 7,44 (ушир. d, 1H, $J=9,5$ Гц), 7,29 (ушир. d, 2H, $J=7,5$ Гц), 7,20 (m, 3H), 7,01 (ушир. d, 1H, $J=7,5$ Гц), 5,30 (ушир. s, 1H), 4,38 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 3,92 (ушир. s, 5H), 3,54 (ушир. s, 1H), 1,41 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

Пример 16. Синтез соединения 9

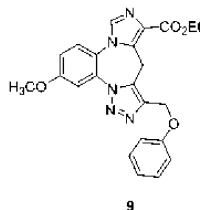
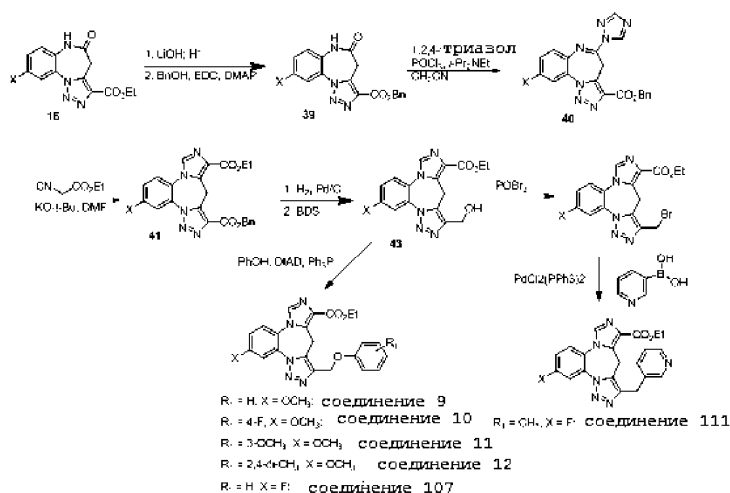


Схема 15.



LiOH (1,09 г, 45,5 ммоль) добавляли к активному раствору сложного эфира 16 (полученного в примере 1) (2,75 г, 9,10 ммоль) в THF (24 мл) и воде (20 мл) при комнатной температуре. Добавляли MeOH (4 мл), и перемешивание продолжали в течение 2 ч при комнатной температуре, после чего LCMS показала полное потребление сложного эфира. После концентрации в вакууме реакционная смесь подкисляли до pH 3-4 путем добавления 2н. HCl (20 мл). После 20 мин перемешивания реакционную смесь охлаждали до 0°C, осажденное твердое вещество собирали фильтрацией, промывали 3-4 мл воды и высушивали с получением 1,59 г (64%) соответствующей кислоты 38 в форме твердого вещества сероватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=275$. К кислоте 38 (1,59 г, 5,8 ммоль), суспензированной и перемешиваемой в DCM (30 мл), добавляли EDC (5,6 г, 29,2 ммоль), бензиловый спирт (2,5 г, 23,2 ммоль) и DMAP (3,54 г, 29,2 ммоль). После 3 дней перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали в вакууме. К суспензии добавляли воду (80 мл), затем простой диэтиловый эфир (40 мл), и смесь энергично перемешивали в течение 40 мин, после чего суспензия превратилась в осадок, который собирали аспирационной фильтрацией.

Твердое вещество промывали водой и небольшим количеством простого диэтилового эфира и высушивали с получением 1,65 г (78%) сложного бензильного эфира 39 в форме твердого вещества белого цвета. MS:

$[\text{M}+1]=365$.

Соединение 1,2,4-триазол (1,22 г, 17,7 ммоль) в CH_3CN (15 мл) при 0°C обрабатывали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3,24 мл, 18,6 ммоль), затем POCl_3 (0,507 мл, 5,44 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Сложный бензильный эфир 39 (1,65 г, 4,53 ммоль) добавляли в одной части, и полученную суспензию нагревали при 80°C на масляной бане в течение 18 ч. LCMS показала 5-10% оставшегося исходного лактама. В отдельной колбе 1,2,4-триазол (307 мг, общие 4,9 экв.) в CH_3CN (3,8 мл) обрабатывали $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0,82 мл, общие 5,1 экв.) и POCl_3 (0,127 мл; общие 1,5 экв.) при 0°C в течение 2 ч. Полученный прозрачный раствор переносили в вышеупомянутую реакционную смесь. После 2 ч нагревания при 80°C реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду медленно для подавления реакции (10

мин). После охлаждения в ванне со льдом сформированные твердые вещества собирали фильтрацией, промывали водой (5 мл) и высушивали с получением 1,61 г (86%) продукта 40 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS:

[M+1]=416.

Раствор KO-t-Bu (0,739 г, 6,59 ммоль) в DMF (11 мл) охлаждали до -50°C. Этил изоцианоацетат (0,810 мл, 7,00 ммоль) добавляли по каплям. Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли вышеупомянутое промежуточное соединение триазола 40 (1,61 г, 3,87 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 30 мин и медленно нагревали до комнатной температуры в течение 4-5 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (10 мл), затем EtOAc (10 мл). Смесь обрабатывали ультразвуком для разрушения твердого вещества, затем энергично перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой, Et₂O и высушивали с получением сырого продукта в форме твердого вещества белого цвета. Фильтрат разделяли между водой и EtOAc; водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc дважды; объединенный слой EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали твердый остаток, объединенный с твердым веществом, полученным выше, для хроматографической очистки с использованием колонки с 24 г силикагеля RediSep и градиентного элюирования от 0,5 до 5% MeOH в DCM, с получением 1,78 г (100%) имидазола 41 в форме твердого вещества белого цвета. MS: [M+1]=460. Сложный бензиловый эфир 41 (1,78 г, 3,87 ммоль) подвергали гидролизу (водородный баллон) в присутствии каталитического количества 10% Pd на активированном угле в смеси растворителей THF (40 мл), MeOH (20 мл) и EtOAc (20 мл) в течение 20 ч. LCMS показала бесследное исчезновение исходного материала. Твердый катализатор удаляли фильтрацией через Целит и неоднократно ополаскивали достаточным количеством 30% MeOH в DCM до восстановления почти всех продуктов (мониторинг TLC). Фильтрат, содержащий продукт, концентрировали в вакууме с получением 1,22 г (85%) кислотного продукта 42 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS:

[M+1]=370.

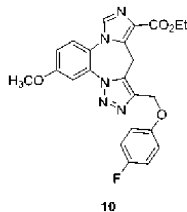
К кислоте 42 (1,22 г, 3,30 ммоль), суспендированной и перемешиваемой в THF (25 мл), при 0°C добавляли по каплям комплекс боран-диметилсульфид (2M THF; 19 мл, 38 ммоль). Ванну со льдом удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После охлаждения в ванне со льдом реакцию тщательно останавливали с MeOH (20 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляли в вакууме. MeOH добавляли и удаляли в вакууме еще два раза. Очистка ISCO (колонка 24 г RediSep) с использованием градиента 1-8% MeOH в DCM дала 0,625 г (53%) спиртового продукта 43 в форме твердого вещества белого цвета.

MS: [M+1]=356.

Диизопропил азодикарбоксилат (48,3 мг, 0,233 ммоль) добавляли по каплям в активный раствор спирта 43 (37,5 мг, 0,106 ммоль), фенола (14,9 мг, 0,158 ммоль) и Ph₃P (55,6 мг, 0,212 ммоль) в безводном THF (0,8 мл) при 0°C. Ванну со льдом удаляли, и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 16 ч. LCMS показала бесследное исчезновение стартового спирта. Реакционную смесь разделяли между насыщ. NaHCO₃ и EtOAc. Органический слой отделяли и промывали водой, солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Желаемый продукт выделяли из реакционной смеси двумя последовательными препаративными TLC (4% MeOH в DCM и гексаны/EtOAc/MeOH=47, 5/47, 5/5, об./об./об.) с получением 5,3 мг (12%) продукта, который представляет собой Соединение 9 в форме твердого вещества белого цвета. MS: [M+1]=432.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,77 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J=3,5 Гц), 7,53 (d, 1H, J=9, 0 Гц), 7,31 (m, 2H), 7,17 (dd, 1H, J=3,0, 8,5 Гц), 7,08 (d, 2H, J=7,0 Гц), 6,99 (t, 1H, J=6,5 Гц), 5,30 (s, 2H), 4,40 (q, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (s, 3H), 1,38 (t, 3H, J=7,0 Гц).

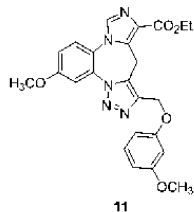
Пример 17. Синтез соединения 10



Соединение примера 17 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 16, с использованием 4-фторфенола на заключительной стадии с получением Соединения 10 (4,9 мг) в форме твердого вещества белого цвета. MS: [M+1]=450.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, J=3,5 Гц), 7,53 (d, 1H, J=8,0 Гц), 7,17 (dd, 1H, J=2,5, 8,0 Гц), 7,01 (m, 4H), 5,26 (s, 2H), 4,40 (q, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (s, 3H), 1,40 (t, 3H, J=7,0 Гц).

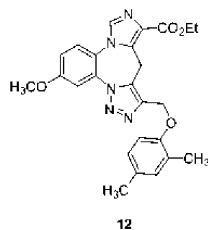
Пример 18. Синтез соединения 11



Соединение Примера 18 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 16, с использованием 3-метоксифенола на заключительной стадии с получением Соединения 11 (6,1 мг) в форме твердого вещества белого цвета: MS: [M+1]=462.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, J=2,5 Гц), 7,53 (d, 1H, J=9,0 Гц), 7,15-7,22 (m, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,55 (ушир. dd, 1H, J=2,5, 8,0 Гц), 5,28 (s, 2H), 4,39 (q, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, J=7,0 Гц).

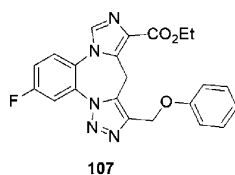
Пример 19. Синтез соединения 12



Соединение примера 19 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 16, с использованием 2,4-диметилфенола на заключительной стадии с получением Соединения 12 (3,1 мг) в форме твердого вещества белого цвета: MS: [M+1]=460.

¹H-ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, J=3,0 Гц), 7,53 (d, 1H, J=9,0 Гц), 7,17 (dd, 1H, J=2,5, 8,5 Гц), 6,98 (m, 3H), 5,26 (s, 2H), 4,37 (q, 2H, J=7,0 Гц), 3,96 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J=7,0 Гц).

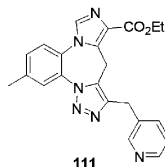
Пример 20. Синтез соединения 107



К раствору спирта 43, где X=F (полученный способом, идентичным примеру, где X=OCH₃) (60 мг, 0,17 ммоль) в THF (0,8 мл) добавляли фенол (30 мг, 0,32 ммоль), трифенилфосфин (84 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем ее охлаждали ванной со льдом и медленно добавляли DIAD (64 мкл, 0,32 ммоль) в THF (0,2 мл). Ванну со льдом удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. LCMS показала присутствие небольшого количества исходного материала. Фенол (10 мг), трифенилфосфин (28 мг) и DIAD (21 мкл) добавляли к реакционной смеси и перемешивали в течение еще 1 ч. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали хроматографией (колонка с 12 г силикагеля RediSep. Элюирующий растворитель: EtOAc) и препаративной TLC (элюирующий растворитель: 5% MeOH/47,5% EtOAc/47,5% Гексаны) с получением 11,4 мг (выход 16%) Соединения 107. [M+1]=421.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,92 (1H, dd, J=3,5, 8,5 Гц), 7,80 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J=5, 10 Гц), 7,38 (1H, m), 7,31 (2H, t, J=8,5 Гц), 7,07 (2H, d, J=8,5 Гц), 7,00 (1H, t, J=8,5 Гц), 5,3 (2H, s), 4,39 (2H, q, J=7 Гц), 1,38 (3H, t, J=7 Гц).

Пример 21. Синтез соединения 111



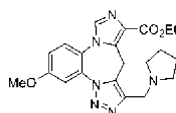
К суспензии спирта 43 (X=Me) (160 мг, 0,47 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) добавляли POBr₃ (405 мг, 1,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали ванной со льдом и добавляли насыщ. водный раствор NaHCO₃. Конечный раствор экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Растворитель концентрировали с получением желаемого продукта, 166 мг, 88%-й выход, [M+1]=403).

К суспензии вышеупомянутого производного алкил бромид (30 мг; 0,075 ммоль) в дезоксигенированном DME (2,7 мл) добавляли 3-пиридинбороновую кислоту (14 мг, 0,11 ммоль) и 2M раствор Na₂CO₃

(0,22 мл, 0,44 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (10 мг, 0,015 ммоль). Суспензию нагревали в MW при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные экстракты промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт, который очищали 2 препаративными TLC (элюирующая система: 3% MeOH в DCM) с получением 5,3 мг (выход 18%) Соединения 111. MS: $[\text{M}+1]=401$.

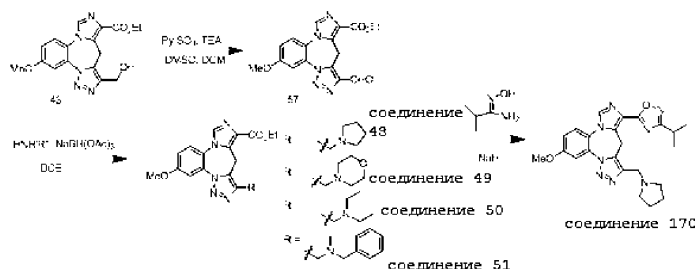
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,66 (1H, ушир. s), 8,48 (1H, ушир. s), 7,96 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,66 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,50 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,43 (1H, d, $J=7$ Гц), 7,23 (1H, m), 4,42 (2H, q, $J=7$ Гц), 4,18 (2H, s), 2,54 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J=7$ Гц).

Пример 22. Синтез соединения 48



48

Схема 16.

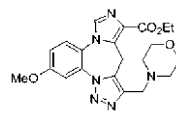


К спирту 43 (186 мг, 0,523 ммоль) при перемешивании в ДМСО (1 мл) и дихлорметане (2,5 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,394 мл, 2,82 ммоль) и комплекс пиридин-триоксид серы (225 мг, 1,41 ммоль). После 3 ч перемешивания реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенный органический раствор промывали водой, соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Продукт альдегида 57 выделяли флэш-хроматографией на колонке ISCO (колонка 4 г RediSep) с использованием градиента элюирования от 0,5 до 8% MeOH в DCM. 84,4 мг (46%) получали в форме желтоватого пенистого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=354$.

К активному раствору альдегида 57 (15,5 мг, 0,0439 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,3 мл) при комнатной температуре добавляли пирролидин (5,5 мкл, 0,0658 ммоль). После 2 мин перемешивания раствор стал прозрачным и добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (14,4 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и гасили насыщенным NaHCO_3 , и экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенный органический слой промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Препаративная TLC с 10% MeOH в DCM дала 13,1 мг (73%) желаемого Соединения 48 в форме прозрачного пленковидного твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=409$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 7,62 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,14 (dd, 1H, $J=3,5, 9,0$ Гц), 4,42 (q, 2H, $J=6,5$ Гц), 3,94 (s, 3H), 3,87 (ушир. s, 2H), 2,65 (ушир. s, 4H), 1,79 (ушир. s, 4H), 1,44 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

Пример 23. Синтез соединения 49

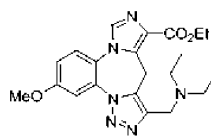


49

Соединение примера 23 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 22, с использованием морфолина на заключительной стадии с получением соединения примера 23 в форме прозрачного пленковидного твердого вещества: MS: $[\text{M}+1]=425$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,52 (d, 1H, $J=9,5$ Гц), 7,15 (dd, 1H, $J=3,0, 9,0$ Гц), 4,42 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,95 (s, 3H), 3,76 (ушир. s, 2H), 3,71 (ушир. s, 4H), 2,57 (ушир. s, 4H), 1,44 (t, 3H, $J=8,0$ Гц).

Пример 24. Синтез соединения 50



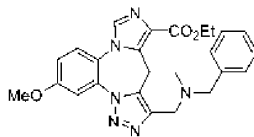
50

Соединение примера 24 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 22, с использованием диэтиламина на заключительной стадии с получением соединения примера 24 в форме

прозрачного пленковидного твердого вещества: MS: [M+1]=411.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,74 (s, 1H), 7,64 (ушир. d, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,15 (dd, 1H, $J=2,5, 9,0$ Гц), 4,43 (q, 2H, $J=6,5$ Гц), 3,96 (s, 3H), 3,86 (ушир. s, 2H), 2,64 (ушир. s, 4H), 1,44 (t, 3H, $J=8,5$ Гц), 1,15 (ушир. s, 6H).

Пример 25. Синтез соединения 51

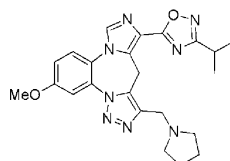


51

Соединение примера 25 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 22, с использованием метилбензиламина на заключительной стадии с получением соединения примера 25 в форме прозрачного пленковидного твердого вещества: MS: [M+1]=459.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J=8,5$ Гц), 7,36 (ушир. d, 2H, $J=8,0$ Гц), 7,30 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H, $J=3,0, 9,0$ Гц), 4,38 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,95 (s, 3H), 3,85 (ушир. s, 2H), 3,63 (ушир. s, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,41 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

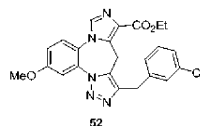
Пример 26. Синтез соединения 170



170

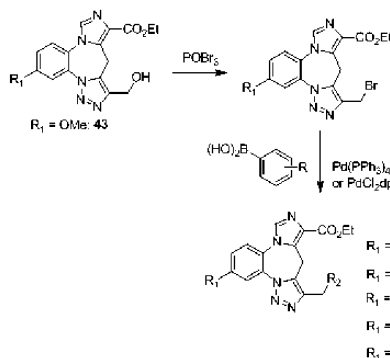
Иобутирамидоксим (41,8 мг, 0,41 ммоль) и сложный эфир 48 (27,9 мг, 0,0683 ммоль) в круглодонной колбе подвергали азеотропной обработке в толуоле на Rotavap несколько раз, суспендировали в безводном THF (0,6 мл) и затем охлаждали до 0°C . Добавляли NaH (60%-я масляная суспензия; 10,9 мг, 0,273 ммоль). Ванну со льдом удаляли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, после чего нагревали при 70°C в течение 6 ч и охлаждали. Добавляли воду (4 мл) и смесь экстрагировали EtOAc три раза. Объединенный органический раствор промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Преп. TLC с 10% MeOH в EtOAc дала 10,4 мг (34%) желаемого Соединения 170 в форме прозрачного пленковидного твердого вещества. MS: [M+1]=447.

Пример 27. Синтез соединения 52



52

Схема 17.



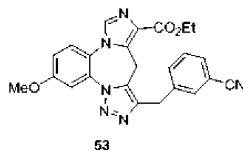
Стартовый спирт 43 (160 мг, 0,45 ммоль) обрабатывали трибромидом оксида фосфора (400 мг, 1,4 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 80°C в течение 5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C , гасили насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали дихлорметаном дважды. Объединенный раствор дихлорметана промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали 173,3 мг (92%) бромида в форме желтоватого пенистого твердого вещества. MS: [M+1]=418.

К суспензии бромида (55 мг, 0,131 ммоль) в диметоксиэтана (2 мл; дегазированный) добавляли 2M Na_2CO_3 (0,39 мл, 0,78 ммоль) и 3-хлорфенилбороновую кислоту (42,2 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 мин, затем добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (75 мг, 0,065 ммоль), и суспензию нагревали при 85°C на масляной бане в течение 90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали соевым раствором. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc три раза. Все органические слои объединяли и высушивали над Na_2SO_4 , затем фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли последовательными очистками препаратив-

ной TLC с использованием 20% гексанов в EtOAc, затем 5% MeOH в DCM. Продукт в количестве 9,6 мг (Соединение 52) получали в форме твердого вещества коричневатого цвета. MS: $[M+1]=450$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,75 (s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,51 (d, 1H, $J=9,5$ Гц), 7,31 (ушир. s, 1H), 7,23 (ушир. s, 1H), 7,17 (m, 3H), 4,43 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,15 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,44 (t, 3H, $J=8,0$ Гц).

Пример 28. Синтез соединения 53

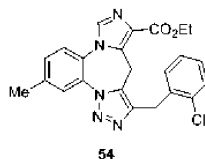


53

Соединение примера 28 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 27, с использованием 3-цианофенилбороновой кислоты на заключительной стадии с получением соединения примера 28 в форме твердого вещества коричневатого цвета. MS: $[M+1]=441$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,75 (s, 1H), 7,66 (ушир. s, 1H), 7,64 (d, 1H, $J=3,0$ Гц), 7,61 (ушир. d, 1H, $J=7,5$ Гц), 7,39 (t, 1H, $J=7,5$ Гц), 7,16 (dd, 1H, $J=3,5, 9,5$ Гц), 4,45 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,20 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

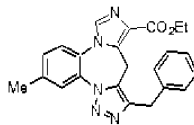
Пример 29. Синтез соединения 54



54

Соединение примера 29 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 27, исходя из спирта, где R^1 =метил, и используя 2-хлорфенилбороновую кислоту на заключительной стадии с получением соединения примера 29 в форме твердого вещества коричневатого цвета. MS: $[M+1]=434$.

Пример 30. Синтез соединения 101

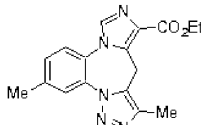


101

Соединение примера 30 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 27, исходя из спирта, где R^1 =метил, и с использованием на заключительной стадии фенилбороновой кислоты с получением соединения примера 30 в форме коричневатого твердого продукта, который очищали хроматографией (колонка с 4 г силикагеля RediSep. Элюирующий растворитель: EtOAc), затем препаративной TLC (элюирующая система: 40% DCM/40% Гексанов/17% EtOAc/3% MeOH) с получением 5,9 мг (выход 31%) Соединения 101. MS: $[M+1]=402$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,96 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,55 (1H, m), 7,47 (1H, m), 7,32 (5H, m), 4,41 (2H, q, $J=7$ Гц), 4,17 (2H, s), 2,53 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J=7$ Гц).

Пример 31. Синтез соединения 102

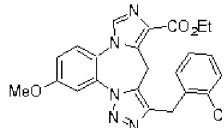


102

К суспензии бромида в EtOAc (2 мл) и MeOH (2 мл) добавляли активированный 10%-й Pd/C (5 мг). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Раствор фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали и очищали хроматографией (колонка с 4 г силикагеля RediSep. Элюирующий растворитель: EtOAc) с получением 15,9 мг (33%) желаемого Соединения 102. MS: $[M+1]=324$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,96 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,49 (1H, d, $J=9$ Гц), 7,42 (1H, d, $J=8$ Гц), 4,43 (2H, q, $J=7,5$ Гц), 2,53 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J=7,5$ Гц).

Пример 32. Синтез соединения 108



108

К суспензии производного бромида, где R^1 =OMe, (18 мг; 0,043 ммоль) в дезоксигенированном DME (2 мл) добавляли 2-хлорфенилбороновую кислоту (10 мг, 0,065 ммоль) и 2M раствор Na_2CO_3 (0,13 мл,

0,26 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли PdCl_2dppf (7 мг, 0,009 ммоль). Суспензию нагревали в масляной бане при 85°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (дважды). Объединенные экстракты промывали соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт, который очищали PrepTLC (элюирующая система: 5% $\text{MeOH}/47,5\% \text{Hex}/47,5\% \text{EtOAc}$) с получением 3,5 мг (выход 18%) Соединения 108. MS: $[\text{M}+1]=451$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,77 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J=3$ Гц), 7,52 (1H, d, $J=11,5$ Гц), 7,36 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,18 (2H, m), 7,14 (1H, dd, $J=3, 9$ Гц), 4,38 (2H, q, $J=7$ Гц), 4,27 (2H, s), 3,94 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J=7$ Гц).

Схема 18a.

