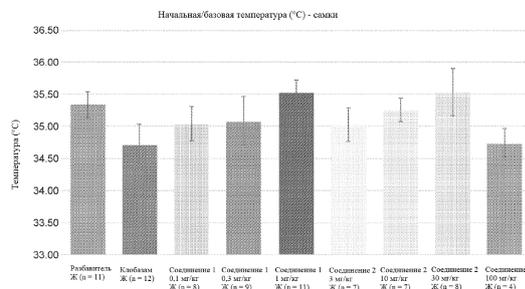


(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202291236** (13) **A1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**(43) Дата публикации заявки
2023.01.30(51) Int. Cl. *A61K 31/4196* (2006.01)
C07D 249/08 (2006.01)
C07D 249/16 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2020.10.23(54) **ЛЕЧЕНИЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ МОДУЛЯТОРАМИ РЕЦЕПТОРОВ GABA_A**(31) **62/925,081; 62/950,674**(72) Изобретатель:
Хаббс Джед, Точко Мэттью (US)(32) **2019.10.23; 2019.12.19**(33) **US**(74) Представитель:
**Строкова О.В., Христофоров А.А.,
Угрюмов В.М., Прищепный С.В.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Гизатуллин Ш.Ф., Джермакян
Р.В. (RU)**(86) **PCT/US2020/057104**(87) **WO 2021/081357 2021.04.29**(71) Заявитель:
**НЬЮРОСАЙКЛ ТЕРАПЬЮТИКС,
ИНК. (US)**(57) В изобретении раскрыты модуляторы рецепторов GABA_A и композиции, содержащие модуляторы рецепторов GABA_A, для лечения эпилептических состояний. Кроме того, в настоящем документе раскрыты способы лечения эпилептических состояний у субъекта посредством введения модуляторов рецепторов GABA_A или композиции согласно описанию в настоящем документе.**A1****202291236****202291236****A1**

Описание

Перекрестная ссылка на родственную заявку

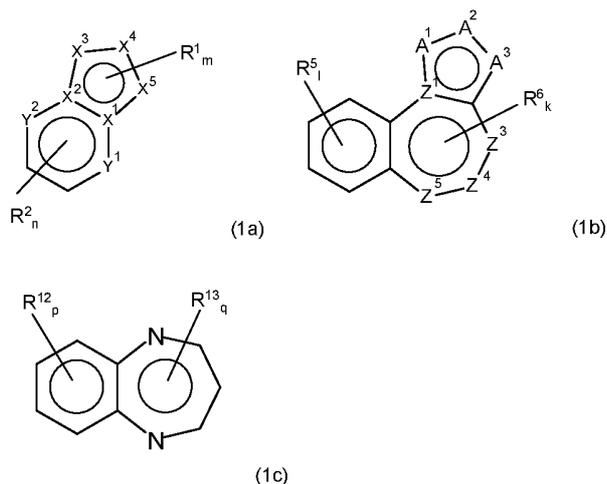
[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительных патентных заявок США № 62/925,081, поданной 23 октября 2019 года, и № 62/950,674, поданной 19 декабря 2019 года, каждая из которых во всей своей полноте включена в настоящий документ посредством ссылки.

Заявление об исследовании, финансируемом из федерального бюджета

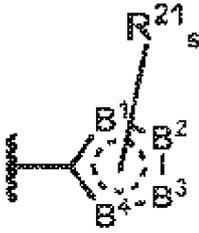
[0002] Настоящее изобретение было выполнено при государственной поддержке в рамках премии № R43NS107051, присужденной Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта Национальных институтов здравоохранения США. Правительство имеет определенные права в отношении настоящего изобретения.