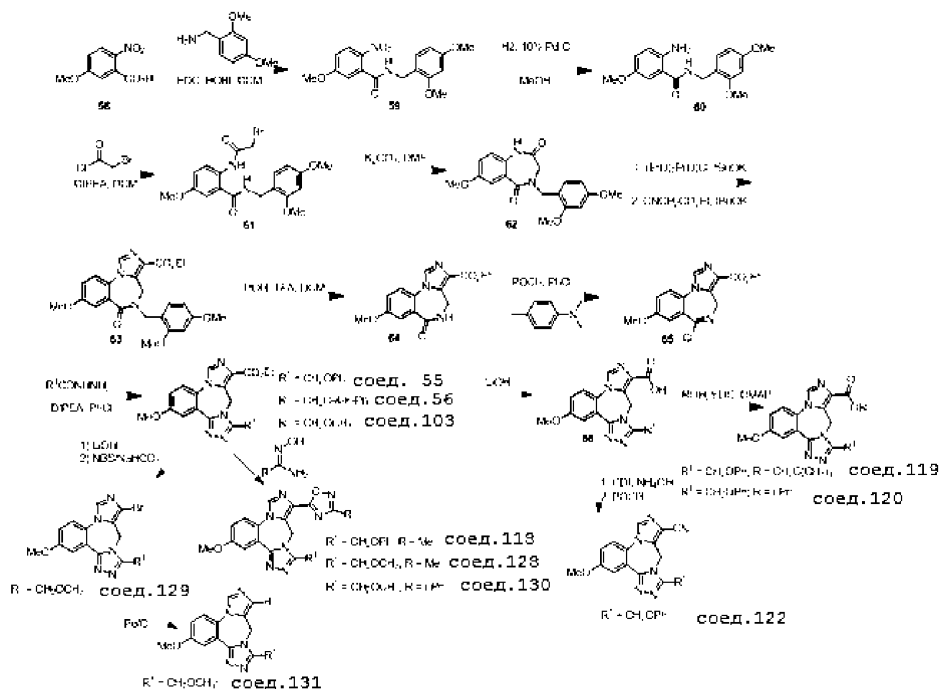
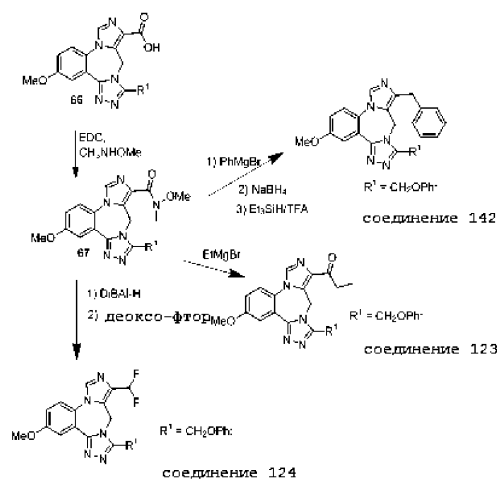
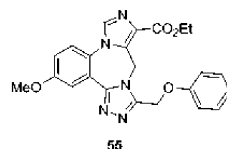


Схема 18b.



Пример 33. Синтез соединения 55



К раствору соединения 58 (6,6 г, 33,5 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли DIPEA (8,65 г, 67 ммоль), NOBT (5,4 г, 36,85 ммоль) и EDCI (9,6 г, 50,3 ммоль). Приблизительно после 15 мин перемешивания к гомогенной реакционной смеси добавляли раствор 2,4-диметоксибензил амина (5,6 г, 33,5 ммоль) в дихлорметане (50 мл) по каплям в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали последовательно 1н. NaOH (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем высушивали над Na_2SO_4 и упаривали с получением сырого твердого продукта 59, который кристаллизовали из про-

стого диэтилового эфира. Фильтрация и высушивание всасыванием на открытом воздухе дали чистый продукт в форме твердого вещества грязно-белого цвета 9,8 г (96%), (MS: $[M+1]=347$).

К раствору соединения 59 (9,8 г, 28,3 ммоль) в MeOH/EtOAc (1:1, 100 мл) добавляли 10%-й влажный Pd-C (1,8 г, 10% ммоль). После трех последовательных вакуумных обработок и смывания азотом, разнородную реакционную смесь подвергали гидрированию с использованием баллона при давлении атмосферы вплоть до прекращения поглощения водорода, в течение приблизительно 4 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и упаривали с получением чистого желаемого продукта 60 в форме коричневого масла 8,63 г (96%), (MS: $[M+1]=317$). Этот продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

К раствору соединения 60 (8,63 г, 27,3 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (5,5 г, 54,6 ммоль). Смесь охлаждали ванной со льдом и обрабатывали бромацетилхлоридом (5,2 г, 32,76 ммоль) в атмосфере азота. Ванну со льдом удаляли и смесь оставляли для перемешивания в течение 18 ч. Реакционную смесь промывали последовательно насыщенным NaHCO_3 (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем высушивали над Na_2SO_4 и упаривали с получением сырого твердого продукта 61. Сырой продукт кристаллизовали из метанола, фильтровали и высушивали, получая чистый продукт в форме твердого вещества коричневого цвета 10,3 г (87%), (MS: 439).

К раствору соединения 61 (10 г, 22,9 ммоль) в DMF (1 000 мл) добавляли K_2CO_3 (4,8 г, 45,8 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 24 ч. LCMS показала полное превращение в желаемый продукт. Смесь охлаждали до комнатной температуры и неорганическое твердое вещество отфильтровывали. Растворитель удаляли под высоким вакуумом. Полученный сырой продукт 62 кристаллизовали из метанола, фильтровали и высушивали, получая чистый продукт в форме твердого вещества коричневого цвета 6,4 г (78%), (MS: $[M+1]=357$).

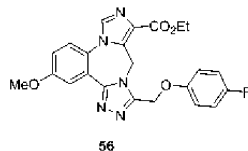
К соединению 62 (4,46 г 12,52 ммоль), растворенному в 2,5:1, THF/DMF (50 мл) при -20°C добавляли t-BuOK (97%, 1,88 г, 16,28 ммоль). Смесь нагревали до 25°C, и после перемешивания в течение 30 мин охлаждали снова до -20°C. После добавления по каплям диэтил хлорфосфата (2,35 мл, 16,28 ммоль) смесь перемешивали в течение 3 ч при нагревании при температуре от -20 до 25°C. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и к ней добавляли этил изоцианоацетат (1,92 мл, 17,53 ммоль). После охлаждения до -78°C добавляли t-BuOK (97%, 1,88 г, 16,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Прогресс проверяли с помощью LC/MS. Реакцию останавливали добавлением 1:1 насыщенный $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (140 мл), осадок отфильтровывали, промывали H_2O и высушивали воздухом в течение ночи с получением 4,81 г (85%) производного имидазола 63 в форме твердого вещества желтого цвета (MS: $[M+1]=452$).

К Соединению 63 (4,81 г, 10,65 ммоль) в дихлорметане (35 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (35 мл), затем по каплям трифторметансульфоновую кислоту (1,9 мл, 21,31 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 2 ч, затем концентрировали с получением остатка, растворенного в дихлорметане (120 мл). Сырой раствор разделяли между охлажденным насыщенным NaHCO_3 и дихлорметаном. Органические экстракты объединяли, высушивали (MgSO_4), фильтровали и концентрировали с получением 3,2 г (99%) продукта 64 (твердое вещество коричневого цвета), не содержащего защитных групп, достаточной чистоты для использования на следующей стадии (MS: $[M+1]=302$).

К лактаму 64 (51,8 мг, 0,172 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидину (93,0 мг, 0,688 ммоль) при перемешивании в хлорбензоле (1 мл) под азотом добавляли POCl_3 (52,7 мг, 0,344 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры гидразид уксусной кислоты фенокси (228,4 мг, 1,36 ммоль) добавляли in situ к имидохлориду 65 с последующим добавлением DIPEA (90 мкл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный NaHCO_3 (водный раствор) и экстрагировали этилацетатом три раза; объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . После фильтрации и концентрации, продукт, представляющий собой Соединение 55, выделяли флэш-хроматографией на колонке ISCO (колонка 4 г RediSep, от 1 до 10% MeOH в DCM как градиентное элюирование) в форме твердого вещества белого цвета, масса: 8,6 мг. MS: $[M+1]=432$.

^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,81 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,52 (d, 1H, $J=9,0$ Гц), 7,32 (m, 2H), 7,21 (dd, 1H, $J=2,5, 8,5$ Гц), 7,11 (d, 2H, $J=8,5$ Гц), 7,02 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,38 (q, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,94 (s, 3H), 1,39 (t, 3H, $J=7,0$ Гц).

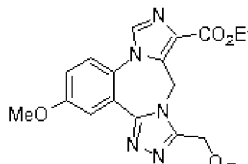
Пример 34. Синтез соединения 56



Соединение примера 34 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 33, с использованием гидразида 4-фторфеноксиуксусной кислоты на заключительной стадии с получением соединения примера 34 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: [M+1]=450.

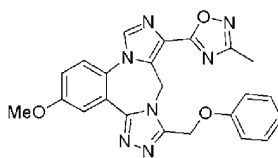
^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 7,82 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, $J=3,5$ Гц), 7,53 (d, 1H, $J=10,0$ Гц), 7,22 (dd, 1H, $J=3,5, 9,0$ Гц), 7,08-6,99 (m, 4H), 5,41 (s, 2H), 4,41 (q, 2H, $J=7,0$ Гц), 3,95 (s, 3H), 1,42 (t, 3H, $J=6,5$ Гц).

Пример 35. Синтез соединения 103



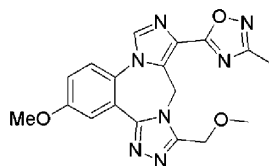
Соединение примера 35 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 33, с использованием гидразида 2-метоксиуксусной кислоты на заключительной стадии с получением соединения примера 35 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: [M+1]=370.

Пример 36. Синтез соединения 118



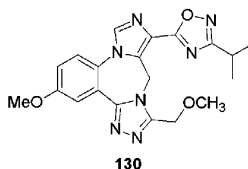
Оксим ацетамида (8,4 мг, 0,108 ммоль) подвергали азеотропной обработке в толуоле три раза на Rotavap, затем суспендировали в THF (1,0 мл). Добавляли NaH (60%-я минеральная суспензия; 3,3 мг, 0,081 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли сложный эфир 55 (23,2 мг, 0,054 ммоль). После 40 мин перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения холодную воду (5 мл) добавляли к реакционной смеси и ррпс собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением 9,7 мг (41%) желаемого продукта в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: [M+1]=442.

Пример 37. Синтез соединения 128



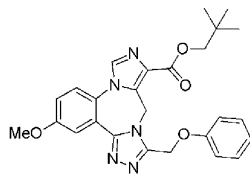
Соединение примера 37 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному выше в примере 36, с использованием эфирного Соединения 103 на заключительной стадии с получением соединения примера 37 в форме твердого вещества коричневатого цвета: MS: [M+1]=380.

Пример 38. Синтез соединения 130



Соединение примера 38 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 36, исходя из эфирного Соединения 103 и путем конденсации с изобутирамидоксимом с получением соединения примера 38 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: [M+1]=408.

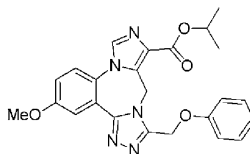
Пример 39. Синтез соединения 119



119

К карбоновой кислоте (13,9 мг, 0,0345 ммоль; полученной гидролизом сложного эфира предшественника 55 с помощью LiOH), перемешиваемой в DCM (0,2 мл), добавляли неопентиловый спирт (30,4 мг, 0,345 ммоль), DMAP (4,2 мг, 0,0345 ммоль) и EDC (20 мг, 0,104 ммоль). После пятичасового перемешивания реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NH_4Cl , насыщ. NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Хроматографическая очистка на силикагеле с использованием градиента от 0 до 8% MeOH в EtOAc дала 11,7 мг (72%) желаемого Соединения 119 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=474$.

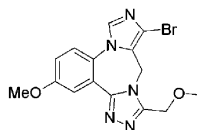
Пример 40. Синтез соединения 120



120

Соединение примера 40 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному выше в примере 39, с использованием 2-пропилового спирта на заключительной стадии с получением соединения примера 40 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=446$.

Пример 41. Синтез соединения 129

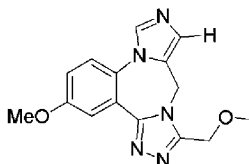


129

Соединение 103 (Схема 18а) (66,1 мг, 0,179 ммоль) гидролизovali в системе растворителей THF/вода/MeOH (общее количество 1,8 мл, отношение 6/5/1), обрабатывая LiOH (21,4 мг, 0,895 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч. DIL.HCl добавляли для окисления (pH фактор ~3) реакционной смеси. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением 49,0 мг (80%) кислоты в форме твердого вещества коричневатого цвета.

Таким образом полученную кислоту перемешивали в DMF (0,7 мл) при 0°C. Добавляли NaHCO_3 (48,1 мг, 0,572 ммоль), затем N-бромсукцинамид (96,7 мг, 0,543 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO_3 . Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Бромидный продукт получали колоночной хроматографией на силикагеле с градиентным элюированием от 0 до 13% MeOH в EtOAc в форме твердого вещества белого цвета (Соединение 129). Вес: 28,6 мг (53%). MS: $[\text{M}+1]=377$.

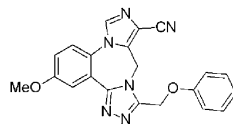
Пример 42. Синтез соединения 131



131

Соединение 129 (22,6 мг, 0,060 ммоль) гидрировали на 10% Pd-C в EtOAc (1 мл) и MeOH (1 мл) в течение 16 ч. Фильтрация через Целит и удаление растворителя дали 14,9 мг (84%) дебромированного Соединения 131 в форме твердого вещества слегка желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=298$.

Пример 43. Синтез соединения 122



122

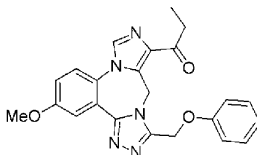
Аналог фенокси (Схема 18а, $\text{R}^1=\text{O}^i\text{Ph}$) кислоты 66 (20,4 мг, 0,0506 ммоль) суспендировали и пере-

мешивали в DCM (0,5 мл) при комнатной температуре. Добавляли карбонилдиимидазол (16,4 мг, 0,101 ммоль). После 2 ч перемешивания полученную суспензию охлаждали до 0°C и добавляли по каплям амиак (30 мкл). После 20 мин перемешивания ванну со льдом удаляли и реакции дали продолжиться при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали путем удаления DCM в вакууме. Добавляли воду (3 мл) и осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением 16,2 мг сырого первичного амида, который использовали без дополнительной очистки.

Первичный амид (16,2 мг, 0,0402 ммоль) обрабатывали POCl₃ (46,2 мг, 0,302 ммоль) в 1,4-диоксане (0,5 мл) при 95°C в течение ночи.

Реакционную смесь затем гасили насыщ. NaHCO₃ (5 мл), охлаждали до 0°C и осадок собирали аспирационной фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением 13,6 мг (88%) нитрила в форме твердого вещества коричневатого цвета, Соединение 122. MS: [M+1]=385.

Пример 44. Синтез соединения 123

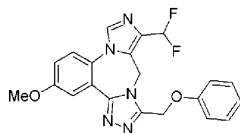


123

К кислоте 66 (15,8 мг, 0,0392 ммоль) при перемешивании в THF (0,15 мл) и DCM (0,15 мл) добавляли N, O-диметилгидроксиламин HCl (4,6 мг, 0,047 ммоль) и гидрат N-гидроксибензотриазола (6,0 мг). Затем добавляли EDC (11,3 мг, 0,0588 ммоль) и триэтиламин (11,9 мг, 0,118 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NH₄Cl, соевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали 14,4 мг (82%) амида Weinreb, который использовали без дополнительной очистки.

К амиду Weinreb (14,4 мг, 0,0323 ммоль) при перемешивании в THF (0,3 мл) в 0°C добавляли этилмагний бромид эфира (3M; 0,323 мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч, гасили насыщ. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc три раза; объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали сырой кетонный продукт, который очищали преп. TLC с использованием 8% MeOH в EtOAc. Вес: 4,6 мг (34%) Соединения 123. MS: [M+1]=416.

Пример 45. Синтез соединения 124

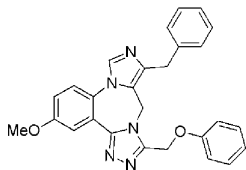


124

Амид Weinreb (18,0 мг, 0,0403 ммоль), описанный выше, обрабатывали DIBAL (1M THF; 0,363 мл) при -78°C в течение 1 ч, затем также при -78°C, гасили раствором соли Рошель (20%) в течение ночи. Водный раствор экстрагировали EtOAc три раза; объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали 13,7 мг сырого альдегида, который использовали без дополнительной очистки.

Сырой альдегид (13,7 мг) в DCM (0,7 мл) при комнатной температуре обрабатывали деоксофлюоритом (54,8 мг, 0,248 ммоль) в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (5 мл) в течение 20 мин, экстрагировали EtOAc три раза; объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя с последующей очисткой преп. TLC с использованием 10% MeOH в EtOAc дали 7,5 мг (52%) желаемого дифторидного Соединения 124 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: [M+1]=410.

Пример 46. Синтез соединения 142

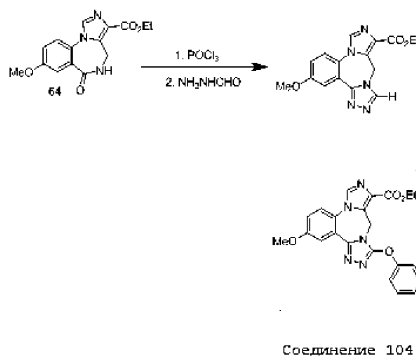


142

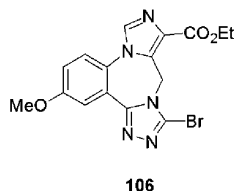
Амид Weinreb (8,8 мг, 0,0197 ммоль), описанный выше, в THF (0,15 мл) при 0°C обрабатывали фенилмагний бромидом (1M THF; 0,54 мл) в течение 2,5 ч, гасили насыщ. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc дважды; объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали сырой кетон, который использовали без дополнительной очистки. Кетон в THF (0,5 мл) обрабатывали NaBH₄ (6 мг) при комнатной температуре в течение 2 ч, затем

гасили насыщ. NH_4Cl , экстрагировали EtOAc три раза; объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя дали сырой спирт, который использовали без дополнительной очистки. Таким образом полученный спирт в DCM (1,4 мл) обрабатывали триэтилсиланом (86,4 мг, 0,75 ммоль) и трифторуксусной кислотой (171,0 мг, 1,5 ммоль) при 40°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме, разбавляли EtOAc , промывали насыщ. NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя дали сырой бензил, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием от 0 до 12% MeOH в EtOAc в качестве элюента; 3,6 мг Соединения 142 получали в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=450$.

Схема 19.



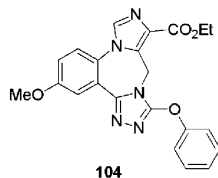
Пример 47. Синтез соединения 106



К лактаму 64 (185,7 мг, 0,616 ммоль) в хлорбензоле (5 мл) добавляли N,N -диметил- p -толуидин (333,3 мг, 2,465 ммоль) и оксихлорид фосфора (188,9 мг, 1,232 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и добавляли формилгидразид (296,0 мг, 4,93 ммоль), затем диизопропилэтиламин (238,8 мг, 1,85 ммоль). После 30 мин перемешивания при комнатной температуре реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 1 ч, охлаждали и добавляли насыщ. NaHCO_3 (15 мл), экстрагировали EtOAc дважды; объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя дали сырой триазольный продукт, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием от 0 до 15% MeOH в EtOAc в качестве элюента, 35,9 мг (18%) получали в форме твердого вещества коричневатого цвета. MS: $[\text{M}+1]=326$.

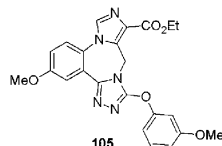
Триазол, полученный выше, в DCM (1 мл) обрабатывали N -бромсукцинамидом (37,6 мг, 0,21 ммоль) при 0°C . Реакционной смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры и оставляли при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли EtOAc , промывали насыщ. NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя дали сырой бромид, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием от 0 до 10% MeOH в градиенте EtOAc ; 22,9 мг (51%) Соединения 106 получали в форме твердого вещества грязно-белого цвета. [MS]: 406.

Пример 48. Синтез соединения 104



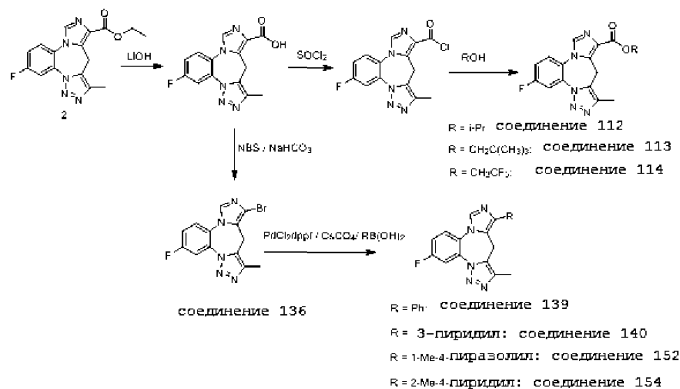
В микроволновый сосуд загружали фенол (20,3 мг, 0,216 ммоль), бромидный субстрат из примера 47 (29,1 мг, 0,0719 ммоль), Cs_2CO_3 (117,0 мг, 0,360 ммоль), диэтил-1,3-ацетондикарбоксилат (14,5 мг, 0,0719 ммоль) и DMF (0,5 мл). Сосуд промывали газообразным азотом. Добавляли CuI (6,8 мг, 0,036 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин, после чего нагревали при 140°C в условиях облучения MW в течение 60 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc , промывали водой; водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc дважды; объединенный органический раствор промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя дали сырой эфирный продукт, который очищали преп. TLC с использованием 5% MeOH в DCM ; 6,6 мг Соединения 104 получали в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=418$.

Пример 49. Синтез соединения 105

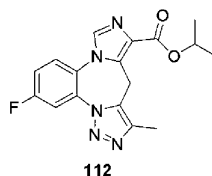


Соединение примера 49 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному выше в примере 48, с использованием 3-метоксифенола вместо фенола, с получением соединения примера 49 в форме желтоватого пенистого твердого вещества: MS: $[M+1]=448$.

Схема 20.



Пример 50. Синтез соединения 112



К раствору Соединения 2 (160 мг, 0,49 ммоль) в THF (6 мл), воде (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (59 мг, 2,45 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали и сырой материал подкисляли 1н. HCl до pH 3-4. Не наблюдали никакого твердого вещества. Добавляли EtOAc и органическую фазу экстрагировали (3×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над $MgSO_4$. Фильтрация и концентрация дали 112 мг (77%-й выход) желаемого продукта карбоновой кислоты в форме твердого вещества оранжевого цвета MS: $[M+1]=300$.

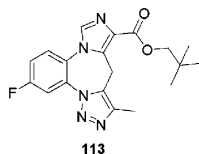
К суспензии кислоты (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорэтано (0,2 мл) добавляли тионилхлорид (0,4 мл; 5 ммоль) и DMF (20 мкл). Конечный раствор нагревали при 70°C в течение 1 ч. Еще 0,2 мл тионилхлорида добавляли и раствор нагревали в течение еще 30 мин. Растворитель удаляли. Сырой материал высушивали в вакууме.

Сырой хлорангидрид кислоты (0,1 ммоль) суспендировали в изопропанол и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч.

Растворитель выпаривали и сырой материал очищали хроматографией (Колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюирование с 10% MeOH в DCM) с получением 8,6 мг (25%-й выход) Соединения 112 $[M+1]=342$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,90 (1H, d, $J=9$ Гц), 7,79 (1H, ушир. s), 7,63 (1H, ушир. s), 7,36 (1H, ушир. s), 3,48 (1H, m), 2,45 (3H, s), 1,43 (6H, d, $J=6,5$ Гц).

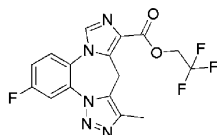
Пример 51. Синтез соединения 113



Сырой хлорангидрид кислоты, полученный выше (0,066 ммоль), суспендировали в дихлорэтано (1 мл) и добавляли 2,2-диметил-1-пропанол (300 мг, 3,4 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Никакой продукт не был сформирован. К раствору, полученному выше, добавляли DMAP (5 мг, 0,004 ммоль) и DCC (15 мг, 0,073 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь непосредственно подвергали препаративной TLC (элюирующая система: 75 EtOAc в Гексанах) с получением 7,2 мг (30%-й выход) Соединения 113. MS: $[M+1]=370$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 7,91 (1H, dd, $J=3, 9$ Гц), 7,79 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J=4,5, 9$ Гц), 7,35 (1H, m), 4,11 (2H, s), 2,44 (3H, s), 1,07 (9H, s).

Пример 52. Синтез соединения 114

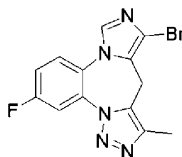


114

Сырой хлорангидрид кислоты, полученный выше (0,066 ммоль), суспендировали в дихлорэтано (1 мл) и добавляли 2,2,2-трифторэтанол (0,1 мл, 1,4 ммоль), затем триэтиламин (0,6 мл, 4,3 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2:30. Растворитель выпаривали и сырой материал очищали хроматографией (колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюирование EtOAc), затем очищали препаративной TLC (элюирующая система: 70% EtOAc в Гексанах) с получением 8,1 мг (32%-й выход) Соединения 114 [M+1]=382).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,91 (1H, dd, J=3,5, 9,5 Гц), 7,83 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J=4,5, 9,5 Гц), 7,35 (1H, m), 4,77 (2H, m), 2,43 (3H, s).