Сущность настоящего изобретения

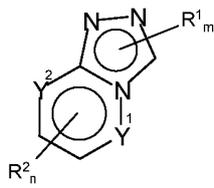
[0003] В настоящем документе раскрыты способы лечения эпилептического состояния у субъекта, включающие введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (1a), общей формулы (1b) или общей формулы (1c),



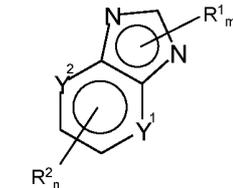
причем X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо представляют собой -C, -N, -S или -O, причем по меньшей мере два атома из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой -N, Y¹ и Y² независимо представляют собой -C или -N, m для R¹_m составляет 1, причем R¹ представляет собой незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C₁-C₄-алкил, F, Cl, Br, I, -CN, замещенный или незамещенный бифенил или -(C=O)-R³, причем R³ представляет собой замещенный или незамещенный арил, или 5- или 6-членный гетероарил, n для R²_n составляет 1 или 2, причем каждый R₂ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-спирт, замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил, галоген или -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероарил, Z¹, Z³, Z⁴ и Z⁵ независимо представляют собой -C, -N, -S или -O, A¹, A² и A³, независимо представляют собой -C, -N или -(C=O)-O-R⁷,



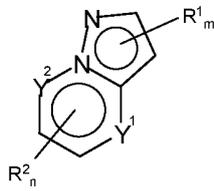
или R^7 , причем R^7 представляет собой алкил, B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляют собой $-C$, $-N$ или $-O$, s для R^{21}_s составляет 1, 2, 3 или 4, и 1 для R^5_1 составляет 1 или 2, причем каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^6 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород, p для R^{12}_p составляет 1 или 2, причем каждый R^{12} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил, I , Br , Cl или F , и q для R^{13}_q составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^{13} независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород, для лечения эпилептического состояния у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2), (3), (4), (5), (1c) или (7),



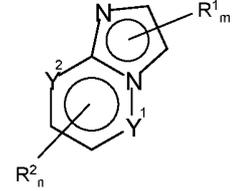
(2)



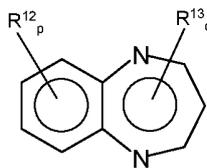
(3)



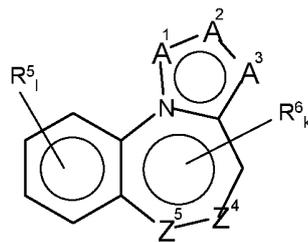
(4)



(5)

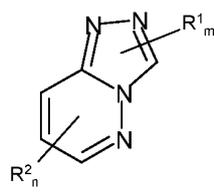


(1c)

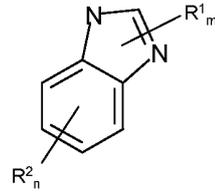


(7)

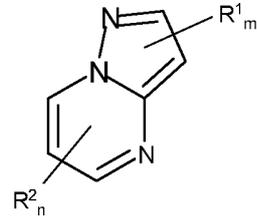
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a), (3a), (4a), (5a), (5b), (1c) или (7a)



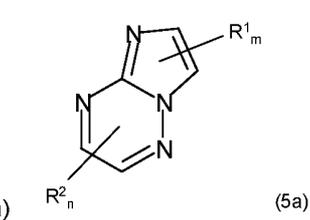
(2a)



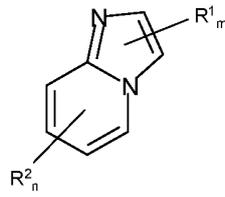
(3a)



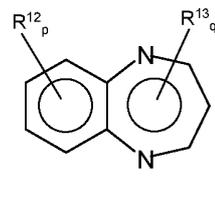
(4a)



(5a)

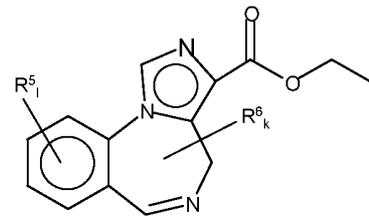


(5b)



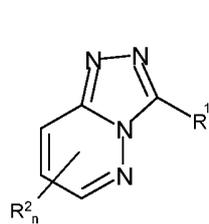
(1c)