Пример 53. Синтез соединения 136

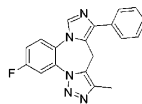


136

К раствору кислоты, полученной в примере 50 (100 мг, 0,33 ммоль) в DMF (1,5 мл), охлажденному ванной со льдом, добавляли NaHCO_3 (111 мг, 1,32 ммоль), затем NBS (117 мг, 0,66 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (5×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюирование EtOAc) с получением 93 мг (85%-й выход) Соединения 136 [M+1]=334).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,87 (1H, dd, J=2,5, 8,5 Гц), 7,72 (1H, s), 7,56 (1H, dd, J=6, 10 Гц), 7,33 (1H, m), 2,44 (3H, s).

Пример 54. Синтез соединения 139



139

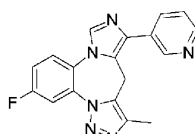
Общая процедура сочетания:

К раствору Соединения 136 (20 мг, 0,061 ммоль) в дегазированном DME (0,9 мл) и воде (0,1 мл) добавляли фенолбороновую кислоту (11 мг, 0,092 ммоль), карбонат цезия (80 мг, 0,24 ммоль) и PdCl_2dppf (5 мг, 0,066 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение одного часа. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт, которой очищали препаративной TLC (элюирующая система: 3% MeOH в EtOAc).

Соединение 139 получали с использованием фенолбороновой кислоты. Получали 10,8 мг (54%-й выход) продукта. MS: [M+1]=332.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,87 (1H, dd, J=3,5, 9,5 Гц), 7,85 (1H, s), 7,63 (3H, m), 7,50 (2H, t, J=6,5 Гц), 7,35 (2H, m), 2,41 (3H, s).

Пример 55. Синтез соединения 140

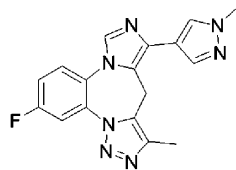


140

Соединение 140 получали так же с использованием 3-пиридинбороновой кислоты. Получали 8,9 мг (27%-й выход) продукта. MS: [M+1]=333.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,86 (1H, s), 8,63 (1H, d, J=5 Гц), 8,01 (1H, m), 7,90 (2H, m), 7,64 (1H, dd, J=5,5, 9 Гц), 7,44 (1H, m), 7,36 (1H, m), 2,39 (3H, s).

Пример 56. Синтез соединения 152

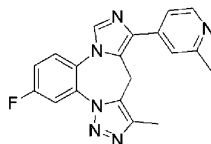


152

Соединение 152 получали с использованием 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты, HCl. Получали 12,5 мг (63%-й выход) продукта. MS: [M+1]=336.

¹H-ЯМР (CDCl₃ + MeOD₄) δ 9,04 (1H, ушир. s), 7,99 (1H, ушир. s), 7,75 (2H, m), 7,41 (2H, m), 3,95 (3H, s), 2,32 (3H, s).

Пример 57. Синтез соединения 154

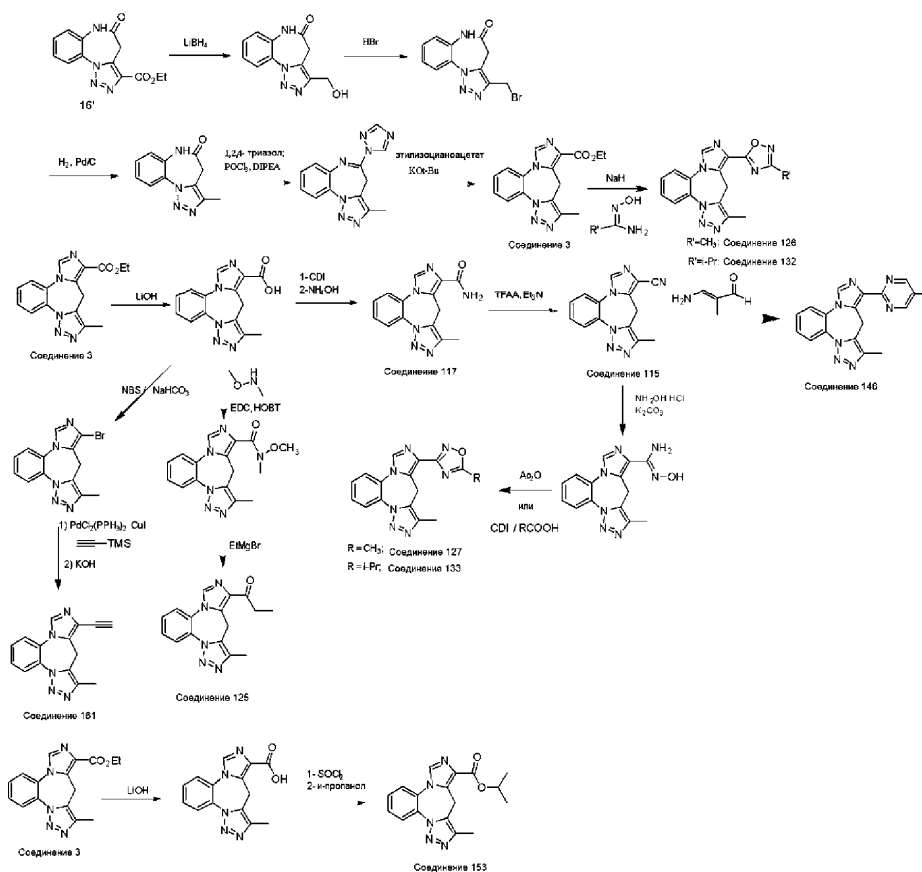


154

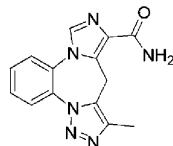
Соединение 154 получали с использованием пинаколового эфира 2-метилпиридин-4-бороновой кислоты. Получали 7,1 мг (34%-й выход) продукта. MS: [M+1]=347.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 8,6 (1H, d, J=6 Гц), 7,89 (1H, dd, J=3,5, 8,5 Гц), 7,87 (1H, s), 7,64 (1H, dd, J=5,5, 9 Гц), 7,48 (1H, s), 7,36 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,41 (3H, s).

Схема 21.



Пример 58. Синтез соединения 117



117

В круглодонной колбе на 100 мл, сложный эфир лактама 16' (2 г, 7,35 ммоль; который был получен аналогичным способом как 16, описанный в схеме 11) растворяли в 60 мл безводного THF. Раствор пе-

ремешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Медленно добавляли LiBH_4 (2М в THF, 4 мл, 8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 18 ч. Медленно добавляли дополнительное количество LiBH_4 (2 М в THF, 2 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч. Смесь EtOAc/EtOH (20 мл/20 мл) добавляли к реакционной смеси и эту смесь концентрировали. Остаток забирали в MeOH и добавляли силикагель. После выпаривания летучих растворителей, твердое вещество загружали на колонку с 40 г силикагеля RediSep. Желаемый продукт элюировали смесью 5:1 об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Спирт получали в форме твердого вещества белого цвета (1,14 г, 67%-й выход). MS: $[\text{M}+1]=231$.

Спирт (1,14 г, 4,96 ммоль) суспендировали в 16 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали ванной со льдом и разбавляли EtOAc. Наблюдала твердое вещество белого цвета. Медленно добавляли насыщ. водный раствор NaHCO_3 . Большое количество EtOAc и MeOH использовали для растворения твердого вещества. Органическую фазу экстрагировали (3×), и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: $[\text{M}+1]=293$.

К раствору алкилбромидного производного (4,96 ммоль) в EtOAc (50 мл) добавляли MeOH (200 мл) и THF (50 мл), влажный 10%-й Pd/C (250 мг) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 дней. Суспензию фильтровали через Целит, и конечный раствор концентрировали и совместно упаривали с толуолом. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 1,2,4-триазола (2,7 г, 39,7 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (7,6 мл, 43,6 ммоль). Как только весь триазол растворился, добавляли POCl_3 (1,11 мл, 11,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Раствор переносили в колбу, содержащую лактам (4,96 ммоль). Конечный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Вязкую смесь охлаждали ванной со льдом и растворитель выпаривали. Разбавляли EtOAc и добавляли воду. Эту смесь экстрагировали EtOAc пять раз. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт, который использовали непосредственно в следующей реакции. MS: $[\text{M}+1]=266$.

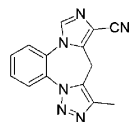
Раствор KOtBu (1,11 г, 9,92 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этил изоцианоацетат (1,2 мл, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при температуре от -60°C до -40°C в течение 1 ч. Медленно добавляли вышеупомянутое сырое промежуточное 1,2,4-триазоло-соединение со стадии 4 (4,96 ммоль) в DMF (5 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 24 г силикагеля RediSep, элюирование с 70% EtOAc в Гексанах) с получением 296 мг (20%-й выход для 4 шагов) продукта. MS: $[\text{M}+1]=310$.

К раствору эфирного производного (260 мг, 0,84 ммоль) в THF (6 мл), воде (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли LiOH (117 мг, 4,85 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор концентрировали, и сырой материал подкисляли 1н. HCl до pH 3-4. Твердое вещество собирали многократными фильтрациями с получением 178 мг (75%-й выход) желаемого продукта. MS: $[\text{M}+1]=282$.

К суспензии кислоты (80 мг, 0,28 ммоль) в THF (2 мл) добавляли CDI (50 мг, 0,31 ммоль). Суспензию нагревали при 65°C в течение 3 ч. LCMS показала, что реакция была неполной. Добавляли дополнительное количество CDI (10 мг), и раствор нагревали в течение еще одного часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли раствор NH_4OH (1 мл). Раствор перемешивали в течение одного часа. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением 33 мг (42%) Соединения 117 в качестве желаемого продукта в форме твердого вещества белого цвета. MS: $[\text{M}+1]=281$.

^1H -ЯМР (MeOD_4) δ 8,1 (1H, s), 7,9 (1H, s), 7,73 (3H, m), 7,07 (2H, s), 2,40 (3H, s).

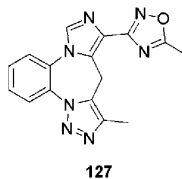
Пример 59. Синтез соединения 115



К суспензии Соединения 117 (8 мг, 0,029 ммоль) и триэтиламина (8 мкл; 0,058 ммоль) в THF (1 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (8 мкл; 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. LCMS показала только 30%-е превращение. Добавляли дополнительное количество трифторуксусного ангидрида (30 мкл) и триэтиламина (30 мкл). Раствор стал прозрачным, и его перемешивали в течение еще одного часа. Реакционную смесь гасили MeOH. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: 70% EtOAc в Гексанах) с получением 6,6 мг (83%) Соединения 115. MS: $[\text{M}+1]=263$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,17 (1H, d, $J=7$ Гц), 7,88 (1H, s), 7,67 (3H, m), 2,46 (3H, s).

Пример 60. Синтез соединения 127



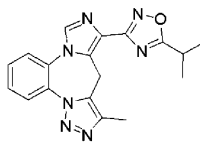
127

К суспензии Соединения 115 (16 мг, 0,06 ммоль) в EtOH (0,8 мл) и воде (0,2 мл) добавляли гидроксиламин гидрохлорид (6 мг, 0,09 ммоль) и карбонат калия (12 мг, 0,09 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$. Фильтрация и концентрация дали 12,2 мг (67%-й выход) желаемого продукта. MS: $[M+1]=296$.

Суспензию оксима (10 мг, 0,034 ммоль) в уксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали при 110°C в течение 1 ч. Затем раствор нагревали при 130°C в течение 1 ч. Наконец, температуру повышали до 140°C и нагревали в течение еще 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, и к реакционной смеси добавляли EtOH (1 мл) и нагревали в течение 16 ч при 80°C. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: EtOAc) с получением 6,1 мг (56%-й выход) желаемого Соединения 127. MS: $[M+1]=296$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,16 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,65 (3H, m), 2,68 (3H, s), 2,46 (3H, s).

Пример 61. Синтез соединения 133

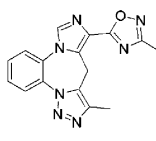


133

К раствору изомасляной кислоты (19 мкл, 0,2 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (10 мг, 0,062 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор затем переносили в ампулу, содержащую производное оксима, описанное выше (12 мг, 0,041 ммоль), и нагревали при 70°C в течение 2 ч. LCMS показала, что реакция была неполной. Другую партию реагента (изомасляная кислота и CDI) получали и добавляли к реакционной смеси, и нагревали при 70°C в течение еще 1 ч. LCMS показала, что весь исходный материал был израсходован. Растворитель выпаривали, и сырой материал суспендировали в изомасляной кислоте (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: 70% EtOAc в Гексанах) с получением 6,7 мг (71%) желаемого Соединения 133. MS: $[M+1]=348$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,16 (1H, m), 7,92 (1H, s), 7,65 (3H, m), 3,32 (1H, m), 2,46 (3H, s), 1,5 (6H, d, $J=7$ Гц).

Пример 62. Синтез соединения 126

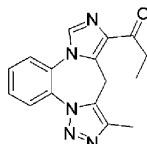


126

Оксим ацетамида подвергали азеотропной обработке три раза в толуоле перед использованием. К суспензии оксима ацетамида (24 мг, 0,32 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 60% NaH в дисперсии в масле (13 мг, 0,32 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли Соединение 3 (50 мг, 0,16 ммоль). Ампулу, содержащую сложный эфир, ополаскивали DMF (1 мл), который был добавлен к реакционной смеси. Полученную коричневую суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 70°C в течение 2 ч. Суспензию гасили водой и раствор сохраняли в холодильнике в течение ночи. Твердое вещество собирали многократными фильтрациями с получением 16 мг (31%-й выход) Соединения 126. MS: $[M+1]=320$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,18 (1H, m), 7,94 (1H, s), 7,67 (3H, m), 2,51 (3H, s), 2,46 (3H, s).

Пример 63. Синтез соединения 125



125

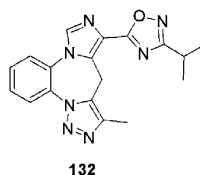
К суспензии карбоновой кислоты, полученной из Соединения 3 (30 мг, 0,11 ммоль), N,O-

диметилгидроксиламин гидрохлорида (13 мг, 0,13 ммоль), 1-гидроксибензотриазол гидрата (17 мг, 0,11 ммоль) и триэтиламина (46 мкл, 0,33 ммоль) в THF (0,3 мл) и DCM (0,3 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (32 мг, 0,17 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали 31,2 мг (88%-й выход) твердого вещества оранжевого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: $[\text{M}+1]=325$.

К раствору вышеупомянутого производного амида Weinreb (31,2 мг, 0,093 ммоль) в THF (0,5 мл), охлажденному при -78°C , добавляли раствор 3 М этилмагний бромида (0,31 мл, 0,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре ниже -10°C в течение 60 мин. Затем смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюирование с 80% EtOAc в гексанах) с получением 11,1 мг (41%-й выход) Соединения 125. MS: $[\text{M}+1]=294$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,15 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,65 (3H, m), 3,08 (2H, q, $J=7$ Гц), 2,44 (3H, s), 1,22 (3H, t, $J=7$ Гц).

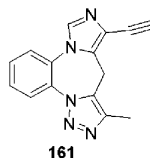
Пример 64. Синтез соединения 132



К раствору изобутиронитрила (2,6 мл; 29 ммоль) в EtOH (30 мл) и воде (10 мл) добавляли гидроксиламин гидрохлорид (2,01 г, 29 ммоль) и карбонат калия (4 г, 29 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 80°C в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток совместно упаривали с толуолом. Сырой материал промывали EtOH и фильтровали для удаления хлорида натрия. Фильтрат выпаривали, совместно упаривали с толуолом несколько раз и высушивали с получением 2 г (69%) N-гидроксибутирамидина. К суспензии N-гидроксибутирамидина (47 мг, 0,46 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 60% NaH в дисперсии в масле (18 мг, 0,46 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли Соединение 3 (47 мг, 0,15 ммоль) в THF (1 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем при 70°C в течение 2 ч. После одного часа наблюдалось только 50%-е превращение. Никакого изменения не наблюдалось после еще одного часа. Дополнительное количество реагента (N-гидроксибутирамидин и NaH), как описано выше, получали и добавляли к реакционной смеси, которую нагревали в течение еще 40 мин. В этот момент времени LCMS показала, что реакция была завершена. Суспензию гасили водой. Некоторое количество MeOH добавляли для полного растворения, и раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (3×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюирование с EtOAc) с получением 20 мг (38%-й выход) Соединения 132. MS: $[\text{M}+1]=348$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,18 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,93 (1H, s), 7,69 (3H, m), 3,22 (1H, m), 2,46 (3H, s), 1,43 (6H, d, $J=9,5$ Гц)

Пример 65. Синтез соединения 161



К раствору кислоты, полученной из Соединения 3 (90 мг, 0,32 ммоль), в DMF (2 мл), охлажденному ванной со льдом, добавляли NaHCO_3 (108 мг, 1,28 ммоль), затем NBS (114 мг, 0,64 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (2×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюирование с EtOAc) с получением 54 мг (53%-й выход) продукта. MS: $[\text{M}+1]=316$.

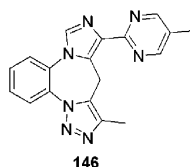
К раствору производного бромида (30 мг, 0,1 ммоль) в диоксане (1 мл) и триэтиламина (1 мл) добавляли TMS-ацетилен (71 мкл, 0,5 ммоль), CuI (2 мг, 0,01 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7 мг, 0,01 ммоль). Раствор нагревали при 110°C в течение 6 ч. Добавляли дополнительное количество катализатора Pd (7 мг) и TMS-ацетилена (0,2 мл) и реакционную смесь нагревали в течение еще 12 ч. В это время LCMS показала приблизительно 80%-е превращение. Добавляли дополнительное количество катализатора Pd (7 мг) и TMS-ацетилена (0,2 мл), и реакционную смесь нагревали в течение еще 12 ч. LCMS показала полное превращение. Реакционную смесь затем разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные

экстракты промывали солевым раствором (2×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонок с 4 г силикагеля RediSep, элюирование с 70% EtOAc в Гексанах) с получением 23 мг (69%-й выход) продукта. MS: $[M+1]=334$.

К раствору производного алкина (23 мг, 0,069 ммоль) в MeOH (0,6 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли KOH (4 мг, 0,076 ммоль) при 0°C. Раствору давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (2×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт, который очищали препаративной TLC (элюирующая система: 80% EtOAc в гексанах) с получением 8,1 мг (45%-й выход) Соединения 161. MS: $[M+1]=262$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,13 (1H, m), 7,76 (1H, s), 7,62 (3H, m), 4,09 (2H, ушир. s), 3,28 (1H, s), 2,44 (3H, s).

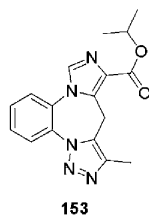
Пример 66. Синтез соединения 146



К раствору 3-амино-2-метилакролеина (65 мг, 0,76 ммоль) в безводном THF (2 мл) добавляли 60% NaH в дисперсии в масле (30 мг, 0,76 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли Соединение 115 (50 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали ванной со льдом и добавляли воду. Реакционную смесь сохраняли в холодильнике в течение ночи. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением 27,5 мг (44%-й выход) белого твердого Соединения 146. MS: $[M+1]=330$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,66 (2H, s), 8,15 (1H, m), 7,89 (1H, s), 7,65 (3H, m), 2,44 (3H, s), 2,36 (3H, s).

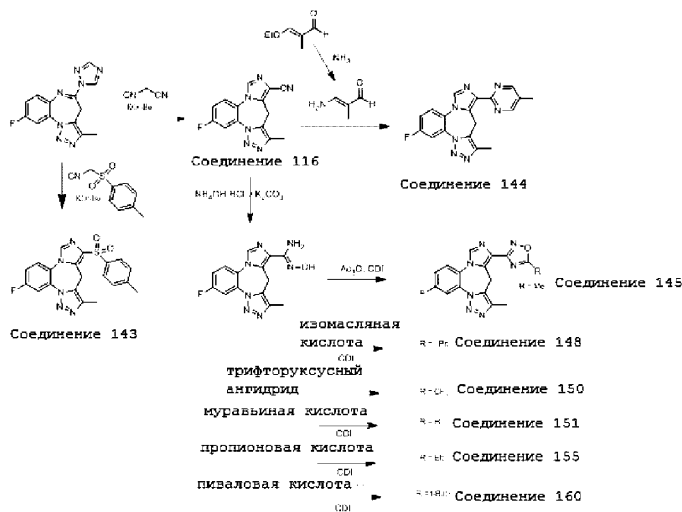
Пример 67. Синтез соединения 153



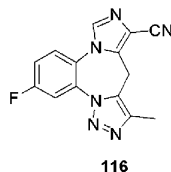
К суспензии кислоты, полученной из Соединения 3 (30 мг, 0,11 ммоль), в дихлорэтано (0,2 мл) добавляли тионилхлорид (1 мл; 13,8 ммоль) и DMF (20 мкл). Конечный раствор нагревали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли. Сырой материал высушивали в вакууме. Сырой материал суспендировали в изопропанол (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, совместно упаривали с метанолом, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: EtOAc) с получением 7,2 мг (21%-й выход) Соединения 153. MS: $[M+1]=324$.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,15 (1H, d, $J=8$ Гц), 7,81 (1H, s), 7,64 (3H, m), 5,32 (1H, q, $J=7$ Гц), 2,45 (3H, s), 1,43 (6H, d, $J=7$ Гц).

Схема 22.



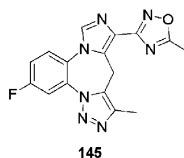
Пример 68. Синтез соединения 116



Альтернативный путь к нитрилзамещенным производным имидазола был также осуществлен. Например, Соединение 116 получали из имино-производного как показано на схеме 22. Раствор изоцианоацетонитрила (206 мг, 3,12 ммоль) в DMF (7 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли KOtBu (320 мг, 2,85 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Иминопроизводное (полученное способом, идентичным используемому для получения имино-производного, показанному выше в Схеме 21) (350 мг, 1,24 ммоль) медленно добавляли при -50°C . Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промывали соевым раствором (3×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 12 г силикагеля RediSep, элюирования с 70% EtOAc в Гексанах) с получением 230 мг (70%-й выход) Соединения 116. MS: $[\text{M}+1]=281$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 (1H, dd, $J=3, 8,5$ Гц), 7,81 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J=4,5, 9$ Гц), 7,38 (1H, m), 2,47 (3H, s).

Пример 69. Синтез соединения 145

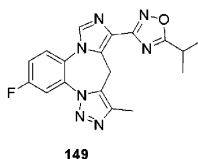


К суспензии цианидного производного Соединения 116 (50 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (1,6 мл) и воде (0,4 мл) добавляли гидросиламин гидрохлорид (17 мг, 0,24 ммоль) и карбонат калия (28 мг, 0,2 ммоль). Суспензию нагревали при 80°C в течение 30 мин, затем охлаждали до комнатной температуры. Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией с получением 37,8 мг (68%-й выход) желаемого продукта аминоксима, $[\text{M}+1]=314$.

Суспензию оксима амида (10 мг, 0,032 ммоль) в уксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали при 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, и EtOH (1 мл) добавляли к реакционной смеси и нагревали в течение 16 ч при 80°C . Растворитель выпаривали и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: EtOAc) с получением 6,6 мг (61%-й выход) желаемого Соединения 145. MS: $[\text{M}+1]=338$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,91 (1H, dd, $J=3,5, 8,5$ Гц), 7,89 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=5,5, 10$ Гц), 7,35 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,45 (3H, s).

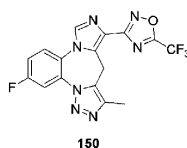
Пример 70. Синтез соединения 149



К раствору изомасляной кислоты (30 мкл, 0,32 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (16 мг, 0,096 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли вышеупомянутое производное оксима амида (10 мг, 0,032 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 мин. Растворитель выпаривали и сырой материал суспендировали в изомасляной кислоте (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: 80% EtOAc в Гексанах) с получением 10,6 мг (91%) желаемого Соединения 149. MS: $[\text{M}+1]=366$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,90 (1H, dd, $J=3,5, 9$ Гц), 7,89 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J=4,5, 8,5$ Гц), 7,36 (1H, m), 3,32 (1H, q, $J=6,5$ Гц), 2,46 (3H, s), 1,49 (6H, d, $J=8$ Гц).