ИЛИ

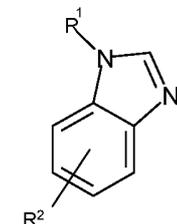


(7a)

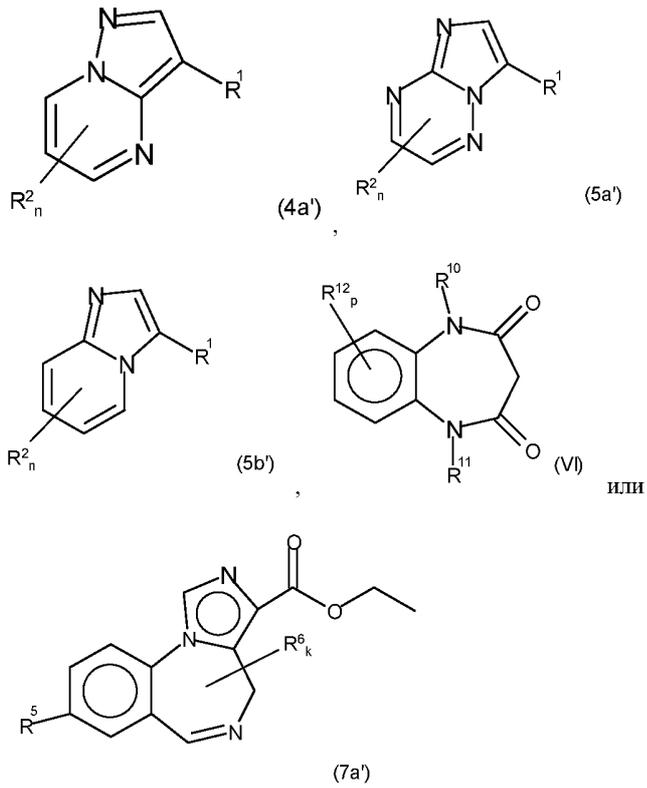
Согласно некоторым вариантам осуществления m для R^1_m составляет 1, и при этом R^1 представляет собой: незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN в качестве заместителей, незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой пиридин. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения имеет общую формулу (2a'), (3a') (4a'), (5a'), (5b'), (VI) или (7a'),



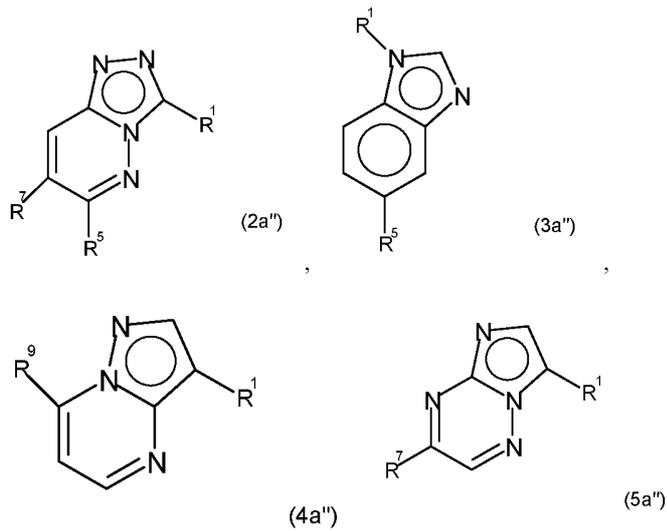
(2a')

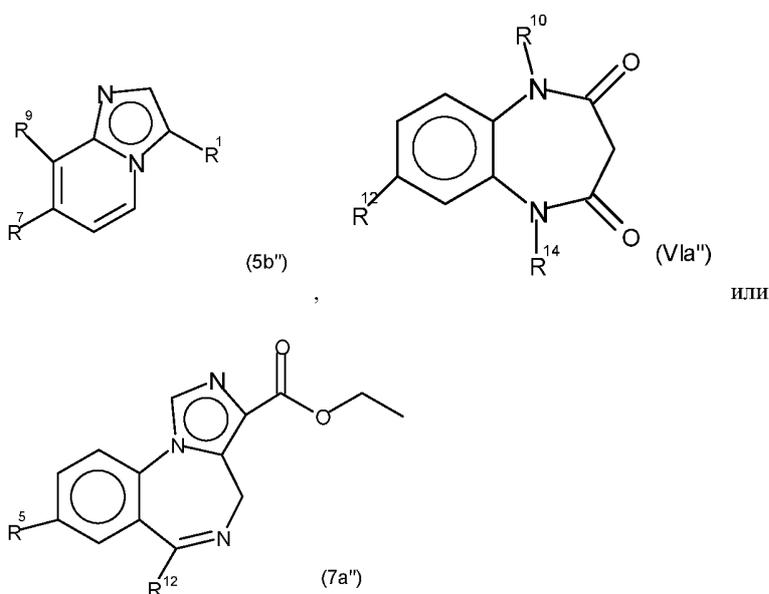


(3a')



причем R^{10} представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород, R^{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород, или p для R^{12}_p составляет 1, и R^{12} представляет собой I, Br, Cl или F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a''), (3a''), (4a''), (5a''), (5b''), (VIa'') или (7a''),

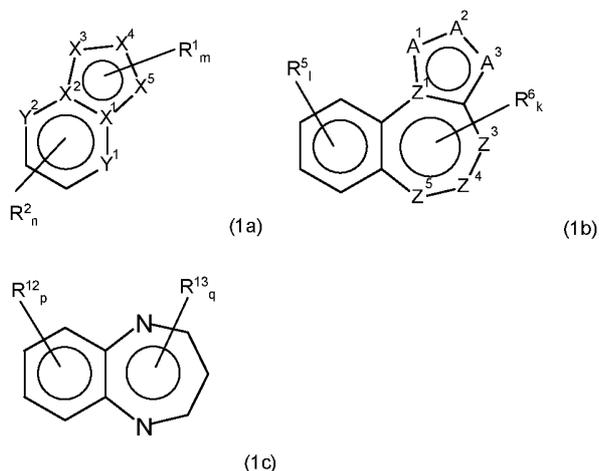




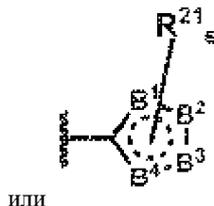
причем R^7 представляет собой: незамещенный C_1 - C_6 -алкил, незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, незамещенный C_1 - C_6 -спирт, R^8 представляет собой: $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил, или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, R^9 представляет собой: незамещенный C_6 -гетероарил, или галоген, или R^9 представляет собой незамещенный 6-членный гетероарил в формуле (4a'') или галоген в формуле (5b''),

R^{10} представляет собой C_1 - C_3 -алкил или водород, R^{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, или гетероарил, R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный арил, или гетероарил, R^{12} представляет собой I, Cl, Br или F, или R^5 представляет собой C_2 -алкинил или I. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой модулятор рецепторов GABA_A $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ или $\alpha 5$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой положительный аллостерический модулятор рецепторов GABA_A $\alpha 2$ или $\alpha 3$. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует человек. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует собака. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет 0-17 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет 18-130 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество соединения присутствует в фармацевтической композиции, которая содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель, или носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние выбрано из группы, которую составляют: доброкачественная центрально-височная детская эпилепсия, доброкачественная затылочная детская эпилепсия (БОЕС), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), первичная эпилепсия чтения, детская абсансная эпилепсия (CEA), юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия (JME), симптоматические локализационно-обусловленные эпилепсии, височная эпилепсия (TLE), лобная эпилепсия, энцефалит Расмуссена, синдром Веста, синдром Драве, прогрессирующие миоклонические эпилепсии и синдром Леннокса-Гасто (LGS).