Пример 71. Синтез соединения 150

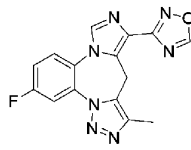


Суспензию вышеупомянутого оксима амида (10 мг, 0,032 ммоль) в трифторуксусном ангидриде (0,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: 80% EtOAc в Гексанах) с получением 11,8 мг (94%)

желаемого Соединения 150. MS: $[M+1]=392$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,92 (2H, m), 7,69 (1H, dd, $J=5,5, 9,5$ Гц), 7,39 (1H, m), 2,45 (3H, s).

Пример 72. Синтез соединения 151

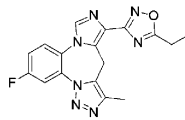


151

К раствору муравьиной кислоты (12 мкл, 0,32 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (16 мг, 0,096 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли вышеупомянутое производное оксима амида (10 мг, 0,032 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 45 мин. Растворитель выпаривали и сырой материал суспендировали в муравьиной кислоте (1 мл) и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: 80% EtOAc в Гексанах) с получением 2,1 мг (20%) желаемого Соединения 151. MS: $[M+1]=324$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,83 (1H, s), 7,92 (1H, dd, $J=3,5, 8$ Гц), 7,91 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=4,5, 9$ Гц), 7,37 (1H, m), 2,45 (3H, s).

Пример 73. Синтез соединения 155

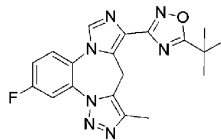


155

К раствору пропионовой кислоты (22 мкл, 0,29 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (14 мг, 0,087 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли вышеупомянутое производное оксима амида (10 мг, 0,032 ммоль) в THF (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин. Растворитель выпаривали и сырой материал суспендировали в пропионовой кислоте (1 мл) и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: 80% EtOAc в Гексанах) с получением 9,4 мг (94%) желаемого Соединения 155. MS: $[M+1]=352$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,91 (1H, dd, $J=2, 8,5$ Гц), 7,88 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=6, 9,5$ Гц), 7,36 (1H, m), 3,01 (2H, q, $J=8,5$ Гц), 2,46 (3H, s), 1,48 (3H, t, $J=8,5$ Гц).

Пример 74. Синтез соединения 160

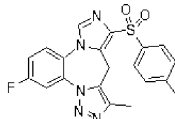


160

К раствору пиваловой кислоты (30 мг, 0,29 ммоль) в THF (0,5 мл) добавляли CDI (14 мг, 0,087 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли вышеупомянутое производное оксима амида (10 мг, 0,032 ммоль) в THF (0,5 мл), и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 90 мин. Растворитель выпаривали и сырой материал суспендировали в уксусной кислоте (1 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель выпаривали, и сырой материал очищали препаративной TLC (элюирующая система: 80% EtOAc в Гексанах) с получением 7,4 мг (67%) желаемого Соединения 160. MS: $[M+1]=380$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,90 (1H, dd, $J=2,7, 9$ Гц), 7,88 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=4,5, 9$ Гц), 7,35 (1H, m), 2,47 (3H, s), 1,53 (9H, s).

Пример 75. Синтез соединения 143



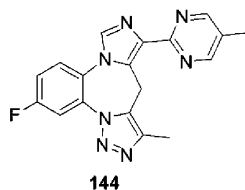
143

Раствор KOTBu (40 мг, 0,36 ммоль) в DMF (3 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли *p*-толуолсульфонилметил изоцианид (76 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли иминопроизводное из Схемы 22 (50 мг, 0,18 ммоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc пять раз. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 4 г силикагеля RediSep, элюиро-

вание с 70% EtOAc в Гексанах) с последующей препаративной TLC (элюирующая система: 30% EtOAc в DCM) с получением 22,2 мг (30%-й выход) белого твердого Соединения 143. MS: $[M+1]=410$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,91 (2H, d, $J=8$ Гц), 7,87 (1H, dd, $J=2,5, 8,5$ Гц), 7,74 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=5,5, 9$ Гц), 7,34 (3H, m), 2,50 (3H, s), 2,42 (3H, s).

Пример 76. Синтез соединения 144

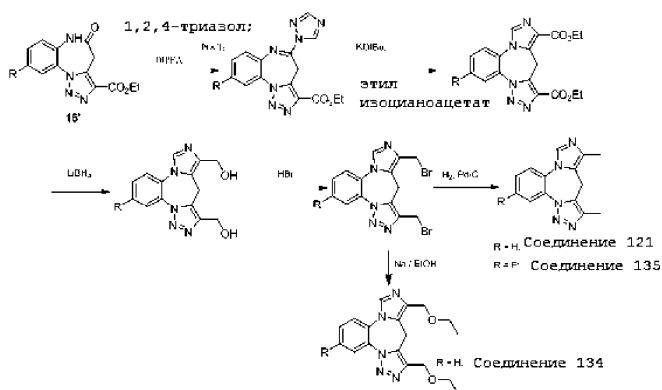


К 3-этоксиметакролеину (100 мг, 0,88 ммоль) добавляли 7н. аммиак в метаноле (1,3 мл, 8,8 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель выпаривали и сырое твердое вещество желтого цвета, соответствующее 3-амино-2-метилакролеину, использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

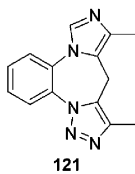
К раствору 3-амино-2-метилакролеина (7 мг, 0,087 ммоль) в безводном THF (1 мл) добавляли 60% NaH в дисперсии в масле (6 мг, 0,16 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли производное цианида (22 мг, 0,079 ммоль) в THF (1 мл) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 1 ч. Как описано выше, получали новую партию реагентов с 3-амино-2-метилакролеином (20 мг) и NaH (20 мг) в THF (1 мл) и добавляли к реакционной смеси, которую нагревали при 65°C в течение еще одного часа. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили метанолом. Растворитель выпаривали. Сырой материал суспендировали в воде, и твердое вещество собирали фильтрацией с получением 5,2 мг (19%-й выход) светло-красного твердого Соединения 144. MS: $[M+1]=348$.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,67 (2H, s), 7,90 (1H, d, $J=9,5$ Гц), 7,85 (1H, s), 7,65 (1H, dd, $J=4,5, 9$ Гц), 7,34 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,36 (3H, s).

Схема 23.



Пример 77. Синтез соединения 121



К раствору 1,2,4-триазола (2,03 г, 29,4 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (5,6 мл, 32,4 ммоль). Как только весь триазол растворился, добавляли POCl_3 (0,82 мл, 8,8 ммоль) и соединение 16' (1 г, 3,68 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Конечный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали ванной со льдом, разбавляли EtOAc и добавляли воду. Эту смесь экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали 1,05 г (88%-й выход) твердого вещества оранжевого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS: $[M+1]=324$.

Раствор KOtBu (696 мг, 6,2 ммоль) в DMF (15 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этил изотиоантоат (0,75 мл, 6,8 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли вышеупомянутый сырой продукт со стадии 1 (1 г, 3,1 ммоль), и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc восемь раз. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 24 г силикагеля

RediSep, элюирование с 70% EtOAc в Гексанах) с получением 950 мг (83%-й выход) продукта. MS: [M+1]=368.

К раствору диэфира (200 мг, 0,54 ммоль) в безводном THF (4 мл), перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли LiBH_4 (2М в THF, 0,66 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч. Смесь EtOAc/EtOH (3 мл/3 мл) добавляли к реакционной смеси, и эту смесь концентрировали. Остаток забирали в MeOH и добавляли силикагель. После выпаривания летучих растворителей, твердое вещество загружали на колонку с 4 г силикагеля RediSep. Желаемый продукт элюировали смесью 10:1 об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Диол получали в форме твердого вещества (60 мг, 39%-й выход).

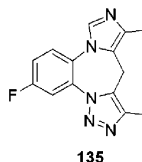
MS: [M+1]=284.

Диол (60 мг, 0,21 ммоль) суспендировали в 5 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали ванной со льдом и разбавляли EtOAc. Медленно, насыщенный водный раствор NaHCO_3 добавляли. Раствор экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: [M+1]=408.

К раствору производного диалкил бромид (0,21 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли влажный 10%-й Pd/C (каталитическое количество), и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 60 ч. Суспензию фильтровали через Целит и конечный раствор концентрировали. Сырой продукт очищали многократной препаративной TLC (элюирующая система: MeOH 3% в EtOAc) с получением 6,2 мг (12% выход за 2 стадии) желаемого Соединения 121. MS: [M+1]=252.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 8,09 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,56 (3H, m), 7,90 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,29 (3H, s).

Пример 78. Синтез соединения 135



Соединение 135 синтезировали аналогично Соединению 121 следующим образом:

К раствору 1,2,4-триазола (952 мг, 13,8 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2,6 мл, 15,2 ммоль). Как только весь триазол растворился, добавляли POCl_3 (0,45 мл, 4,8 ммоль) и сложный эфир лактама (1 г, 3,4 5 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Конечный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали ванной со льдом, разбавляли EtOAc и добавляли воду. Эту смесь экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали 1,03 г (87%-й выход) твердого вещества оранжевого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии. MS: [M+1]=342.

Раствор KOTBu (658 мг, 5,9 ммоль) в DMF (15 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Медленно добавляли этил изоцианоацетат (0,71 мл, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Добавляли вышеупомянутый сырой продукт со стадии 1 (1 г, 2,9 ммоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 18 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc восемь раз. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 24 г силикагеля RediSep, элюирование с 70% EtOAc в Гексанах) с получением 1,02 г (90%-й выход) продукта. MS: [M+1]=386.

К раствору диэфира (600 мг, 1,56 ммоль) в безводном THF (8 мл), перемешиваемому при комнатной температуре в атмосфере азота, добавляли LiBH_4 (2М в THF, 3,1 мл, 6,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч. Смесь EtOAc/EtOH (10 мл/10 мл) добавляли к реакционной смеси, и эту смесь концентрировали. Остаток забирали в MeOH и добавляли силикагель. После выпаривания летучих растворителей, твердое вещество загружали на колонку с 12 г силикагеля RediSep. Желаемый продукт элюировали смесью 10:1 об./об. $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Диол получали в форме твердого вещества (187 мг, 40%-й выход). MS: [M+1]=302.

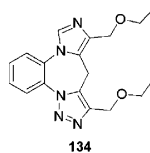
Диол (80 мг, 0,27 ммоль) суспендировали в 7 мл 33% HBr в AcOH и нагревали при 80°C в течение 48 ч. Раствор охлаждали ванной со льдом и разбавляли EtOAc. Медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 . Раствор экстрагировали (3×) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 . Фильтрация, концентрация и совместное упаривание с толуолом дали 100 мг (88%-й выход) твердого вещества бежевого цвета, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS: [M+1]=426.

К раствору производного диалкил бромид (70 мг, 0,16 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (10 мл) добавляли 10%-й Pd/C (каталитическое количество) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Суспензию фильтровали через Целит и конечный раствор концентрировали. Сырой продукт очищали многократной препаративной TLC (элюирующая система 1: 75% EtOAc в Гек-

санах; элюирующая система 2: 5% MeOH в EtOAc; элюирующая система 3: EtOAc) с получением 4,1 мг (10%-й выход) желаемого Соединения 135. MS: [M+1]=270.

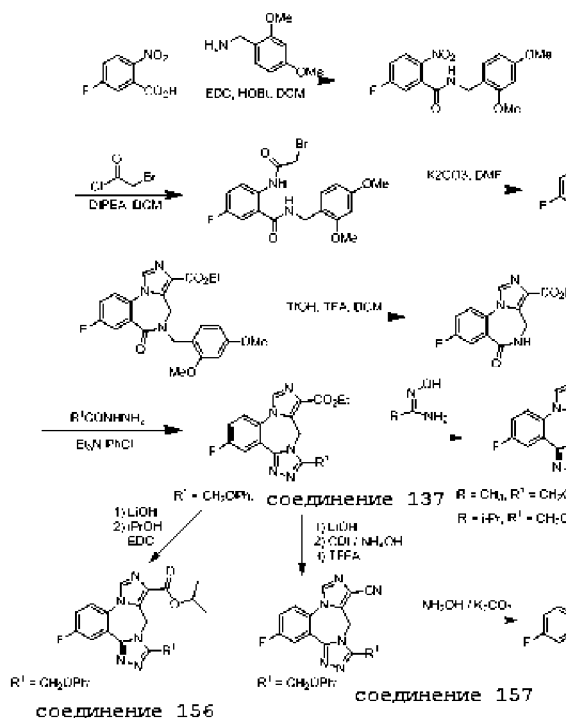
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,84 (1H, dd, J=2,5, 9 Гц), 7,70 (1H, s), 7,54 (1H, dd, J=5, 8 Гц), 7,30 (1H, m), 2,42 (3H, s), 2,28 (3H, s).

Пример 79. Синтез соединения 134

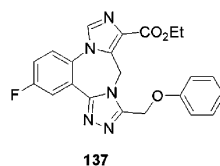


К суспензии производного диалкил бромид, описанного в схеме 23, R=H, (30 мг, 0,074 ммоль) в EtOH (1 мл) и нагретой при 80°C добавляли свежеполученный раствор 2M NaOEt (75 мкл, 0,15 ммоль). Раствор нагревали в течение 10 мин. Растворитель выпаривали. Сырой материал суспендировали в EtOAc и отфильтровывали. Фильтрат концентрировали и очищали препаративной TLC (элюирующая система: EtOAc) с получением 3,1 мг (12%-й выход) желаемого Соединения 134. MS: [M+1]=340.

Схема 24.



Пример 80. Синтез соединения 137



К раствору 5-фтор-2-нитробензойной кислоты (6,6 г, 35,66 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли DIPEA (9,22 г, 71,3 ммоль), HOBT (6,0 г, 39,2 ммоль) и EDCI (10,2 г, 53,5 ммоль). Приблизительно после 15 мин перемешивания к реакционной смеси добавляли по каплям в атмосфере азота раствор 2,4-диметоксибензил амина (5,96 г, 35,66 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали последовательно 1н. HCl (100 мл), насыщ. NaHCO₃ (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу затем высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали твердое вещество желтоватого цвета, масса: 9,3 г (78%). MS: [M+1]=335.

К аналогу нитробензола (9,3 г, 27,8 ммоль), суспендированному и перемешиваемому в смеси растворителей HOAc/THF/MeOH/H₂O (25/100/50/25 мл) при комнатной температуре добавляли порошок Цинка. Смесь нагревали до 70°C в течение 20 ч, охлаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали THF и объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. К полученной суспензии медленно и аккуратно добавляли насыщ. NaHCO₃, избегая чрезмерного формирования пены, до достижения pH от 7 до 8. Смесь экстрагировали EtOAc (3×); объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали сырой продукт амина в форме тем-

но-коричневой липкой пасты, масса: 8,7 г.

К раствору анилина выше (8,7 г) в дихлорметане (150 мл) добавляли триэтиламин (3,37 г, 33,4 ммоль). Смесь охлаждали ванной со льдом и обрабатывали бромацетилхлоридом (4,81 г, 30,6 ммоль) в атмосфере азота. Ванну со льдом удаляли и смесь оставляли для перемешивания в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученную суспензию обрабатывали Et₂O (100 мл) и водой (100 мл). Осажденный продукт собирали фильтрацией и высушивали с получением 5,6 г продукта в форме твердого вещества коричневого цвета. Слой Et₂O отделяли от водного слоя и разбавляли DCM (50 мл), промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали 5,3 г дополнительного продукта в форме пенистого твердого вещества коричневого цвета. Общая масса: 11 г (100%).

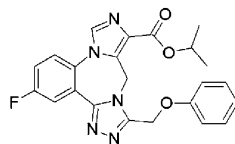
К раствору бромида (11 г) в DMF (550 мл) добавляли K₂CO₃ (7,1 г, 51,7 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и неорганическое твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме, обрабатывали смесью вода/MeOH (60/10 мл), экстрагировали DCM (3×); объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя с последующей хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 5-50% EtOAc в DCM дали 3,2 г (36%) 7-членного лактама в форме твердого вещества коричневатого цвета. MS: [M+1]=345.

К лактаму (1,32 г, 3,83 ммоль), растворенному и перемешиваемому в THF (20 мл) и DMF (3 мл), при -20°C добавляли t-BuOK (0,645 г, 5,75 ммоль). После 30 мин перемешивания при -20°C диэтил хлорфосфат (1,19 мл, 6,89 ммоль) добавляли по каплям и смесь перемешивали в течение 3 ч при нагревании при температуре от -20 до 20°C. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и к ней добавляли этил изоцианоацетат (0,791 мл, 6,89 ммоль), с последующим добавлением t-BuOK (0,645 г, 5,75 ммоль), и перемешивание продолжали в течение ночи, в то время как температура достигала комнатной. Реакционную смесь гасили насыщенным NH₄Cl, экстрагировали EtOAc (2×); объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали сырой продукт, который очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 15-100% EtOAc в DCM, масса: 0,861 г (47%), в форме твердого вещества коричневого цвета. MS: [M+1]=440.

К сложному эфиру имидазола выше (861 мг) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл), затем трифторметансульфоновую кислоту (0,345 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 ч, затем концентрировали с получением остатка, который растворяли в дихлорметане (50 мл), к которому добавляли насыщ. NaHCO₃ (50 мл) с последующим перемешиванием в течение 20 мин. Величина pH верхнего водного слоя при проверке была основной, и его отделяли, экстрагировали DCM (3×); объединенный раствор DCM промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали 0,58 г (100%) лактама в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: [M+1]=290.

К лактаму (209,1 мг, 0,723 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидину (234,7 мг, 1,74 ммоль), перемешиваемым в хлорбензоле (2,5 мл), под азотом добавляли POCl₃ (133,0 мг, 0,867 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли гидразид феноксиксусной кислоты (189,0 мг, 1,08 ммоль), затем DIPEA (0,455 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 100°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали, добавляли насыщенный NH₄Cl (водный раствор) и экстрагировали этилацетатом три раза; объединенный органический слой промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. После фильтрации и концентрации продукт выделяли флэш-хроматографией на колонке ISCO с использованием от 0 до 10% MeOH в EtOAc, масса: 116,7 мг (36%) Соединения 137 в форме твердого пленковидного вещества желтоватого цвета. MS: [M+1]=420.

Пример 81. Синтез соединения 156



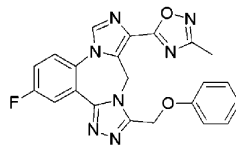
156

Сложный этиловый эфир, представляющий собой Соединение 137 (244,2 мг, 0,582 ммоль), в системе растворителей THF/вода/MeOH (общее количество 6,0 мл, отношение 6/5/1) обрабатывали LiOH (69,7 мг, 2,91 ммоль) при комнатной температуре в течение 4 ч, концентрировали в вакууме, подкисляли до pH~3 и осадок собирали фильтрацией. После промывки водой и высушивания 179,3 мг (79%) кислоты получали в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: [M+1]=392.

К этой кислоте (10,8 мг, 0,0276 ммоль) при перемешивании в DCM (0,1 мл) при комнатной температуре добавляли EDCI (21,3 мг, 0,11 ммоль), DMAP (6,7 мг, 0,0552 ммоль) и изопропиловый спирт (13,2 мг, 0,221 ммоль). Через 12 ч реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃; водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc, объединенный органический слой промывали солевым раство-

ром и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и очистка преп. TLC концентрата с использованием 10% MeOH в EtOAc дала 8,7 мг (73%) изопропилового эфира Соединения 156 в форме желтоватого пенистого твердого вещества. MS: $[\text{M}+1]=434$.

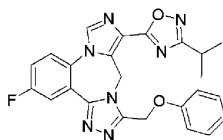
Пример 82. Синтез соединения 138



138

Оксим ацетамида (10,7 мг, 0,144 ммоль) подвергали азеотропной обработке четыре раза в толуоле и добавляли к этиловому эфиру, Соединению 137 (9,5 мг, 0,0226 ммоль). Добавляли THF (0,3 мл), затем 60% масляную суспензию NaNH (4,5 мг, 0,112 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем нагревали при 7 $^{\circ}\text{C}$ в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду (1,5 мл) для подавления реакции, перемешивали в течение 20 мин и охлаждали до 4 $^{\circ}\text{C}$. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением 5,2 мг (59%) оксадиазольного Соединения 138 в форме твердого вещества светло-желтого цвета. MS: $[\text{M}+1]=430$.

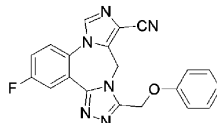
Пример 83. Синтез соединения 141



141

Соединение примера 83 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 82, с использованием изобутирамидоксима вместо оксима ацетамида с получением соединения примера 83 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=458$.

Пример 84. Синтез соединения 157

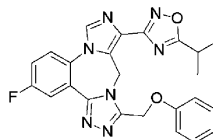


157

К кислоте, полученной выше в примере 81 (60,2 мг, 0,154 ммоль), при перемешивании в DCM (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли карбонилдиимидазол (49,9 мг, 0,308 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 мин, затем охлаждали до 0 $^{\circ}\text{C}$ и добавляли аммиак (0,112 мл), нагревали до комнатной температуры при перемешивании, продолжаемом в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, добавляли воду (8 мл) и хорошо перемешивали в течение 30 мин. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением 51,1 мг (85%) первичного амида в форме твердого вещества коричневатого цвета. MS: $[\text{M}+1]=391$.

Амид (51,1 мг), выше, обрабатывали POCl_3 (200,8 мг, 1,31 ммоль) в 1,4-диоксане (0,9 мл) при 90 $^{\circ}\text{C}$ в течение 14 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь тщательно гасили насыщ. NaHCO_3 (5 мл) и перемешивали в течение 20 мин. Осадок собирали фильтрацией, промывали водой и высушивали с получением 40,9 мг (85%) нитрилового Соединения 157 в форме твердого вещества коричневатого цвета. MS: $[\text{M}+1]=373$.

Пример 85. Синтез соединения 147



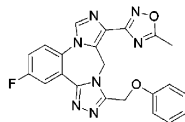
147

К нитрилу (45,8 мг, 0,123 ммоль) в круглодонной колбе добавляли гидроксилламин гидрохлорид (14,5 мг, 0,209 ммоль), K_2CO_3 (22,3 мг, 0,161 ммоль), этанол (0,6 мл) и воду (0,15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 $^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин, остужали и концентрировали в вакууме. Полученную суспензию обрабатывали водой (1,5 мл), обрабатывали ультразвуком для лучшего смешивания и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего охлаждали до 4 $^{\circ}\text{C}$. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали холодной водой (1 мл) и высушивали с получением 40,8 мг (82%) аддукта в форме твердого вещества грязно-белого цвета. MS: $[\text{M}+1]=406$.

Изомасляную кислоту (31,4 мг, 0,582 ммоль) обрабатывали карбонилдиимидазолом (28,4 мг, 0,175 ммоль) в THF (0,5 мл) в течение 2 ч, добавляли аддукт N-гидроксикарбоксиамида (11,8 мг, 0,0291 ммоль),

и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество изомасляной кислоты (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч, охлаждали, добавляли насыщ. NaHCO_3 (8 мл) и экстрагировали EtOAc (3×); объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Преп. TLC (5% MeOH в EtOAc) сконцентрированного фильтрата дала 11,2 мг (84%) оксадиазольного Соединения 147 в форме твердого вещества белого цвета. MS: $[\text{M}+1]=458$.

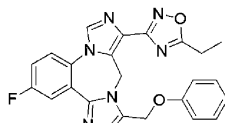
Пример 86. Синтез соединения 148



148

Соединение примера 86 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 85, с использованием уксусной кислоты вместо изомасляной кислоты с получением соединения примера 86 в форме твердого вещества белого цвета: MS: $[\text{M}+1]=430$.

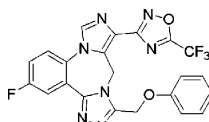
Пример 87. Синтез соединения 158



158

Соединение примера 87 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 85, с использованием пропионовой кислоты вместо изомасляной кислоты с получением соединения примера 87 в форме твердого вещества белого цвета: MS: $[\text{M}+1]=444$.