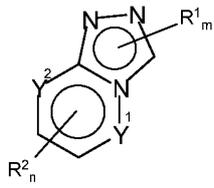
[0004] Кроме того, в настоящем документе раскрыты способы лечения эпилепсии, связанной с мутацией в натриевом канале у субъекта, включающие введение субъекту соединения общей формулы (1a), общей формулы (1b) или общей формулы (1c),



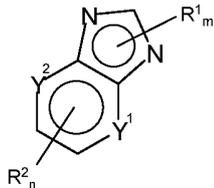
причем X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо представляют собой -C, -N, -S или -O, причем по меньшей мере два атома из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой -N, Y^1 и Y^2 независимо представляют собой -C или -N, m для R^m_1 составляет 1, причем R^1 представляет собой незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN, замещенный или незамещенный бифенил или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный арил, или 5- или 6-членный гетероарил, n для R^2_n составляет 1 или 2, причем каждый R^2 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил, галоген или $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероарил, Z^1 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо представляют собой -C, -N, -S или -O, A^1 , A^2 и A^3 , независимо представляют собой -C, -N или $-(C=O-O-R^7)$,



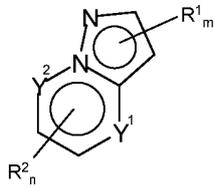
причем R^7 представляет собой алкил, B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляют собой -C, -N или -O, s для R^{21}_s составляет 1, 2, 3 или 4, и 1 для R^5_1 составляет 1 или 2, причем каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^6 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород, p для R^{12}_p составляет 1, или при этом каждый R^{12} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил, I, Br, Cl или F, и q для R^{13}_q составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^{13} независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород, для лечения эпилепсии, связанной с мутацией в натриевом канале. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2), (3), (4), (5), (1c) или (7)



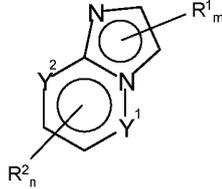
(2)



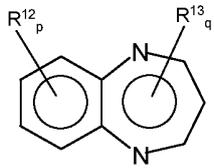
(3)



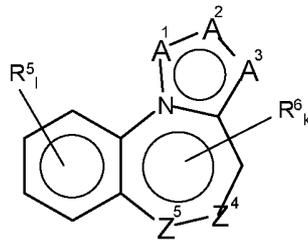
(4)



(5)

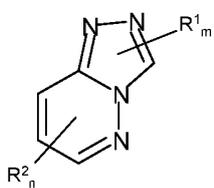


(1c)

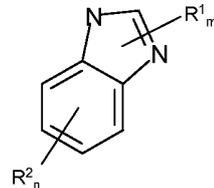


(7)

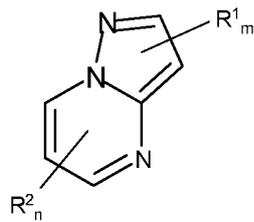
Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a), (3a), (4a), (5a), (5b), (1c) или (7a)



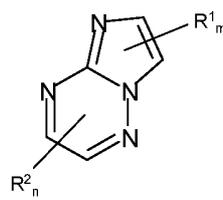
(2a)



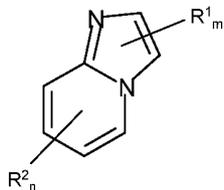
(3a)



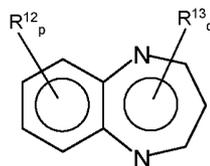
(4a)



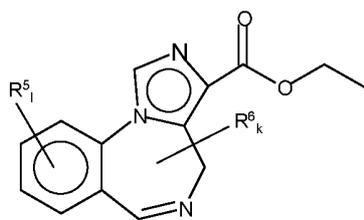
(5a)



(5b)

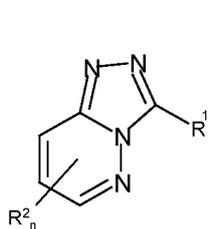


(1c) ИЛИ

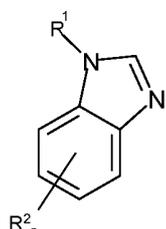


(7a)