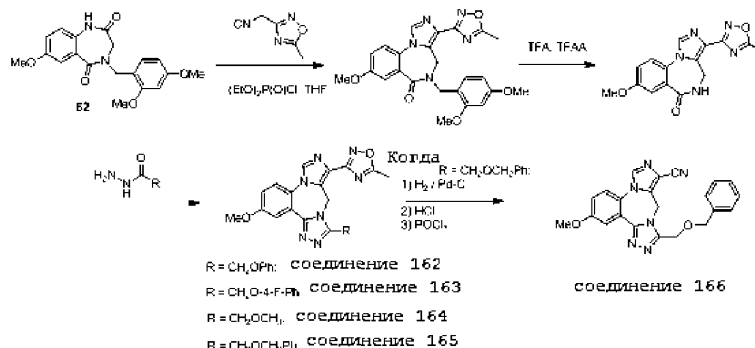
Пример 88. Синтез соединения 159



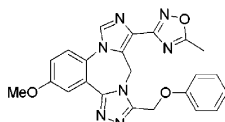
159

Трифторуксусный ангидрид (196,9 мг, 0,938 ммоль) при комнатной температуре добавляли к аддукту N-гидроксикарбоамида (19,0 мг, 0,0469 ммоль), суспендированному и перемешиваемому в THF (0,2 мл). После 30 мин перемешивания реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли EtOAc (10 мл), к которому добавляли насыщ. NaHCO_3 и перемешивали в течение 30 мин. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (1×); объединенный органический слой промывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя дали пасту, к которой добавляли $n\text{BuOH}$ (5 мл) и HOAc (0,5 мл). Эту смесь нагревали при 115°C в течение 16 ч, охлаждали и концентрировали в вакууме, разбавляли EtOAc , промывали насыщ. NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Преп. TLC (5% MeOH в EtOAc) сконцентрированного фильтрата дала 11,5 мг (51%) желаемого трифторметил оксадиазольный аналог Соединение 159 в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=484$.

Схема 25.



Пример 89. Синтез соединения 162



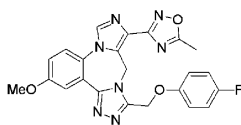
162

К лактаму 62 (503,4 мг, 1,42 ммоль) при перемешивании в THF (2,9 мл) и DMF (0,8 мл) при -20°C добавляли tBuOK (240,2 мг). После 30 мин перемешивания добавляли по каплям диэтил хлорфосфат (377,7 мг, 2,12 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до 8°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до -20°C , добавляли 2,26 мл (2,26 ммоль) оксадиазол изоцианата (см. JMC, 1996, 39, 170; полученный как 1М раствор THF). Реакционную смесь далее охлаждали до -78°C , добавляли tBuOK (238,4 мг) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли насыщ. NH_4Cl (5 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (2×), промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . После фильтрации и концентрации продукт отделяли хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиента элюирования от 0 до 10% MeOH в EtOAc с получением продукта имидазола в количестве 246,0 мг в форме твердого вещества желтоватого цвета. MS: $[\text{M}+1]=462$.

Имидазол (246,0 мг, 0,533 ммоль), полученный выше, перемешивали в DCM (3 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл), затем трифторметилсульфоновую кислоту (160,0 мг, 1,07 ммоль). После 3 ч перемешивания реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл), промывали насыщ. NaHCO_3 ; водный слой отделяли и экстрагировали DCM (2×); объединенный раствор DCM промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали 208,7 мг сырого продукта лактама в форме желтоватое чешуйчатого твердого вещества. $[\text{M}+1]=312$.

Оксихлорид фосфора (29,9 мг, 0,195 ммоль) добавляли к раствору вышеполученного лактама (22,5 мг, 0,0723 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидина (51,8 мг, 0,383 ммоль), перемешиваемого в хлорбензоле (0,45 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли диизопропилэтиламин (75,7 мг, 0,586 ммоль) и феноксиуксусный гидразид (50,1 мг, 0,302 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 14 ч, охлаждали до комнатной температуры и разделяли между насыщ. NH_4Cl и EtOAc. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc; объединенный раствор EtOAc промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . После фильтрации и концентрации, Соединение 162 выделяли хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиента элюирования от 0 до 10% MeOH в EtOAc в форме твердого вещества желтоватого цвета. Вес: 11,8 мг (37%). MS: $[\text{M}+1]=442$.

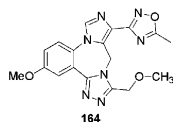
Пример 90. Синтез соединения 163



163

Соединение примера 90 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 89, с использованием 4-фторфеноксиуксусного гидразида вместо феноксиуксусного гидразида с получением соединения примера 90 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=460$.

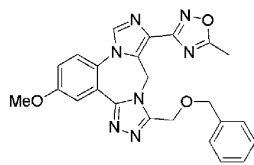
Пример 91. Синтез соединения 164



164

Соединение примера 91 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 89, с использованием метоксиуксусного гидразида вместо феноксиуксусного гидразида с получением соединения примера 91 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=380$.

Пример 92. Синтез соединения 165

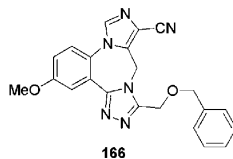


165

Получение бензилоксиуксусного гидразида: карбонилдиимидазол (1,52 г, 9,39 ммоль) добавляли к бензилоксиуксусной кислоте (1,2 г, 7,22 ммоль) при перемешивании в THF (60 мл) при 0°C . Ванну со льдом удаляли и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Полученный мутный раствор добавляли к гидразину (0,927 г, 28,9 ммоль) при перемешивании в THF (40 мл) при комнатной температуре. Через 16 ч реакционную смесь концентрировали до суспензии, к которой добавляли воду (120 мл), экстрагировали DCM (3×); объединенный раствор DCM промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя дали 0,908 г (70%) гидразида в форме прозрачного вязкого масла. Это масло подвергали азеотропной обработке в толуоле несколько раз перед использованием.

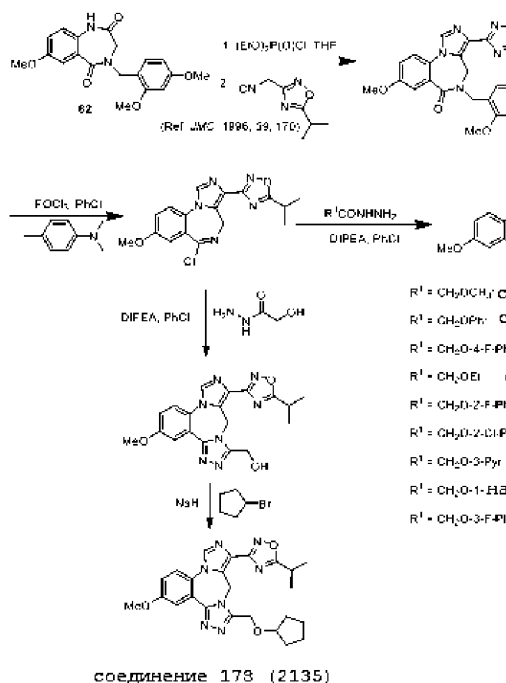
Соединение примера 92 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 89, с использованием бензилоксиуксусного гидразида вместо феноксиуксусного гидразида с получением соединения примера 92 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=456$.

Пример 93. Синтез соединения 166

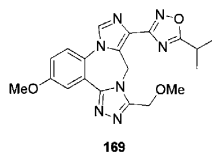


Соединение 165, выше (58,5 мг, 0,128 ммоль), обрабатывали 10%-м Pdом-С (каталитическим) в EtOAc (4 мл) и MeOH (4 мл) в атмосфере водорода в течение 2 ч. Катализатор удаляли фильтрацией через Целит. К фильтрату добавляли конц. HCl (0,89 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавляли избыток Na₂CO₃ (водный раствор) и раствор экстрагировали EtOAc (2×); объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Преп. TLC сконцентрированного фильтрата с использованием 15% MeOH в EtOAc дала 14,9 мг первичного амида ([M+1]=417) в форме твердого вещества желтоватого цвета. Этот первичный амид обрабатывали оксихлоридом фосфора (54,9 мг, 0,358 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 90°C в течение 14 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃; водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc (1×), объединенный органический раствор промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Преп. TLC сконцентрированного фильтрата с использованием 5% MeOH в EtOAc дала 5,2 мг желаемого нитрилового Соединения 166 в форме белых игл. [M+1]=3 99.

Схема 26.



Пример 94. Синтез соединения 169



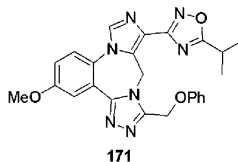
К лактаму 62 (2,23 г, 6,24 ммоль) при перемешивании в THF (10 мл) и DMF (3 мл) при -20°C добавляли tBuOK (1,05 г, 9,36 ммоль). После 30 мин перемешивания добавляли по каплям диэтил хлорфосфат (1,66 г, 9,36 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до 8-10°C в течение 3 ч, после чего охлаждали до -20°C. Добавляли 10,0 мл (10,0 ммоль) оксадиазол изоцианата (см. JMC, 1996, 39, 170; полученный как 1M раствор THF). Реакционную смесь далее охлаждали до -78°C, добавляли tBuOK (1,05 г, 9,36 ммоль) и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли насыщ. NH₄Cl (20 мл), и смесь экстрагировали EtOAc (3×), промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. После фильтрации и концентрации, продукт выделяли хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиента элюирования 10-100% EtOAc в DCM с получением 1,07 г (35%) имидазола в форме желтоватого пенящегося твердого вещества. MS: [M+1]=490.

Имидазол (1,07 г, 2,18 ммоль), полученный выше, перемешивали в DCM (11 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (11 мл), затем трифторметилсульфоновую кислоту (0,656 г, 4,37 ммоль). После 4 ч перемешивания реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли DCM (50 мл), промывали насыщ. NaHCO₃; водный слой отделяли и экстрагировали DCM (2×); объединенный раствор DCM про-

мывали соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и удаление растворителя в вакууме дали 0,872 г сырого лактама в форме твердого вещества коричневатого цвета. $[\text{M}+1]=340$.

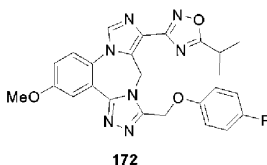
Оксихлорид фосфора (51,0 мг, 0,333 ммоль) добавляли к раствору полученного выше лактама (45,0 мг, 0,133 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидина (89,6 мг, 0,663 ммоль), перемешиваемого в хлорбензоле (0,60 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли диизопропилэтиламин (137,5 мг, 1,06 ммоль) и метоксиуксусный гидразид (83,1 мг, 0,798 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO_3 , соевым раствором и высушивали над MgSO_4 . После фильтрации и концентрации, Соединение 169 выделяли хроматографией на колонке с силикагелем с использованием градиента элюирования от 0 до 13% MeOH в EtOAc в форме твердого вещества коричневатого цвета. Вес: 14,3 мг (26%). MS: $[\text{M}+1]=408$.

Пример 95. Синтез соединения 171



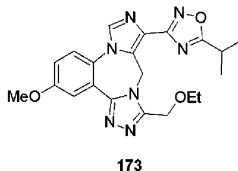
Соединение примера 95 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием феноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 95 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=470$.

Пример 96. Синтез соединения 172



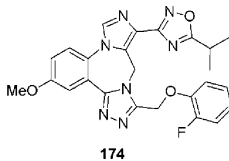
Соединение примера 96 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием 4-фтор-феноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 96 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=488$.

Пример 97. Синтез соединения 173



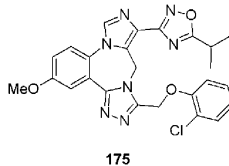
Соединение примера 97 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием этоксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 97 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=422$.

Пример 98. Синтез соединения 174



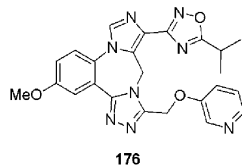
Соединение примера 98 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием 2-фтор-феноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 98 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=488$.

Пример 99. Синтез соединения 175



Соединение примера 99 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием 2-хлорфеноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 99 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: $[\text{M}+1]=504$.

Пример 100. Синтез соединения 176

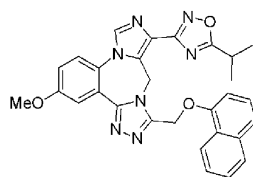


176

Получение 3-пиридилоксиуксусного гидразида: раствор этила-3-пиридилоксиацетата (0,50 г, 2,76 ммоль) и гидразина (0,31 г, 9,66 ммоль) в изопропиловом спирте (35 мл) нагревали при 85°C в течение 30 ч, охлаждали и концентрировали в вакууме. Полученное белое твердое вещество растворяли в небольшом количестве насыщ. раствора NaCl и экстрагировали EtOAc несколько раз. Объединенный органический раствор высушивали над MgSO₄. Фильтрация и удаление растворителя дали 177 мг желаемого уксусного гидразида в форме твердого вещества белого цвета. Влажность остаточной воды удаляли азеотропной обработкой в толуоле.

Соединение примера 100 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием 3-пиридилоксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 100 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: [M+1]=471.

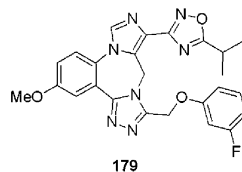
Пример 101. Синтез соединения 177



177

Соединение примера 101 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием 1-нафтоксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 101 в форме твердого вещества грязно-белого цвета: MS: [M+1]=520.

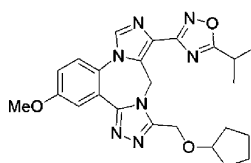
Пример 102. Синтез соединения 179



179

Соединение примера 102 синтезировали путем синтеза, аналогичного описанному в примере 94, с использованием 3-фторфеноксиуксусного гидразида вместо метоксиуксусного гидразида с получением соединения примера 102 в форме твердого вещества желтоватого цвета: MS: [M+1]=488.

Пример 103. Синтез соединения 178

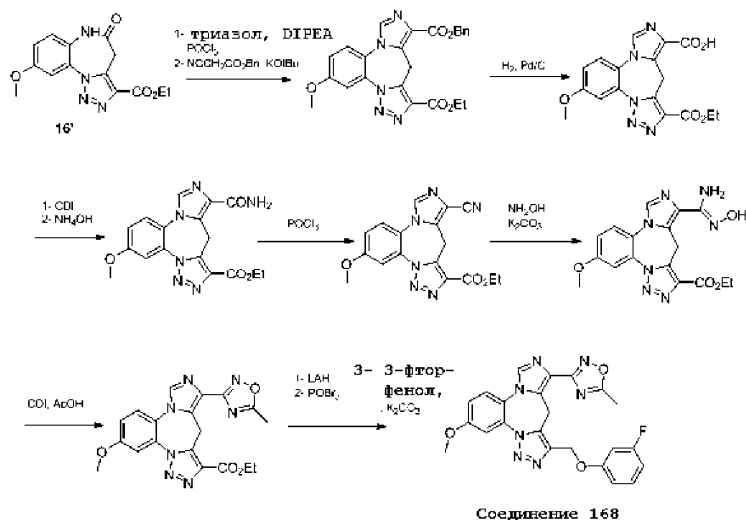


178

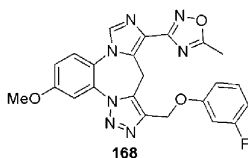
Оксихлорид фосфора (64,8 мг, 0,422 ммоль) добавляли к раствору оксадиазолил имидазол лактама (57,5 мг, 0,169 ммоль) и N,N-диметил-п-толуидина (114,6 мг, 0,847 ммоль), перемешиваемому в хлорбензоле (0,70 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 135°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли диизопропилэтиламин (174,7 мг, 1,35 ммоль), t-BuOH (0,3 мл) и 2-гидроксиуксусный гидразид (91,3 мг, 1,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем нагревали при 50°C в течение 1 ч, затем нагревали при 80°C в течение 1 ч, после чего, наконец, нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Колоночная хроматография на силикагеле сконцентрированного фильтрата с использованием градиента элюирования от 0 до 20% MeOH в EtOAc дала желаемый гидроксиметил триазол в форме твердого вещества желтоватого цвета. Масса: 18,1 мг (27%). MS: [M+1]=394.

К раствору гидроксиметил триазола, выше (18,1 мг, 0,046 ммоль), цикlopентил бромид (274,0 мг, 1,84 ммоль) и HMPA (16,5 мг, 0,092 ммоль) при перемешивании в THF (0,5 мл) добавляли NaNH (60%-я суспензия; 18,4 мг, 0,46 ммоль). Через 10 мин реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 6 ч охлаждали, гасили насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (2×), промывали солевым раствором и высушивали над MgSO₄. Преп. TLC сконцентрированного фильтрата с использованием 8% MeOH в EtOAc дала 5,5 мг (26%) желаемого эфирного Соединения 178 в форме твердого вещества желтоватого цвета. [M+1]=462.

Схема 27.



Пример 104. Синтез соединения 168



К суспензии бензил глицината гидрохлорида (5 г, 24,8 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли EDC.HCl (6,2 г, 33,2 ммоль) и триэтиламин (5,2 мл, 37,2 ммоль). Суспензию охлаждали до -50°C , затем добавляли муравьиную кислоту (1,4 мл, 37,2 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч, затем при 4°C в течение 3 ч. Раствор разбавляли 1н. HCl и экстрагировали DCM (2×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали 3,89 г (81%-й выход) формилированного глицина в форме масла ($M+1=194$).

К раствору формилированного глицинового производного (1 г, 5,2 ммоль) в DCM (30 мл) добавляли триэтиламин (3,2 мл, 23 ммоль). Раствор охлаждали до -50°C и медленно добавляли POCl_3 (1,9 мл, 20,8 ммоль). Раствор перемешивали при -50°C в течение 10 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Раствор стал светло-красно-коричневым. Этот раствор разбавляли DCM и добавляли 20%-й раствор карбоната натрия (100 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 15 мин. Органическую фазу отделяли дважды и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация с получением желаемого бензил изоцианоацетата с количественным выходом, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К раствору 1,2,4-триазола (914 мг, 13,2 ммоль) в безводном CH_3CN (20 мл) при 0°C добавляли $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (2,5 мл, 14,6 ммоль). Как только весь триазол растворялся, добавляли POCl_3 (0,43 мл, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли сложный эфир лактама 16' (1 г, 3,31 ммоль). Конечный раствор нагревали на масляной бане при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали ванной со льдом. Разбавляли EtOAc , затем добавляли воду. Водный слой отделяли и экстрагировали EtOAc четыре раза. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали твердое вещество светло-желтого цвета, которое использовали непосредственно на следующей стадии ($M+1=354$).

Раствор бензил изоцианоацетата (892 мг, 5,1 ммоль) в DMF (10 мл) охлаждали до -50°C в атмосфере азота. Добавляли KOtBu (514 мг, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при -50°C в течение 1 ч. Производное триазола, полученное выше (900 мг, 2,55 ммоль), в DMF (5 мл) медленно добавляли при -50°C . Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 16 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EtOAc три раза. Объединенные экстракты промывали солевым раствором (3×) и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Хроматография (колонка с 24 г силикагеля RediSep, элюирование с 7 0% EtOAc в Гексанах) с получением 886 мг (76%-й выход) продукта ($M+1=460$).

К раствору производного сложного бензилового эфира (770 мг, 1,68 ммоль) в EtOAc (10 мл) и MeOH (30 мл) добавляли влажный Pd/C (60 мг), и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 48 ч. Суспензию фильтровали через Целит, и конечный раствор концентрировали. Сырой дебензилированный продукт (530 мг, выход 86%) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки ($M+1=370$).

К суспензии кислоты (530 мг, 1,44 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли CDI (931 мг, 5,75 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор охлаждали ванной со льдом и до-

бавляли раствор NH_4OH (6 мл). Раствор перемешивали в течение 30 минут и концентрировали. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой с получением 422 мг (80%) желаемого продукта в форме твердого вещества коричневого цвета. ($M+1=369$).

К суспензии основного производного амида (422 мг, 1,15 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли POCl_3 (160 мкл, 1,7 ммоль). Суспензию нагревали при 90°C в течение 2 ч. Конечный раствор охлаждали ванной со льдом и гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Твердое вещество собирали фильтрацией с получением 308 мг (11%-й выход) желаемого производного цианида. ($M+1=351$).

К суспензии производного цианида (150 мг, 0,44 ммоль) в EtOH (4 мл) и воде (1 мл) добавляли гидроксиламин гидрохлорид (40 мг, 0,57 ммоль) и карбонат калия (67 мг, 0,48 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. LCMS показала приблизительно 50%-е превращение. Добавляли дополнительное количество гидроксиламина гидрохлорида (40 мг, 0,57 ммоль) и карбоната калия (67 мг, 0,48 ммоль) и перемешивали в течение еще 24 ч. Раствор разбавляли EtOAc и промывали водой. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали 145 мг (86%-й выход) желаемого продукта. ($M+1=384$).

К раствору уксусной кислоты (0,22 мл, 3,8 ммоль) в THF (5 мл) добавляли CDI (123 мг, 0,76 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор затем выливали в колбу, содержащую производное оксима (145 мг, 0,38 ммоль), и нагревали при 70°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и сырой материал суспендировали в уксусной кислоте (8 мл) и нагревали при 130°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и сырой материал растирали с водой с получением 134 мг (86%) желаемого продукта ($M+1=408$).

К суспензии эфирного производного (50 мг, 0,12 ммоль) в THF (1 мл) добавляли литий-алюминийгидрид (7 мг, 0,18 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS показала приблизительно 70%-е превращение наряду с некоторыми другими побочными продуктами и небольшое количество оставшегося исходного материала. Добавляли дополнительное количество литий-алюминийгидрида (4 мг), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 30 мин. Реакционную смесь гасили 1н. HCl . Раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали 20 мг (45%-й выход) желаемого спиртового продукта. ($M+1=366$).

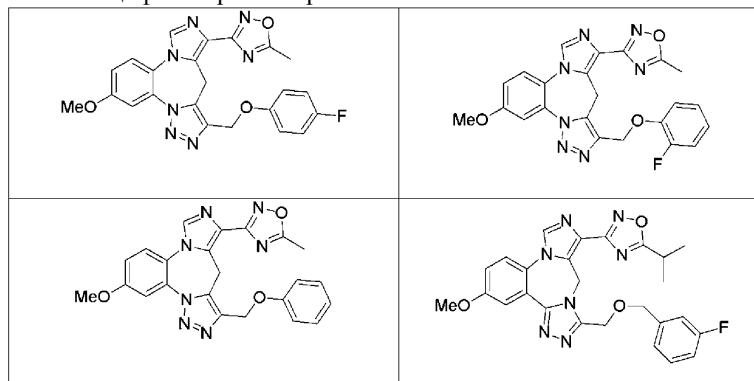
К суспензии спирта (20 мг, 0,055 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли POBr_3 (31 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали ванной со льдом и добавляли насыщ. водный раствор NaHCO_3 . Конечный раствор экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Растворитель концентрировали с получением 22 мг (96%-й выход) желаемого продукта ($M+1=428$).

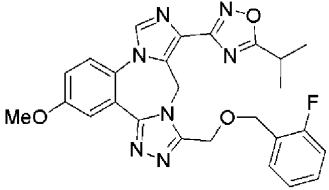
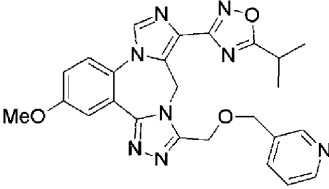
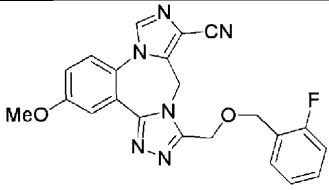
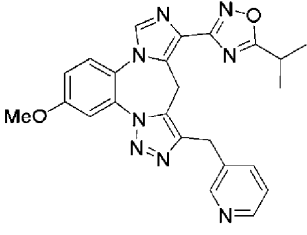
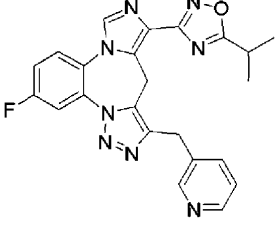
В ампулу, содержащую производное алкилбромида (22 мг, 0,052 ммоль), добавляли 3-фторфенол (58 мг, 0,52 ммоль) в диоксане (1 мл) и карбонат калия (72 мг, 0,52 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водным раствором NaHCO_3 . Конечный раствор экстрагировали EtOAc (3×).

Объединенные органические фазы промывали солевым раствором и высушивали над MgSO_4 . Фильтрация и концентрация дали сырой продукт. Очистка препаративной TLC (элюирующая система: EtOAc) с получением 5 мг (21%-й выход) желаемого Соединения 168 ($M+1=460$).

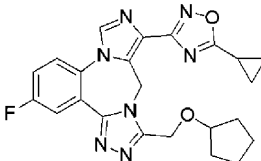
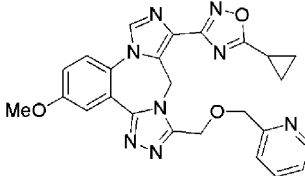
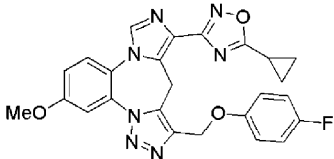
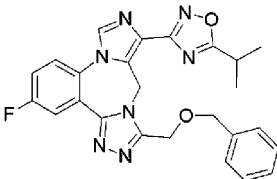
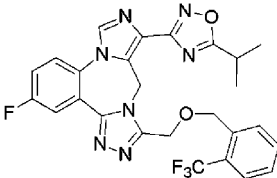
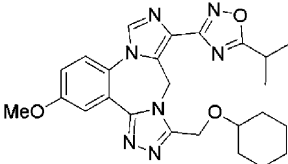
^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 7,87 (1H, s), 7,65 (1H, d, $J=3,5$ Гц), 7,57 (1H, d, $J=10$ Гц), 7,24 (1H, m), 7,19 (1H, dd, $J=3,5, 9$ Гц), 6,77 (1H, dd, $J=2,5, 9,5$ Гц), 6,72 (2H, m), 5,26 (2H, s), 3,97 (3H, s), 2,48 (3H, s).