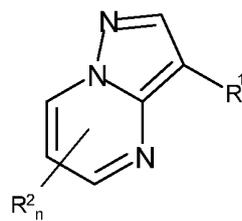
Согласно некоторым вариантам осуществления m для R^1_m составляет 1, и при этом R^1 представляет собой: незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN в качестве заместителей, незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой пиридин. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a'), (3a'), (4a'), (5a'), (VI) или (7a'),



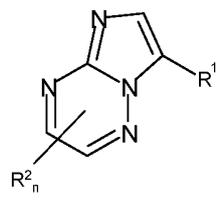
(2a')



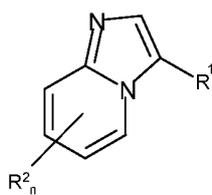
(3a')



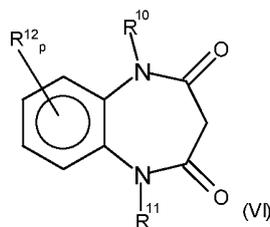
(4a')



(5a')

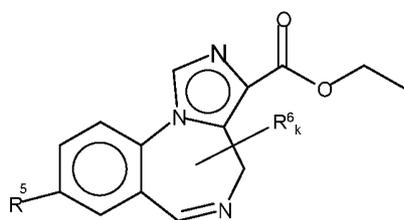


(5b')



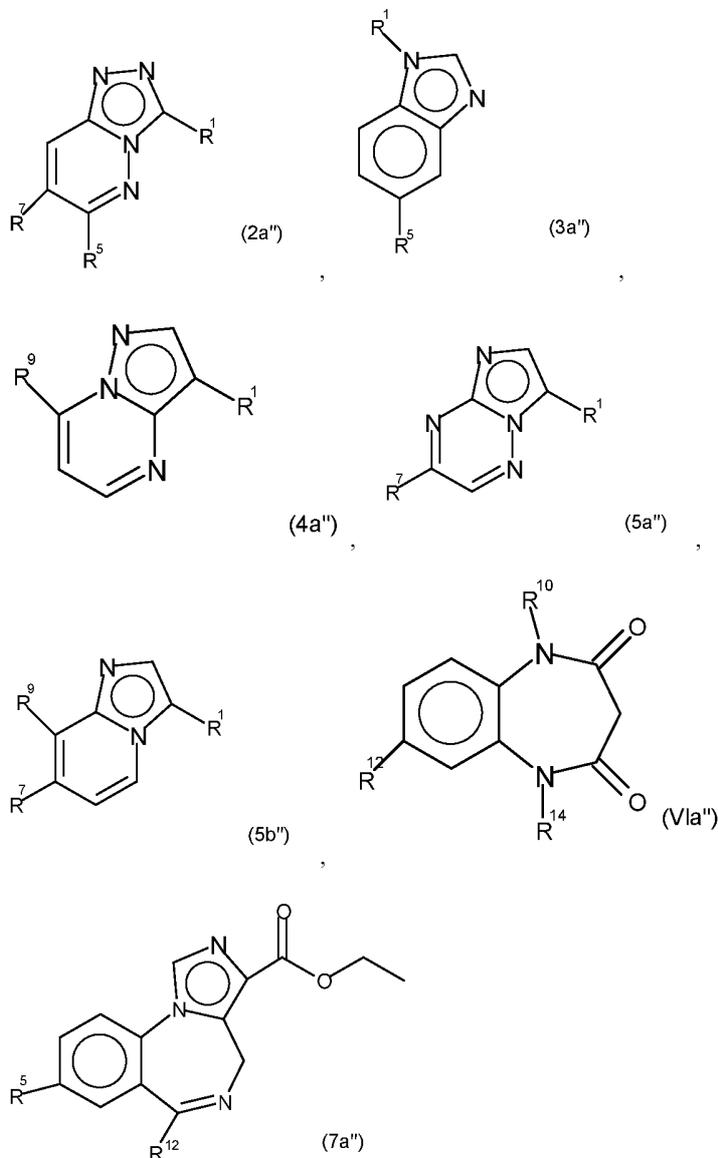
(VI)