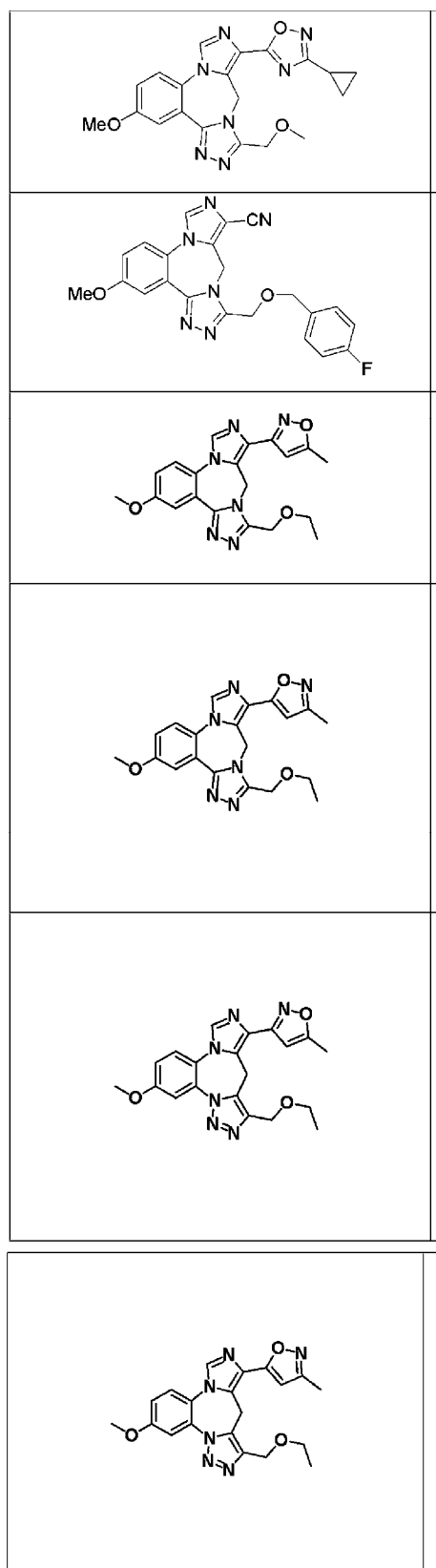
Осуществляя реакции, подобные и аналогичные показанным в схемах 1-27, получали следующие соединения, которые также специфично рассматриваются в этой заявке:



039381





Пример 105. Оценка активности положительного аллостерического модулятора рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A (ГАМК_AR)

Стадия 1: Установка клонов субъединиц ГАМК_AR ($\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$) и получение соответствующих кРНК: Человеческие клоны субъединиц ГАМК_A-R $\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ получали из коммерческих ресурсов (например, OriGene, <http://www.origene.com> и Genescript, <http://www.genescript.com>). Эти клоны встраивали в векторы pRC, pCDM, pcDNA и pBluescript KSM (для экспрессии в ооците) или другие эквивалентные векторы экспрессии. Стандартные агенты трансфекции (например, FuGene, липофек-

тамин 2000 или другие) используются для транзиторной трансфекции клеток-хозяев.

Стадия 2 - Функциональный Тест ГАМК_AR подтипов $\alpha 5\beta 3\gamma 2$, $\alpha 1\beta 3\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ и $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ в ооцитарной системе экспрессии Xenopus: кРНК, кодирующие субъединицы $\alpha 5$, $\beta 3$, $\gamma 2$, $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$, транскрибировали *in vitro* с использованием набора T3 mMESSAGE mMACHINE (Ambion) и вводили (в отношении $\alpha:\beta:\gamma=2:2:1$ или других оптимизированных условиях) в ооциты, недавно полученные из Xenopus laevis. После двух дней культивирования ГАМК-зависимый ток Cl⁻ из ооцитов стимулировали с использованием установок TEVC (Warner Instruments, Inc., Фостер-Сити, Калифорния). ГАМК, бензодиазепин и диазепам использовали в качестве референсных соединений для проверки системы.

Стадия 3 - Оценка тестируемых соединений на активность положительного аллостерического модулятора на подтипе $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ и проверка нецелевой активности на $\alpha 1$ - $\alpha 3$ соединенных подтипах $\beta 3\gamma 2$, когда достигнуто снижение селективности EC₅₀=5 мкМ: ГАМК-зависимый ток Cl⁻ из ооцитов измеряли в установке TEVC в присутствии тестируемых соединений. Активность положительного аллостерического модулятора каждого тестируемого соединения проверяли в тесте доза-ответ с 5 точками. Тестируемые соединения включают некоторые референсные соединения (литературные значения EC₅₀ для подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ находятся в диапазоне 3-10 мкМ). EC₅₀ в подтипе $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ получали для каждого соединения. Если EC₅₀ в $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ составляет ≤ 5 мкМ, то EC₅₀ других трех подтипов ($\alpha 1\beta 2\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$ и $\alpha 3\beta 3\gamma 2$) далее определяли индивидуально для тестирования на селективность соединений к подтипу $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ по отношению к другим подтипам.

Стадия 4 - Оценка других тестируемых соединений на подтипе $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ и проверка нецелевой активности, когда достигнуто уменьшение селективности EC₅₀=0,5 мкМ: вторую партию тестируемых соединений тестировали с использованием той же стратегии, но с отсечкой при более низкой EC₅₀ (0,5 мкМ). Здесь также определяли EC₅₀ подтипа $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ для каждого из соединений. $\alpha 1$ - $\alpha 3$ соединенные подтипы $\beta 3\gamma 2$ проверяли, только если EC₅₀ для $\alpha 5$ -содержащего рецептора составляет $< 0,5$ мкМ.

Пример 106. Оценка соединений в отношении связывания и активности положительного аллостерического модулятора рецепторов ГАМК_A $\alpha 5$

(А) Связывающая активность тестируемых соединений в отношении ГАМК_AR

Культура тканей и препарат мембран: связывание осуществляли на клетках Ltk, стабильно экспрессирующих рецепторы ГАМК_A: $\alpha 1\beta 1\gamma 2$, $\alpha 2\beta 3\gamma 2$, $\alpha 3\beta 3\gamma 2$ и $\alpha 5\beta 3\gamma 2$ (поставляются Merck Co., Нью-Джерси, США). Клетки высевали в 100 мм чашки Петри в среде DMEM/F12, содержащей 10%-ю сыворотку и антибиотики в 5%-м CO₂, и давали расти в течение 1-2 дней. Экспрессию ГАМК_AR тогда индуцировали дексаметазоном следующим образом: 0,5 мкМ в течение 1 дня для $\alpha 5$ -содержащих и 2 мкМ в течение 3 дней для $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ -содержащих ГАМК_AR. После индукции клетки собирали путем выскабливания в фосфатный буферный солевой раствор Дульбекко (DPBS, pH 7,4, Invitrogen, Карлсбад, Калифорния, США) и центрифугировали при 150×g в течение 10 мин. Осадок промывали дважды путем ресуспендирования и центрифугирования. Клеточные осадки по меньшей мере из 5 различных партий объединяли, суспендировали в связывающем тестовом буфере (50 мМ KH₂PO₄; 1 мМ EDTA; 0,2 М KCl, pH 7,4), и мембраны получали путем обработки ультразвуком (3-5 раз, 30 секунд) с использованием Ультразвукового дезинтегратора Брэнсона 150 (G.Heinmann, Германия). Содержание белка определяли с использованием теста BCA (Bio-Rad Labs, Reinach, Швейцария) с Бычьим сывороточным альбумином (Sigma-Aldrich, Сент-Луис, МО, США) в качестве стандарта. Аликвоты получали и сохраняли при -20°C для дальнейшего использования в тестах связывания.

Связывание лиганда: кривые насыщения соединения получали путем инкубации мембран с увеличивающимися концентрациями (0,01-8 нМ) [³H]Ro15-1788 (Flumazepil, 75-85 Ci/mmol, PerkinElmer, МА, США) с измерением неспецифического связывания в присутствии 10 мкМ диазепама. Ингибирование связывания тестируемых соединений с [³H]Ro15-1788 осуществляли при концентрациях меченого лиганда, равных или более низких, чем значения K_d для $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ и $\alpha 5$ -содержащих ГАМК_AR, определенных от кривых насыщения.

Все тесты связывания проводили в течение 1 ч при 4°C в тестовом буфере. Общий объем теста составлял 0,5 мл, содержащих 0,2 мг/мл белка для $\alpha 5$ и 0,4 мг/мл для $\alpha 1$, $\alpha 2$ и $\alpha 3$ -содержащих ГАМК_AR мембран. Инкубации заканчивались фильтрацией через фильтры GF/B с использованием 24-Cell Harvester (Brandel, Gaithersburg, MD, США) с последующими 3 промывками ледяным тестовым буфером. Фильтры переносили в сцинтилляционные ампулы, добавляли 5 мл сцинтилляционной жидкости, перемешивали в вортексе и хранили в темноте. На следующий день радиоактивность получали с использованием сцинтилляционного счетчика (Beckman Coulter, Brea, CA, США). Все тесты осуществляли в трех экземплярах.

Анализ данных: Кривые насыщения и ингибирования получали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., CA, США). Равновесные константы диссоциации равновесия (значения K_i) немеченого лиганда определяли с использованием уравнения Ченга-Пруссоффа $K_i = IC_{50} / (1 + S/K_d)$, где IC₅₀ обозначает концентрацию немеченого лиганда, ингибирующую 50% связывания [³H]лиганда, S обозначает концентрацию меченого лиганда, и K_d обозначает равновесную константу

диссоциации радиоактивного лиганда. Диапазон $\log$ соединений (1 нМ-10 мкМ) использовался для определения значений K_i , представленных как Средние $\pm$ SD от тройных тестов.

(В) активность положительного аллостетического модулятора тестируемых соединений на подтипе $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ в ГАМК_AR

Соединения согласно настоящему изобретению первоначально тестировали в концентрации 100 нМ на их способность потенцировать концентрацию EC_{20} ГАМК в ооцитах, содержащих рецепторы ГАМК_A ($\alpha 5\beta 2\gamma 2$), с использованием протокола, по существу подобного представленному выше.

В день 1, 1 нг/32 нл кДНК ГАМК_A $\alpha 5\beta 2\gamma 2$ вводили в один ооцит. Тест начинается в день 2. кДНК, введенная в ооциты, представляла собой смесь альфа, бета и гамма, их отношение 1:1:10 (по массе) и общая масса смешанных 3 субъединиц, которые вводили в один ооцит, составляла 1 нг в объеме 32 нл. Подвергнутые инъекции ооциты могут также быть протестированы в день 3. В таком случае количество кДНК, введенное в ооциты, должна быть уменьшена на 20%.

Соединения согласно настоящему изобретению тестировали с использованием следующих процедур.

Доза-ответ ГАМК

1). 8 ооцитов помещали в 8 камер OpusXpress и переливали модифицированным по Барту солевым раствором (MBS) в количестве 3 мл/мин. Использовались стеклянные электроды, заполненные 3М KCl (0,5-3 мегаОм). Мембранный потенциал ооцитов фиксировали при напряжении -60 мВ.

2). Среднюю EC_{20} ГАМК, полученную в предыдущих тестах, наносили пять-шесть раз для стабилизации ооцитов. Ооциты промывали MBS в течение 5-10 мин между каждым нанесением ГАМК.

3). Выстраивали дозу-ответ ГАМК для получения значения EC_{20} ГАМК.

Контрольный тест (Диазепам или метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат)

1) Новые ооциты использовали для нового теста.

2) EC_{20} ГАМК наносили пять-шесть раз для стабилизации ооцитов. Ооциты промывали MBS в течение 5-10 минут между каждым нанесением ГАМК.

3) EC_{20} ГАМК наносили для получения тока ($I_{ГАМК}$). Ооциты промывали MBS в течение 5-10 мин.

4) 1 мкМ диазепама или метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата предварительно наносили на 40 с с последующим нанесением 1 мкМ диазепама или метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата и EC_{20} ГАМК для получения I_{test} . I_{test} разделяли на $I_{ГАМК}$ для получения потенцирования (%).

Анализ соединений в множественных дозах

1). Повторяют описанные выше стадии 1), 2) и 3) в контрольном тесте.

2). Первую концентрацию тестируемого соединения предварительно наносили на 40 с с последующим совместным нанесением тестируемого соединения в той же концентрации и EC_{20} ГАМК для получения I_{test} . Делят I_{test} на $I_{ГАМК}$ для получения потенцирования (%).

3). Отбрасывают все протестированные ооциты, используют новые ооциты, и описанные выше стадии 1) и 2) повторяют для тестирования второй концентрации того же соединения. Каждый ооцит используют только для одного анализа концентрации на единственное тестируемое соединение. Стадии повторяют для других тестируемых соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке имеют аффинность связывания (представленную $K_{\pm}$) в $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_AR менее 200 нМ, менее 180 нМ, менее 150 нМ или менее 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке имеют аффинность связывания (представленную K_i) в $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_AR менее 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке имеют аффинность связывания (представленную K_i) в $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_AR менее 10 нМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке являются селективными для $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_AR по отношению к $\alpha 1$ -содержащей ГАМК_AR. В некоторых вариантах осуществления, соединения согласно этой заявке имеют более, чем 50-кратную, более, чем 100-кратную, более, чем 500-кратную или более, чем 1000-кратную селективность для $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_AR по отношению к $\alpha 1$ -содержащей ГАМК_AR.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке имеют EC_{50} на $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_AR менее 500 нМ, менее 100 нМ или менее 50 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке имеют EC_{50} на $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_AR менее 25 нМ.

В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке потенцируют $\alpha 5$ -содержащую ГАМК_AR на более чем 10%, более чем 25%, более чем 50% или более чем 75% в концентрации 100 нМ. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно этой заявке потенцируют $\alpha 5$ -содержащую ГАМК_AR на более чем 10%, более чем 25%, более чем 50% или более чем 75% в концентрации 1000 нМ.

Результаты скрининга в тестах связывания и функциональной активности РАМ представлены ниже в табл. 1 и 2.

Следующая табл. 1 иллюстрирует диапазоны K_i связывания ГАМК 5 α с соединениями по изобретению:

Таблица 1

значения K_i связывания ГАМК 5α (нМ)		
<99 нМ	100–1 000 нМ	>1000 нМ
Соединения 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 44, 55, 101, 103, 105, 107, 108, 114, 128, 153, 158, 162, 163, 164, 166, 169, 171, 172, 173, 174, 175, 177, 179, 5, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 102, 104, 106, 111, 112, 118, 120, 126, 127, 130, 133, 137, 145, 147, 148, 149, 155, 156, 157, 160, 165, 168, 178, 45, 46, 109, 122, 129, 132, 150, 151, 159, 161, 167, 176	Соединения 50, 110, 113, 115, 119, 124, 125, 134, 136, 138, 139, 141, 143, 144, 146, 170,	Соединения 116, 117, 121, 123, 131, 135, 140, 142, 143, 152, 154,

Следующая табл. 2 иллюстрирует диапазоны функционального потенцирования ГАМК 5α , связанного с соединениями по изобретению:

Таблица 2

ГАМК 5α функциональные данные	
20–49% при 100 нМ	>50% при 100 нМ
Соединения 1, 2, 9, 11, 48, 45, 55, 109, 110, 111, 118, 120, 126, 127, 128, 130, 132, 137, 147, 148, 153, 155, 158, 162, 163, 175	Соединения 113, 114, 145, 149, 160, 171, 172, 173, 174, 176, 177, 178, 179

Выбранные соединения по изобретению демонстрируют >10-кратную селективность связывания по сравнению с ГАМК 1α , ГАМК 2α или ГАМК 3α .

Пример 107. Эффект метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата у крыс с возрастными ухудшениями (AI)

Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат, соответствующий соединению номер 6 в van Niel et al. J. Med. Chem. 48:6004-6011 (2005), представляет собой селективный агонист $\alpha 5$ -содержащей ГАМК $_A$ R. Он имеет $\alpha 5$ in vitro эффективность +27 (EC $_{20}$). Эффект метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата у крыс с возрастными нарушениями был изучен с использованием задачи RAM. Кроме того, было также изучено заполнение рецептора метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом на рецепторе $\alpha 5$ -содержащей ГАМК $_A$.

(А) Эффект метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата у крыс с возрастными нарушениями с использованием поведенческой задачи с радиальным восьмирукавым лабиринтом (RAM)

Эффекты метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на удержании в пространственной памяти in vivo у крыс с возрастными нарушениями (AI) были оценены в поведенческом тесте с радиальным восьмирукавым лабиринтом (RAM) с использованием носителя в качестве контроля и четырех различных уровней дозировки метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата (0,1, 0,3, 1 и 3 мг/кг, IP). Поведенческий тест RAM выполнялся на восьми крысах AI. Все пять условий лечения (носитель и четыре уровня дозировки) тестировали на всех восьми крысах.

Используемый аппарат RAM состоял из восьми равноудаленно расположенных рукавов. Приподнятый рукав лабиринта (7 см шириной ± 75 см длиной) отходит от каждой поверхности восьмиугольной центральной платформы (30 см диаметром, 51,5 см высотой). Прозрачные боковые стенки рукава имеют высоту 10 см и повернуты на 65° для формирования углубления. Ячейка с пищей (4 см диаметром, 2 см глубиной) расположена в дистальном конце каждого рукава. Froot Loops™ (Kellogg Company) использо-

вали в качестве вознаграждений. Блоки, построенные из Plexiglas™ (30 см высотой × 12 см шириной), могли быть помещены для предотвращения проникновения в любой рукав. Многочисленные дополнительные части лабиринта, окружающие аппарат, были также предусмотрены.

Крыс с AI первоначально подвергали предтренировочному тестированию (Chappell et al. *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). Предтренировочное тестирование состояло из фазы привыкания (4 дня), тренировочной фазы со стандартной схемой выполнения-смена задачи (18 дней) и другой тренировочной фазы (14 дней), в которой краткая задержка вводилась между представлением субпопуляции рукавов, определяемой экспериментатором (например, 5 доступных рукавов и 3 заблокированных рукава), и завершением схемы выполнения-смена задачи с восемью рукавами (т.е. со всеми восемью доступными рукавами).

В фазе привыкания крыс знакомили с лабиринтом в течение 8-минутной процедуры в течение четырех последовательных дней. В каждой из этих процедур вознаграждения в виде еды были распределены в RAM первоначально на центральной платформе и в рукавах и затем прогрессивно локализованы только в рукавах. После этой фазы привыкания использовался стандартный тренировочный протокол, в котором шарик пищи был расположен в конце каждого рукава. Крысы проходили одно испытание каждый день в течение 18 дней. Каждое ежедневное испытание завершалось, когда все восемь шариков пищи были получены или когда либо выбора был сделан 16 раз, либо истекло 15 мин. После завершения этой тренировочной фазы была выполнена вторая тренировочная фаза, в которой требование к памяти было усложнено путем введения краткой задержки во время испытания. В начале каждого испытания три рукава восьмирукавного лабиринта были заблокированы. Крысам позволяли получать пищу в пяти рукавах, к которым доступ был открыт во время этой начальной "информационной фазы" испытания. Крыс затем удаляли из лабиринта на 60 с, за это время барьеры на лабиринте снимали, таким образом обеспечивая доступ ко всем восьми рукавам. Крыс возвращали назад на центральную платформу и давали получать оставшиеся пищевые вознаграждения во время этой фазы "теста удержания". Идентичность и конфигурация заблокированных рукавов варьировали от теста к тесту.

Регистрировали число "ошибок", сделанных крысами с AI во время этапа теста удержания. Ошибка в испытании засчитывалась, если крысы входили в рукав, из которого пища была уже извлечена в фазе испытания перед задержкой, или если крыса в процедуре после задержки снова посещала рукав, который уже посещала ранее.

После завершения предтренировочного теста крыс подвергали испытаниям с более расширенными интервалами задержки, т.е., с двухчасовой задержкой, между информационной фазой (представление с некоторыми заблокированными рукавами) и тестом удержания (представление всех рукавов). Во время интервала задержки крыс держали вне лабиринта в лаборатории в их отдельных клетках. Крыс с AI предварительно однократно обрабатывали за 30 -40 мин до ежедневных испытаний с использованием следующих пяти условий: 1) носитель в качестве контроля - 5% диметил сульфоксида, 25% полиэтиленгликоля 300 и 70% дистиллированной воды; 2) 0,1 мг/кг метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата; 3) 0,3 мг/кг метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата; 4) 1 мг/кг метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата и 5) 3 мг/кг метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата; путем внутрибрюшинной (i.p.) инъекции. Инъекции проводили через день с промежуточными днями отмены. Каждую крысу с AI обрабатывали во всех пяти условиях в период тестирования. Для уравнивания любого потенциального отклонения действие лекарственного средства оценивали с использованием восходяще-нисходящих серий доз, т.е., серию доз сначала давали в порядке возрастания и затем повторяли в порядке убывания. Поэтому каждая доза имела два определения.

Параметрические статистические данные (парные t-критерии) использовали для сравнения результатов тестов на удержание у крыс с AI в двухчасовой версии задержки в тесте RAM в контексте различных доз метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата и контроля в виде носителя (см. фиг. 1). Средние числа ошибок, произошедших в испытаниях, были значительно меньше в случае лечения метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом в дозе 3 мг/кг (среднее число ошибок $\pm$ среднее стандартное отклонение (SEM)=1,31 $\pm$ 0,40), чем с использованием контроля в виде носителя (среднее число ошибок $\pm$ SEM=3,13 $\pm$ 0,62). По сравнению с лечением контрольным носителем, метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат значительно улучшил производительность памяти в дозе 3 мг/кг ($t(7)=4,233$, $p=0,004$).

Терапевтическая доза 3 мг/кг стала неэффективной, когда крыс с AI конкурентно обрабатывали 0,3 мг/кг TB21007, обратного агониста $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R. Средние числа ошибок, сделанных крысами в случае комбинированного лечения TB21007/метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат (0,3 мг/кг TB21007 с 3 мг/кг метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата) составили 2,88 $\pm$ 1,32 и не отличались от крыс, обработанных контрольным носителем (3,13 $\pm$ 1,17 средних ошибки). Таким образом, эффект метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на пространственную память является эффектом, зависимым от рецептора ГАМК_A $\alpha 5$ (см. фиг. 1).

(В) Эффект метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата на заполнение рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A

Животные

Взрослых самцов крыс Long Evans (265-295 г, Charles River, Portage, Мичиган, n=4/группа) использовали для исследований заполнения рецептора ГАМК_A5 α . Крыс индивидуально размещали в вентилируемых стеллажах из нержавеющей стали при цикле 12:12 свет/темнота. Пища и вода были доступны *ad libitum*. В дополнительных исследованиях для оценки действия соединения в поведенчески активных дозах использовали молодых или старых крыс Long Evans (n=2-4/группа).

Соединения

Ro 15-4513 использовали в качестве радиоактивного индикатора заполнения рецептора (RO) для клеточных рецепторов ГАМК_A5 α в гиппокампе и мозжечке. Ro 15-4513 был выбран в качестве радиоактивного индикатора на основе его селективности к рецепторам ГАМК_A α относительно других содержащих альфа-субъединицу рецепторов ГАМК_A и потому что он успешно использовался для исследований ГАМК_A5 α RO у животных и человека [см., например, Lingford-Hughes et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 22:878-89 (2002); Pym et al., *Br. J. Pharmacol.* 146: 817-825 (2005); and Maeda et al., *Synapse* 47: 200-208 (2003)]. Ro 15-4513 (1 мкг/кг) растворяли в 25% гидроксипропил бета-циклодекстрине и вводили внутривенно за 20 мин до оценки RO. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат (0,1-10 мг/кг) был синтезирован Nox Pharmaceuticals (Индия), и его растворяли в 25% гидроксипропил бета-циклодекстрине и вводили внутривенно за 15 мин до инъекции радиоактивного индикатора. Соединения вводили в объеме 0,5 мл/кг за исключением самой высокой дозы метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата (10 мг/кг), которую вводили в объеме 1 мл/кг вследствие ограничений растворимости.

Препарат ткани и анализ

Крыс умерщвляли, сворачивая шею, через 20 мин после инъекций радиоактивного индикатора. Целый мозг быстро удаляли и слегка ополаскивали стерилизованной водой. Кровь ствола собирали в EDTA, помещали в пробирки eppendorf и сохраняли на влажном льду до завершения исследования. Гиппокамп и мозжечок анализировали и хранились в 1,5 мл пробирках eppendorf, и помещали на влажный лед до экстракции ткани. Шесть образцов тканей коры головного мозга интактных по отношению к лекарственному средству крыс собирали для использования в генерации холостых образцов и образцов стандартной кривой.

Ацетонитрил, содержащий 0,1% муравьиной кислоты, добавляли к каждому образцу в четырехкратном объеме по отношению к массе образца ткани. Для образцов стандартной кривой (0,1-30 нг/г) расчетный объем стандарта снижал объем ацетонитрила. Образец гомогенизировали (FastPrep-24, лизирующий матрикс D; 5,5 м/с, в течение 60 секунд или мощность 7-8 Вт с использованием дисмембратора акустического зонда; Fisher Scientific) и центрифугировали в течение 16 мин при 14000 об./мин. Раствор супернатанта (100 мкл) разбавляли 300 мкл стерилизованной воды (pH 6,5). Этот раствор затем тщательно перемешивали и анализировали LC/MS/MS для Ro 15-4513 (радиоактивный индикатор) и метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата.

Для экспонирования плазмы образцы крови центрифугировали при 14000 об./мин в течение 16 минут. После центрифугирования, 50 мкл супернатанта (плазма) от каждого образца добавляли к 200 мкл ацетонитрила плюс 0,1% муравьиной кислоты. Для образца стандартной кривой (1-1000 нг/мл) расчетный объем стандарта снижал объем ацетонитрила. Образцы обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин в ультразвуковой водяной бане с последующим центрифугированием в течение 30 мин при 16000 об./мин. 100 мкл супернатанта удаляли из каждого пузырька и помещали в новый стеклянный пузырек автосемплера с последующим добавлением 300 мкл стерилизованной воды (pH 6,5). Этот раствор затем тщательно перемешивали и анализировали LC/MS/MS для метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата.

Заполнение рецептора определяли способом отношения, в котором сравнивали заполнение в гиппокампе (область высокой плотности рецептора ГАМК_A5 α) с заполнением в мозжечке (область с низкой плотностью рецептора ГАМК_A5 α) и дополнительно более высокой дозой отрицательного аллостерического модулятора ГАМК_A5 α L-655,708 (10 мг/кг, внутривенно) для определения полного заполнения.

Введение носителя с последующим введением радиоактивного индикатора 1 мкг/кг, внутривенно, Ro 15-4513 приводило к >5-кратно

более высоким уровням Ro 15-4513 в гиппокампе (1,93±0,05 нг/г) по сравнению с мозжечком (0,36±0,02 нг/г). Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат (0,01-10 мг/кг, i.v.) дозозависимым образом уменьшал связывание Ro 15-4513 в гиппокампе, не влияя на уровни Ro 15-4513 в мозжечке (Фиг. 2) в дозе 10 мг/кг, внутривенно, демонстрируя >90%-е заполнение (фиг. 3). Оба способа вычисления RO приводили к получению очень схожих результатов с величинами ED₅₀ для метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата 1,8 мг/кг или 1,1 мг/кг на основе способа отношения или с использованием L-755,608 для определения заполнения.

Экспозиция метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата была ниже пределов количественного определения (BQL) при 0,01 мг/кг, внутривенно, как в плазме, так и в гиппокампе, но была детектируемой в низких уровнях в гиппокампе при 0,1 мг/кг, внутривенно (см. табл. 3). Гиппокампальная экспозиция была линейной как 10-кратное увеличение дозы от 0,1 до 1 мг/кг, внутривенно, приводя к 12-кратному увеличению экспозиции. Увеличение дозы с 1 до 10 мг/кг, внутривенно, увеличило экспози-

цию только в ~5 раз. Плазменная экспозиция увеличивалась в 12 раз при увеличении дозы с 1 до 10 мг/кг, внутривенно.

Таблица 3. % Заполнения рецептора ГАМК_A α5 метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилатом (0,01-10 мг/кг, внутривенно). Гиппокампальная и плазменная экспозиция метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата в группе лечения у молодых крыс Long Evans

Доза (мг/кг, внутривенно)	%RO (Способ L-655, 708) (SEM)	%RO (Способ отношения) (SEM)	Плазма нг/мл (SEM)	Гиппокамп нг/г (SEM)
0,01	19,2 (11,1)	15,7 (9,1)	BQL	BQL
0,1	16,4 (4,9)	13,4 (4,0)	BQL	14,6 (3,5)
1	38,5 (11,2)	31,5 (9,1)	62,8 (6,1)	180,0 (10,3)
10	110,0 (6,6)	90,2 (5,4)	763,5 (85,7)	947,2 (51,3)

Дополнительные исследования проводили на возрастных крысах Long Evans для определения экспозиции в поведенчески релевантных дозах в исследованиях познания. Экспозицию у молодых крыс Long Evans также определяли для связи с исследованиями заполнения рецептора, проводившимися у молодых крыс Long Evans. Экспозиция как у молодых, так и у возрастных крыс Long Evans была относительно схожей (табл. 4, фиг. 4). 3-кратное увеличение дозы с 1 до 3 мг/кг, внутривенно, приводило к более чем дозопропорциональному увеличению экспозиции как у молодых, так и у возрастных крыс как в гиппокампе, так и в плазме, с увеличениями в пределах от 4,5 до 6,6 раз.

Таблица 4. Экспозиция в гиппокампе и плазме метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилата у молодых крыс Long Evans в группе лечения

	Молодые	Молодые	Возрастные	Возрастные
Доза (мг/кг, IP)	Гиппокамп нг/г (SEM)	Плазменный нг/мл (SEM)	Гиппокамп нг/г (SEM)	Плазменный нг/мл (SEM)
1	25,9 (1,7)	20,0 (1,4)	38,8 (21,7)	45,2 (29,6)
3	129,1 (22,4)	132,9 (19,5)	177,5 (19,5)	196 (18,2)

В исследованиях RO, экспозиция 180 нг/г в гиппокампе (1 мг/кг, внутривенно) представляло заполнение рецептора на 32-39% в зависимости от способа, используемого для определения RO. Эта экспозиция сопоставима с наблюдаемой у крыс в возрасте в дозе 3 мг/кг, внутривенно, что позволяет предположить, что RO 30-40% требуется для когнитивной эффективности в этой модели.

Эти исследования продемонстрировали, что метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат приводил к дозозависимому увеличению заполнения рецептора ГАМК_A α5. Метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат также продемонстрировал хорошую экспозицию в мозге с мозговыми/плазменными отношениями >1. Исследования далее продемонстрировали, что метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат оказывал свои эффекты в отношении улучшения когнитивных функций в результате положительной аллостерической модуляции на рецепторе подтипа ГАМК_A α5.

Пример 108. Эффект этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата у крыс с возрастными нарушениями (AI)

Этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилат, соответствующий соединению номер 49 в Achermann et al. Bioorg. Med. Chem. Lett., 19:5746-5752 (2009), представляет собой селективный агонист α5-содержащей ГАМК_A R.

Эффект этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата на удержание в пространственной памяти крыс с возрастными нарушениями (AI) *in vivo* оценивали в поведенческом тесте с использованием радиального восьмирукавого лабиринта (RAM), который по существу подобен тесту, как описано в примере 107 (A), с использованием носителя в качестве контроля (25% циклодекстрина, с 3-кратным тестированием: в начале, в середине и в конце восходящих/нисходящих серий) и шести различных уровней доз (0,1, 0,3, 1, 3, 10 и 30 мг/кг, причем каждая доза была протестирована дважды) этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата. Тот же эксперимент повторяли с использованием того же носителя в качестве контроля и доз этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата, где носитель в качестве контроля был протестирован 5 раз, доза 3 мг/кг этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата была протестирована 4 раза, и другие дозы этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[*f*]имидазо[1,5-*a*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]диазепин-10-карбоксилата были протестированы дважды.

Параметрические статистические данные (парные t-критерии) использовали для сравнения показателей теста на удержание у крыс с AI в четырехчасовой версии теста на удержание RAM в контексте различных доз этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилата и носителя в качестве контроля (см. фиг. 5). По сравнению с лечением носителем в качестве контроля, этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилат значительно улучшил производительность памяти в дозах 3 мг/кг ($t(7)=4,13$, $p=0,004$, или $t(7)=3,08$, $p=0,018$) и 10 мг/кг ($t(7)=2,82$, $p=0,026$).

Эффект этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилата на заполнение рецептора $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A также изучали, осуществляя процедуру, которая по существу подобна той, как описано в примере 107 (B) (см. выше). Это исследование продемонстрировало, что этил-3-метокси-7-метил-9Н-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3-d][1,4]дiazепин-10-карбоксилат (0,01-10 мг/кг, внутривенно) уменьшил связывание Ro 15-4513 в гиппокампе, не изменяя уровни Ro 15-4513 в мозжечке (фиг. 6) в дозе 10 мг/кг, внутривенно, демонстрируя > 90%-е заполнение (фиг. 7).

Пример 109. Эффект 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-она у крыс с возрастными нарушениями с использованием поведенческого теста в водном лабиринте Морриса

6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он, соответствующий соединению 44 в Chambers et al. J. Med. Chem. 46:2227-2240 (2003), является селективным агонистом $\alpha 5$ -содержащей ГАМК_A R.

Эффекты 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-она на удержание в пространственной памяти крыс с возрастными нарушениями (AI) *in vivo* оценивали в поведенческом тесте в водном лабиринте Морриса. Водный лабиринт является бассейном, окруженным новым набором структур относительно лабиринта. Тренировочный протокол для водного лабиринта может основываться на модифицированном тесте в водном лабиринте, который, как было показано, был гиппокампально-зависимым (de Hoz et al., Eur. J. Neurosci., 22:745-54, 2005; Steele and Morris, Hippocampus 9:118-36, 1999).

Крысам в возрасте с ухудшением когнитивной функции внедряли унилатерально канюлю в боковой желудочек. Стереотаксические координаты были 1,0 мм позади брегмы, 1,5 мм вбок от средней линии и 3,5 мм вентрально по отношению к поверхности черепа. После приблизительно недели восстановления крыс предварительно тренировали в водном лабиринте в течение 2 дней (6 испытаний в сутки) на определение местонахождения затопленной спасательной платформы, скрытой под поверхностью бассейна, причем местоположение спасательной платформы варьировало со дня на день. Никаких интрацеребровентрикулярных (ICV) вливаний не проводили во время предварительного обучения.

После предварительного обучения крысы получали вливание ICV либо 100 мкг 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-она ($n=6$) в 5 мкл ДМСО, либо носителя, представлявшего собой ДМСО ($n=5$) за 40 минут до обучения в водном лабиринте и тестирования. Обучение состояло из 8 испытаний в сутки в течение 2 дней, где скрытая спасательная платформа оставалась в том же местоположении. Крысам давали 60 с для нахождения местоположения платформы с интервалом между тестами 60 с. Крысам давали тестовый анализ (120 с) через 24 ч после конца обучения, когда спасательную платформу удаляли. Во время обучения было 4 блока, где каждый блок имел 4 тренировочных испытания.

Крысы, обработанные носителем и 6,6-диметил-3-тио-1-(3-гидроксипропил)(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, находили спасательную платформу за одно и то же время в начале обучения (блок 1). В этом блоке обучения крысам, обработанным носителем и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, понадобилось приблизительно 24 секунды для обнаружения спасательной платформы. Однако крысы, обработанные 6,6-диметил-3-тио-1-(3-гидроксипропил)(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, находили платформу более умело (т.е., быстрее) в конце обучения (блок 4), чем крысы, обработанные только носителем. В блоке 4 крысам, обработанным 6,6-диметил-3-тио-1-(3-гидроксипропил)(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, понадобилось приблизительно 9,6 с для обнаружения спасательной платформы, в то время как крысы, обработанные носителем, потратили на это приблизительно 19,69 с. Эти результаты позволяют предположить, что 6,6-диметил-3-тио-1-(3-гидроксипропил)(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он улучшал обучение в тесте водного лабиринта у крыс (см. фиг. 8(A)).

Во время тестового испытания через 24 ч после обучения спасательную платформу удаляли. Схему поиска/плавания крыс использовали, чтобы измерить, помнят ли крысы, где спасательная платформа была расположена во время обучения до тестирования на долговременную память крыс. В этом испытании, "целевое кольцо" является определенной территорией размером в 1,5 раза больше спасательной платформы, расположенной вокруг области, где платформа была расположена во время обучения до теста. "Противоположное кольцо" является контрольной областью того же размера, что и размер целевого кольца, расположенной напротив целевого кольца в бассейне. Если бы у крыс была хорошая долгосроч-

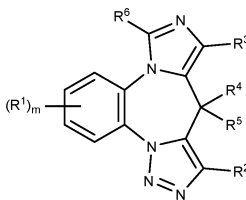
ная память, то они демонстрировали бы тенденцию к поиску в области, окружающей местоположение, где платформа была во время обучения до теста (т.е. в "целевом" кольце; а не "противоположном" кольце). "Время в кольце" является количеством времени в секундах, которые крыса провела в области целевого или противоположного кольца. "Число (#) пересечений" в кольце является числом раз, которые крыса переплыла через область целевого или противоположного кольца.

Получавшие носитель крысы провели то же количество времени в целевом кольце и противоположном кольце, что показывает, что эти крысы, по-видимому, не помнили, где платформа была во время обучения до теста. В отличие от этого, крысы, обработанные 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-оном, потратили значительно больше времени в целевом кольце и пересекали "целевое кольцо" чаще, по сравнению со временем, которое они провели в "противоположном кольце", или с числом раз, которое они пересекли "противоположное кольцо". Эти результаты позволяют предположить, что 6,6-диметил-3-тио-1-(3-гидроксипропил)(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он улучшал долговременную память крыс в тесте водного лабиринта (см., фиг. 8(B) и 8(C)).

Соединения согласно настоящему изобретению продемонстрировали положительный аллостерический модулирующий эффект на рецептор ГАМК_A $\alpha 5$ (См., например, пример 106). Эти соединения улучшают эффекты ГАМК на рецептор ГАМК_A $\alpha 5$. Поэтому соединения согласно настоящему изобретению должны оказывать влияние на улучшение когнитивных функций у животных с возрастными нарушениями (таких как крысы), подобно влияниям, оказываемым другими селективными агонистами рецептора ГАМК_A $\alpha 5$, такими как метил-3,5-дифенилпиридазин-4-карбоксилат, этил-3-метокси-7-метил-9H-бензо[f]имидазо[1,5-a][1,2,4]триазоло[4,3H][1,4]дiazепин-10-карбоксилат и 6,6-диметил-3-(3-гидроксипропил)тио-1-(тиазол-2-ил)-6,7-дигидро-2-бензотиофен-4(5H)-он (См., например, примеры 28-30).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы II



II

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

m является целым числом, выбранным из 0-1;

R¹ отсутствует или выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, -OCF₃ или -CF₃;

R² выбран из галогена, -R, -C(O)OR, C(O)R, -(CH₂)₁-₃-OR, -(CH₂)₁-₃R, -(CH₂)₁-₃N(R)₂ или C(O)N(R)₂;

R³ выбран из галогена, -R, -C(O)OR, -CN, -C(O)R, -C(O)NH₂, -(CH₂)₁-₃-OR или -SO₂R;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

каждый R независимо выбран из H,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(C₆-C₁₀)арила,

(C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

3-10-членного гетероциклила или

5-10-членного гетероарила и

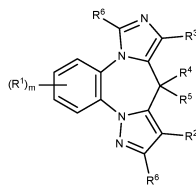
где указанный гетероциклил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O, и указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

где в каждом случае R независимо замещен 0-5 R';

или если две группы R присоединены к одному атому, две группы R вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 3-10-членное ароматическое или неароматическое кольцо, содержащее 0-1 гетероатома, независимо выбранных из N или O, где указанное кольцо необязательно замещено 0-5 R', где в каждом случае R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', -CN или -CF₃;

где в каждом случае R'' независимо выбран из H, -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арила или (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала.

2. Соединение формулы III



III

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

m представляет собой целое число, выбранное из 0-1;

R¹ выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала-, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала и -OCF₃;

R² является -(CH₂)₁-₃R или -C(O)OR;

R³ является -C(O)OR;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

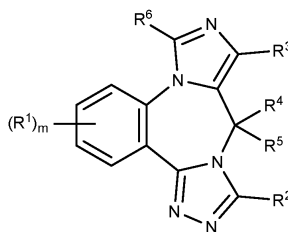
каждый R независимо выбран из

H,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала или

(C₆-C₁₀)арила.

3. Соединение формулы IV



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

R¹ выбран из галогена, (C₁-C₁₂)алифатического радикала-, -O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала или -OCF₃;

R² выбран из галогена, -OR⁸, -SR⁸, -(CH₂)ₙOR⁸ или (CH₂)ₙO(CH₂)ₙR⁸, где R² независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из галогена, -R, -OR, -CN, -(CH₂)₁-₃R, -(CH₂)₁-₃OR, C(O)OR, C(O)R или C(O)NH₂;

R⁴, R⁵ и R⁶ являются H;

каждый R⁸ независимо является -(C₁-C₆)алкилом, -(C₃-C₁₀)циклоалкилом, (C₆-C₁₀)арилом или 5-10-членным гетероарилом, где указанный (C₆-C₁₀)арил необязательно конденсирован с (C₆-C₁₀)арилом и где каждый R⁸ независимо замещен 0-5 R';

m и n независимо представляют собой целые числа, выбранные из 0-1;

каждый R независимо выбран из

H,

(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

(C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

3-10-членного гетероцикла или

5-10-членного гетероарила;

где указанный гетероцикл содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

где указанный гетероарил содержит 1-4 гетероатома, независимо выбранных из N или O;

где каждый R независимо замещен 0-5 R';

где каждый R' независимо выбран из галогена, -R'', -OR'', -CF₃ или -OCF₃;

где каждый R'' независимо выбран из H, -(C₁-C₆)алкила или (C₆-C₁₀)арила.

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором R² выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, -R, -(CH₂)₁-₃R, -(CH₂)₁-₃OR, -CF₃ или -C(O)OR, причем каждый R независимо замещен 0-5 R';

(2) группы, состоящей из -H, -(C₁-C₆)алкила, -CH₂-O((C₁-C₆)алкила), -CF₃, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), 3-10-членного гетероцикла-, (C₆-C₁₀)арила-, 5-10-членного гетероарила- или (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем указанный алкил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R';

(3) группы, состоящей из -H, -Me, -Et, пропила, изопропила, бутила, трет-бутила, CF₃, -C(O)OMe, -C(O)OEt, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPh, -CH₂-пирролидина, -CH₂-морфолина, -CH₂-пиридина или CH₂Ph, причем указанный R² замещен 0-3 R'.

(4) -Me, замещенного 0-3 R', независимо выбранными из -R'', OR'' или -CF₃, причем R'' независимо выбран из H, -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арила или (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₆)алкила;

(5) группы, состоящей из -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, -Ph, -CH₂OPh, -CH₂CH₂OPh, -CH₂-пирролидина, -CH₂-морфолина или -CH₂-пиридина, причем указанные Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R';

(6) группы, состоящей из -CH₂Ph, -CH₂CH₂Ph, -Ph, -CH₂OPh, -CH₂CH₂OPh, -CH₂-пирролидина, -CH₂-морфолина или -CH₂-пиридина, причем указанные Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R', в которых указанный -Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещены 0-5 R', независимо выбранными из -F, -Cl, -CN, -Me, -Et, -OMe или -OEt; и

(7) группы, состоящей из -Me, -C(O)OEt, -CH₂Ph, -CH₂OPh, -CH₂-пирролидин, -CH₂-пиридин или -CH₂-морфолин, причем указанный -Ph, пирролидин, пиридин или морфолин замещен 0-3 R', независимо выбранными из -F, -Me или -OMe.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором каждый R¹ независимо выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, -(C₁-C₁₂)алифатического радикала- и -O(C₁-C₁₂)алифатического радикала;

(2) группы, состоящей из галогена, -(C₁-C₆)алкила и -O((C₁-C₆)алкила); или

(3) группы, состоящей из -F, -Cl, -Br, -OMe и -OEt.

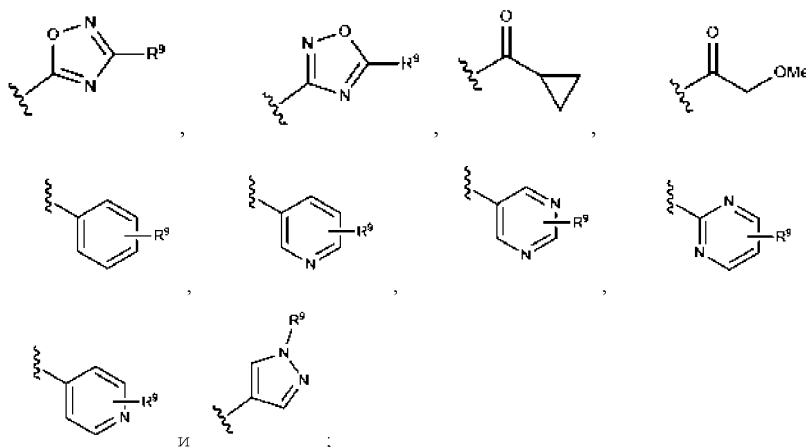
6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором по меньшей мере один R¹ обозначает (1) -O(C₁-C₁₂)алифатический радикал, представляющий собой (2) -O((C₁-C₆)алкил), выбранный из (3) -OMe.

7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором R³ выбран из:

(1) группы, состоящей из галогена, -R, -CN, -CF₃, -SO₂R, -C(O)R и -C(O)OR, причем каждый R независимо замещен 0-5 R';

(2) группы, состоящей из -H, -F, -Br, -Cl, -(C₁-C₆)алкила, -CN, -C≡CH, -CF₃, -SO₂((C₁-C₆)алкила), -C(O)NH₂, -C(O)((C₁-C₆)алкила), -SO₂(C₆-C₁₀)арила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), -(C₂-C₆)алкенила, -(C₂-C₆)алкинила, -(C₆-C₁₀)арила и 5-10-членного гетероарила, причем указанный алкил, алкенил, алкинил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R'; или

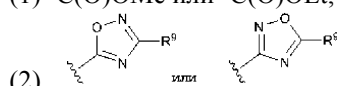
(3) группы, состоящей из -H, -C(O)OMe, -C(O)Et, -C(O)NH₂, -C(O)OEt, -C(O)OCH₂(трет-бутила), -C(O)OCH₂CF₃, -C(O)O(изопропила), -CHF₂, -CN, -C≡CH, -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Ph(Me), -CF₃, -Me, -Et, -Br, -Cl, -CH₂Ph,



где R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила или -трет-бутила.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором R³ обозначает:

(1) -C(O)OMe или -C(O)OEt; или



(2) , где R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, CF₃, изопропила или -трет-бутила.

9. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором m = 0-1;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, -H, -(C₁-C₆)алкила, -O((C₁-C₆)алкила), CF₃ или OCF₃;

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала или (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем указанный алкил, арил или гетероарил независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из -(C₁-C₆)алкила, -SO₂(C₁-C₆)алкила или -C(O)O((C₁-C₆)алкила), причем указанный ал-

кил независимо замещен 0-5 R'; и

R⁴, R⁵ и R⁶ являются -H.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором

m = 0 или 1;

когда m означает 1, по меньшей мере один R¹ обозначает галоген или -O((C₁-C₆)алкил);

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала или (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, причем указанный арил независимо замещен 0-5 R', независимо выбранными из -F, -Me или -OMe;

R³ обозначает -C(O)O((C₁-C₆)алкил);

R⁴ и R⁵, оба, обозначают -H; и

R⁶ обозначает -H.

11. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

m = 0-1;

каждый R¹ независимо выбран из галогена, -H, -(C₁-C₆)алкила, -O((C₁-C₆)алкила), CF₃ или OCF₃, причем указанный R¹ независимо замещен 0-5 R';

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала,

-(CH₂)₁₋₃N((C₆-C₁₀) арил)₂,

-(CH₂)₁₋₃-(5-10-членного гетероарила),

-(CH₂)₁₋₃-O-(5-10-членного гетероарила),

-(CH₂)₁₋₃-(3-10-членного гетероцикла), причем R² независимо замещен 0-5 R';

R³ выбран из

-(C₁-C₆)алкила, -C≡CH, -CN, галогена, -SO₂((C₆-C₁₀)арила), -SO₂ ((C₁-C₆)алкила), -C(O)NH₂, -C(O)O((C₁-C₆)алкила), -C(O)((C₁-C₆)алкила), -(C₆-C₁₀)арила или 5-10-членного гетероарила, причем R³ независимо замещен 0-5 R' и

R⁴, R⁵ и R⁶ являются -H.

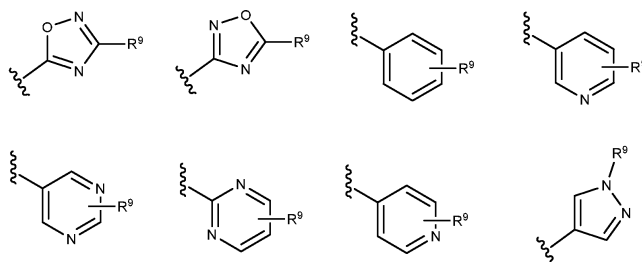
12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором

m = 0 или 1;

когда m означает 1, по меньшей мере один R¹ обозначает галоген или -O((C₁-C₆)алкил);

R² выбран из -(C₁-C₆)алкила, (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, (C₆-C₁₀)арил-O-(C₁-C₁₂)алифатического радикала, -(CH₂)₁₋₃-(5-10-членного гетероарила) или -(CH₂)₁₋₃-(3-10-членного гетероцикла), причем R² независимо замещен 0-3 R';

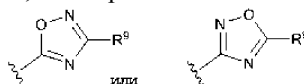
R³ обозначает галоген, -CN, -C≡CH, -C(O)NH₂, -(C₁-C₆)алкил, -C(O)((C₁-C₆)алкил), -C(O)O((C₁-C₆)алкил), -SO₂ (Ph(Me)),



причем указанный алкил или Ph независимо замещен 0-3 R' и причем R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила, -OMe или -трет-бутила;

R⁴, R⁵ и R⁶ обозначают -H.

13. Соединение по п.12 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором R³ обозначает



причем R⁹ выбран из -H, -Me, -Et, -CF₃, изопропила или -трет-бутила.

14. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

m = 0 или 1, и когда m означает 1, R¹ обозначает -O((C₁-C₆)алкил);

R² выбран из -(CH₂)₁₋₃-(C₁-C₆)алкила или -(CH₂)₁₋₃-(C₆-C₁₀)арила;

R³ обозначает -C(O)O((C₁-C₆)алкил); и каждый из R⁴ и R⁵ обозначает -H; и R⁶ обозначает -H.

15. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, Е-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в которой

$m = 0$ или 1 и когда m означает 1 , R^1 обозначает $-O((C_1-C_6)\text{алкил})$;

R^2 обозначает $-OR^8$, причем R^8 обозначает $(C_6-C_{10})\text{арил}$, замещенный 0-3 галогенами;

R^3 обозначает $-C(O)O((C_1-C_6)\text{алкил})$;

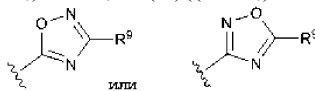
R^4 , R^5 и R^6 обозначают $-H$.

16. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинация, в котором

$m = 0$ или 1 ;

R^2 обозначает OR^8 , $-(CH_2)_nOR^8$ или $-(CH_2)_nO(CH_2)_nR^8$, причем $n = 1$, и причем R^8 обозначает $-(C_1-C_6)\text{алкил}$, $(C_6-C_{10})\text{арил}$ или 5-10-членный гетероарил, причем R^8 независимо замещен 0-3 R^1 ;

R^3 обозначает галоген, $-H$, $-CN$, $-(C_1-C_6)\text{алкил}$, $-C(O)((C_1-C_6)\text{алкил})$, $-C(O)O((C_1-C_6)\text{алкил})$,



причем указанный алкил независимо замещен 0-3 R^1 ;

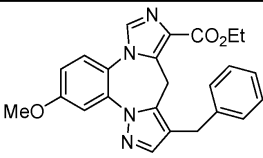
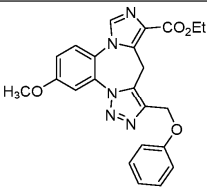
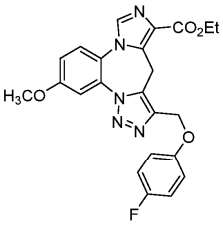
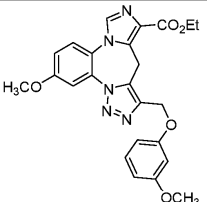
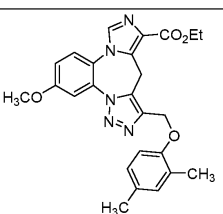
R^9 выбран из $-Me$, $-Et$, изопропила или $-CF_3$;

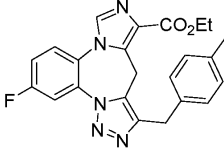
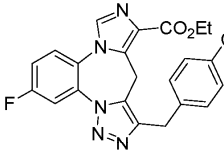
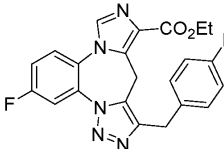
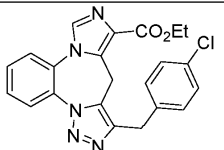
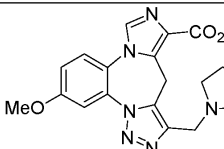
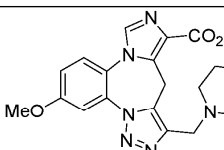
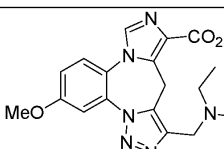
R^4 и R^5 , оба, обозначают $-H$ и

R^6 обозначает $-H$.

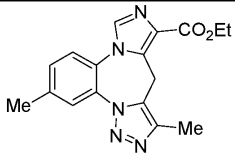
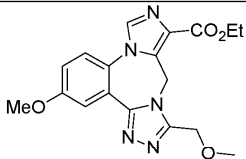
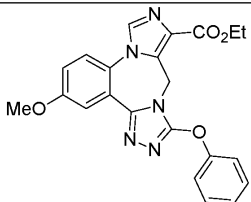
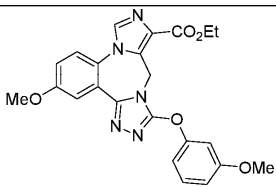
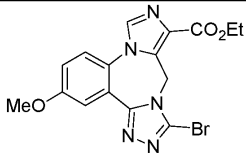
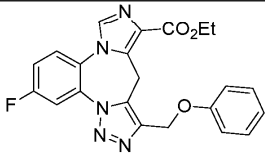
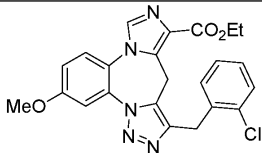
17. Соединение, выбранное из

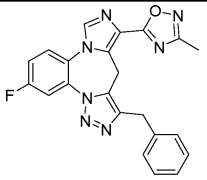
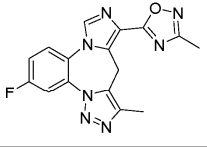
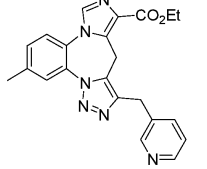
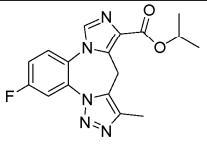
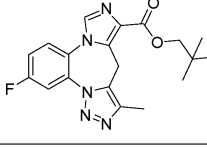
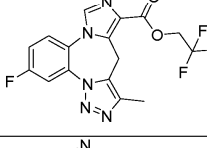
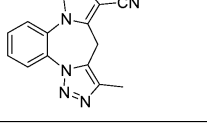
Соединение	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

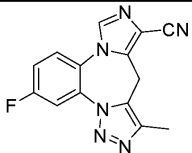
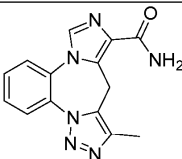
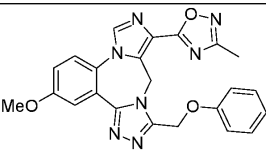
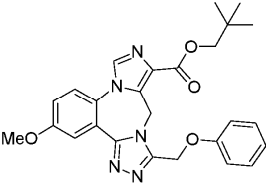
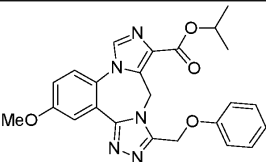
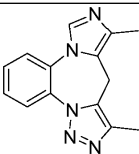
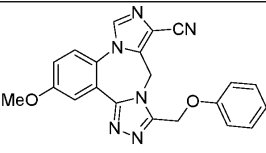
8	
9	
10	
11	
12	

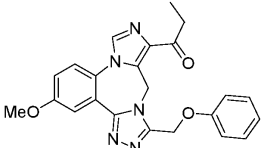
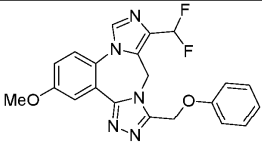
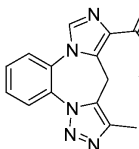
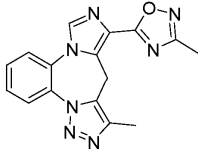
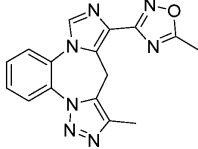
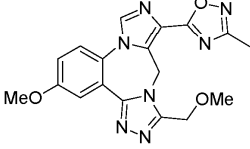
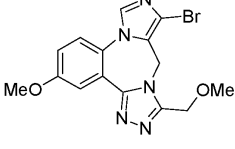
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	
51	

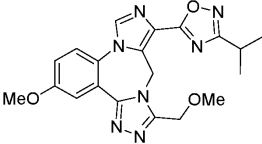
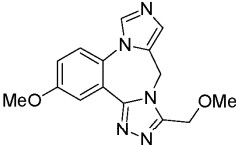
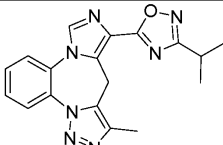
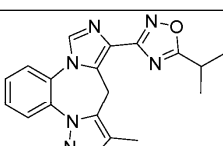
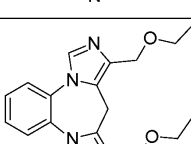
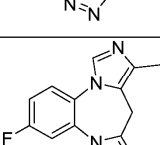
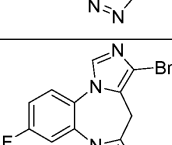
52	
53	
54	
55	
56	
101	

102	
103	
104	
105	
106	
107	
108	

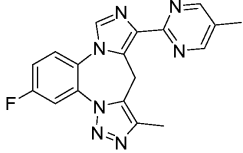
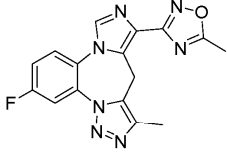
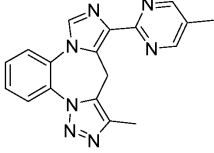
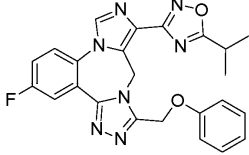
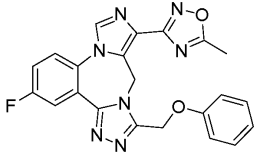
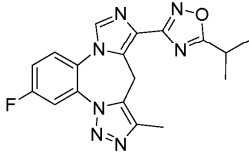
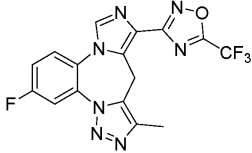
109	
110	
111	
112	
113	
114	
115	

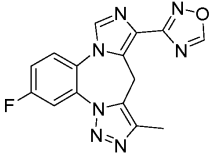
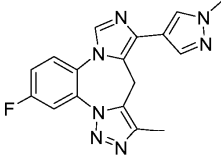
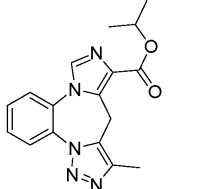
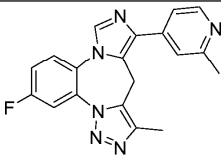
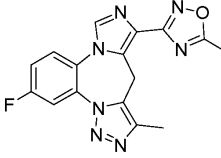
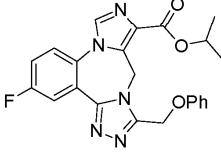
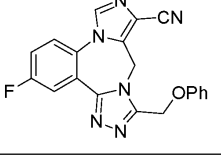
116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

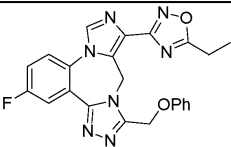
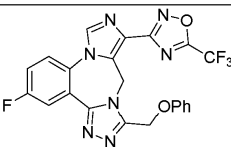
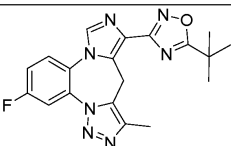
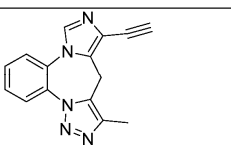
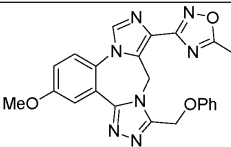
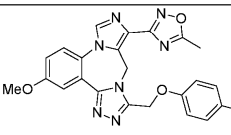
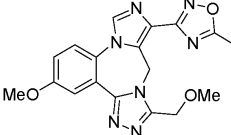
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

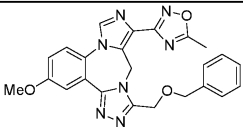
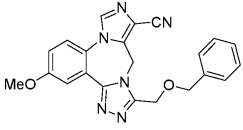
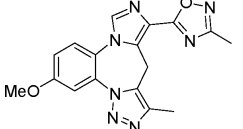
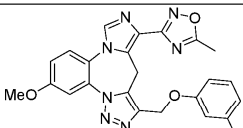
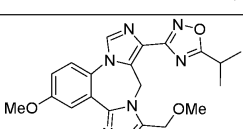
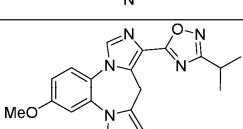
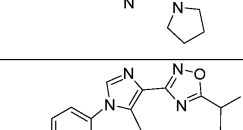
130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

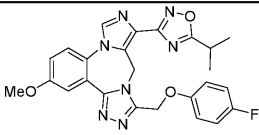
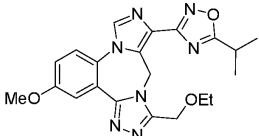
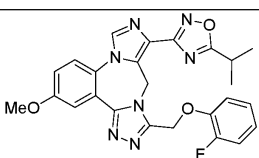
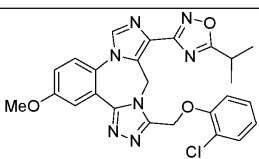
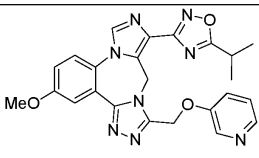
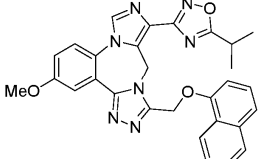
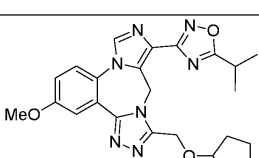
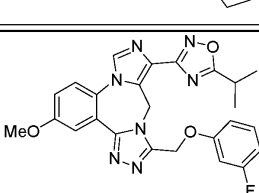
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	

165	
166	
167	
168	
169	
170	
171	

172	
173	
174	
175	
176	
177	
178	
179	

или его фармацевтически приемлемая соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинация.

18. Фармацевтическая композиция, полезная при лечении когнитивного нарушения, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль, диастереоизомер, энантиомер, E-изомер или Z-изомер, или их комбинацию, в терапевтически эффективном количестве; и приемлемый носитель, адъювант или основу.

19. Фармацевтическая композиция по п.18, причем указанная композиция дополнительно содержит второй терапевтический агент, где второй терапевтический агент выбран из нейролептика или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или полиморфа; антагониста рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) или его полиморфа; или ингибитора ацетилхолинэстеразы (AChE-I) или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфа.

20. Фармацевтическая композиция по п.19, где нейролептик выбран из арипипразола, оланзапина и ziprasидона и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов и полиморфов.

21. Фармацевтическая композиция по п.19, где антагонист рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) является мемантином, его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом или полиморфом.

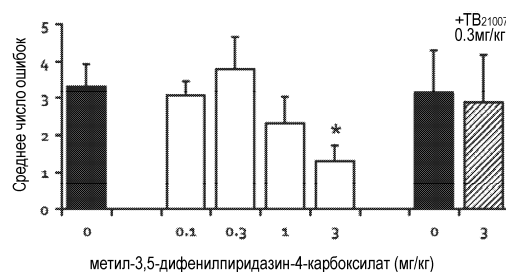
22. Фармацевтическая композиция по п.19, где ингибитор ацетилхолинэстеразы (AChE-I) выбран из Донепезила, Галантамина и Ривастигмина и их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, сольватов

и полиморфов.

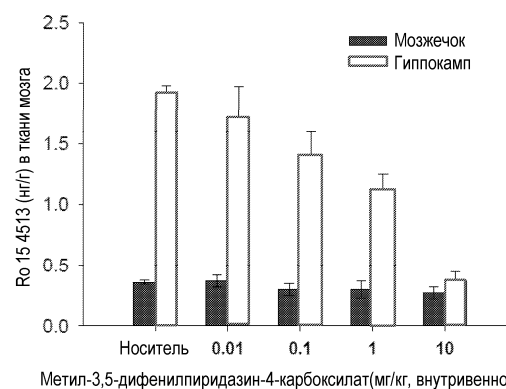
23. Способ лечения когнитивного нарушения, связанного с нарушением центральной нервной системы (ЦНС), у пациента, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-17 или фармацевтической композиции по любому из пп.18-22.

24. Способ по п.23, в котором расстройство центральной нервной системы является

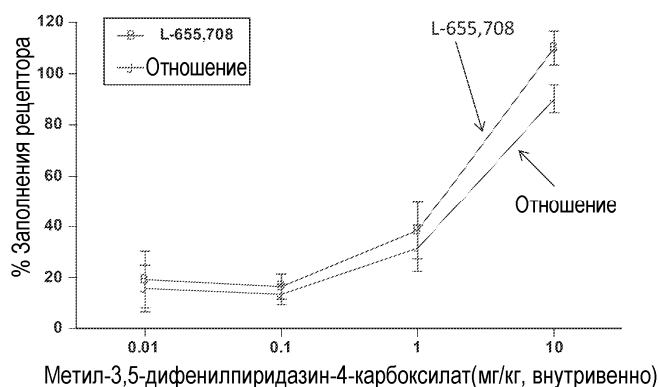
- (1) возрастным когнитивным нарушением;
- (2) умеренным когнитивным нарушением (MCI) или амнестическим умеренным когнитивным нарушением (AMCI);
- (3) деменцией или болезнью Альцгеймера;
- (4) шизофренией или биполярным расстройством;
- (5) боковым амиотрофическим склерозом (ALS);
- (6) посттравматическим стрессовым расстройством (PTSD);
- (7) расстройством нервной системы, связанным с терапией рака;
- (8) умственной отсталостью;
- (9) болезнью Паркинсона (PD);
- (10) аутизмом;
- (11) компульсивным поведением или
- (12) наркотической зависимостью.



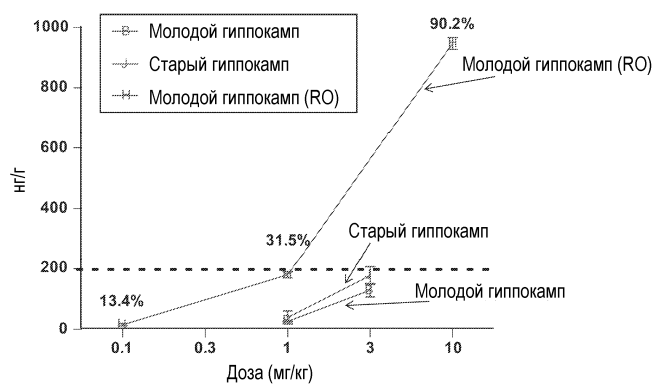
Фиг. 1



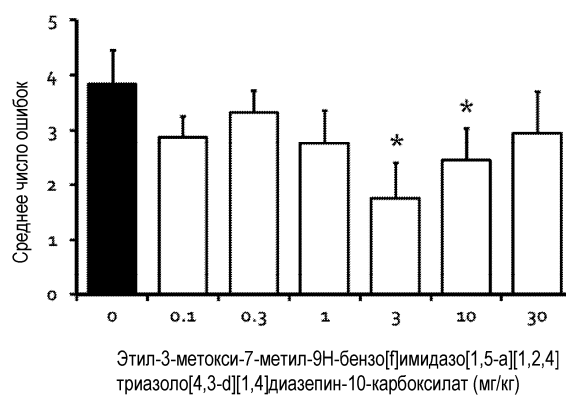
Фиг. 2



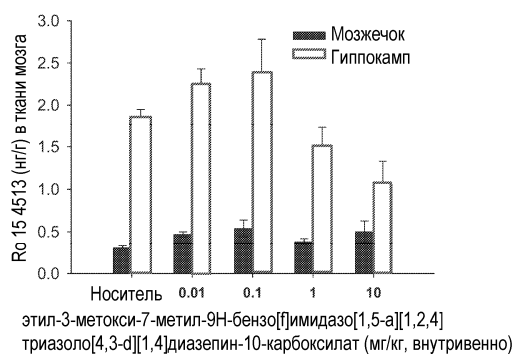
Фиг. 3



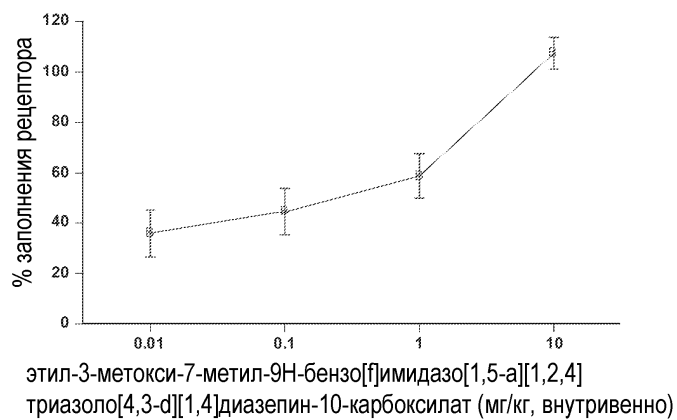
Фиг. 4



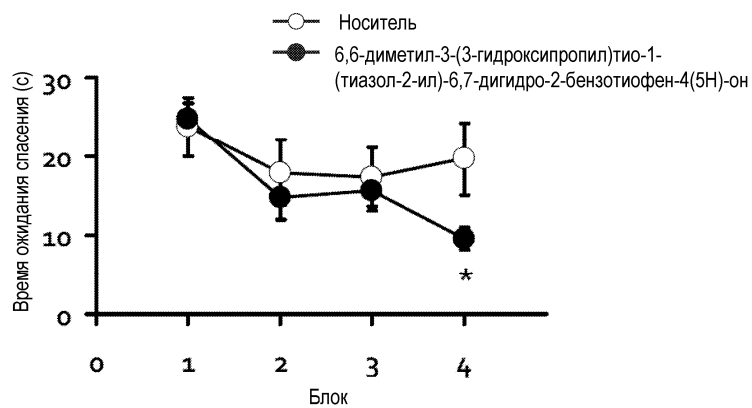
Фиг. 5



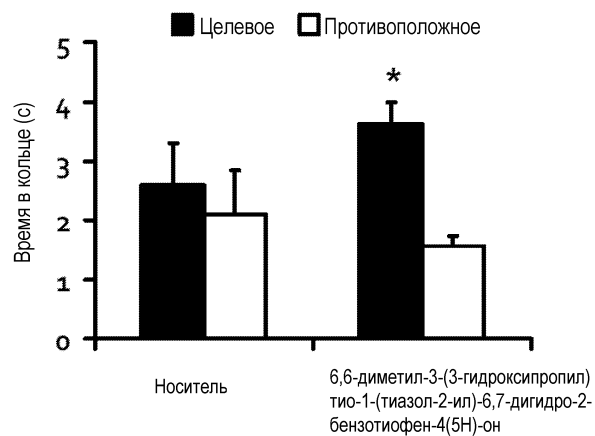
Фиг. 6



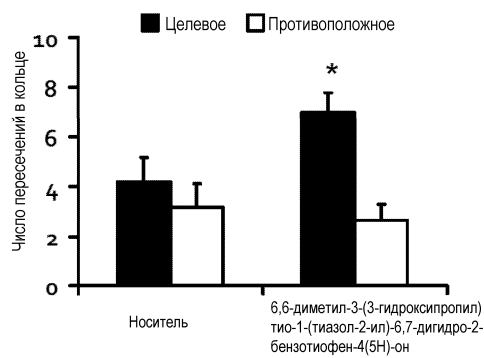
Фиг. 7



Фиг. 8А



Фиг. 8В



Фиг. 8С