ИЛИ



(7a')

причем R^{10} представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород, R^{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород, или p для R^{12}_p составляет 1, и R^{12} представляет собой I, Br, Cl или F. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a''), (3a''), (4a''), (5a''), (5b''), (VIa'') или (7a''),

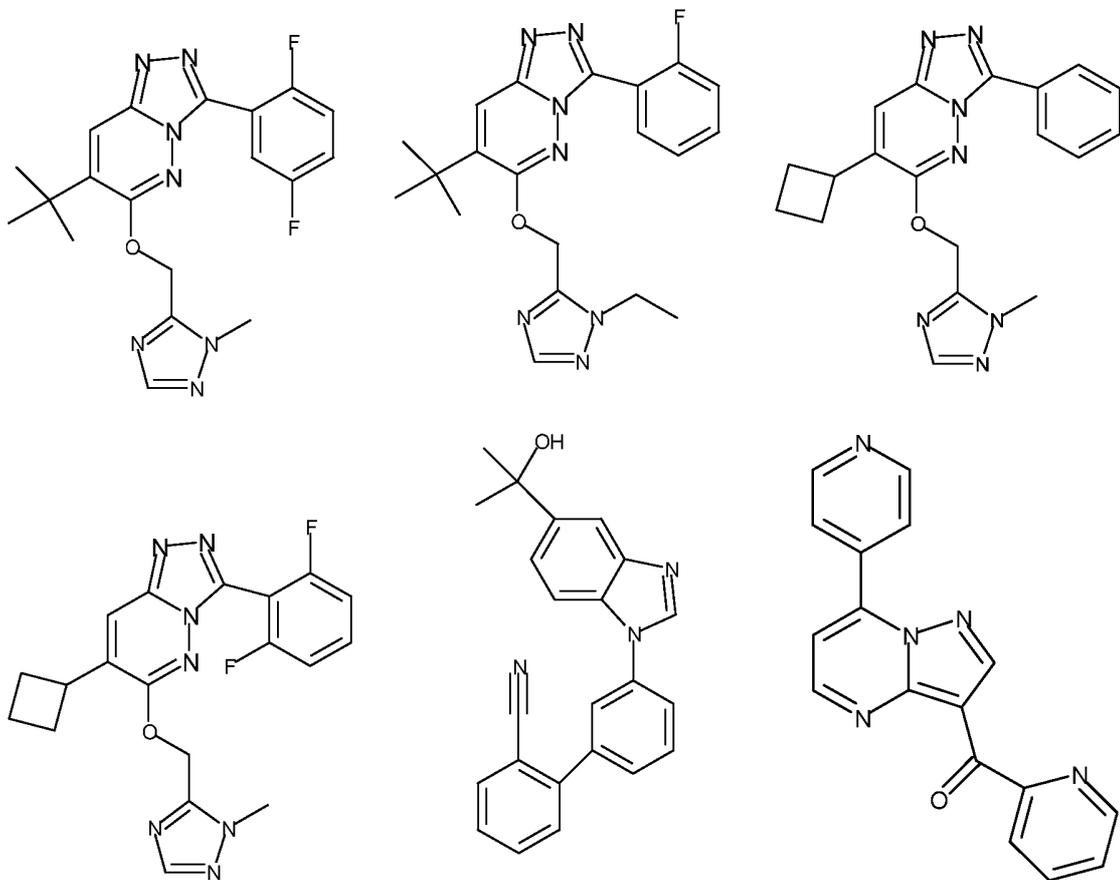


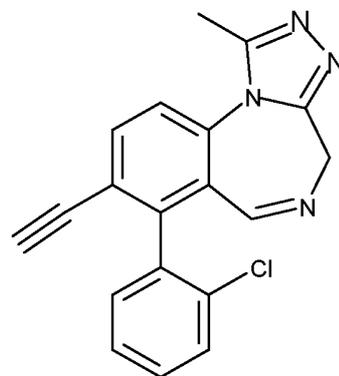
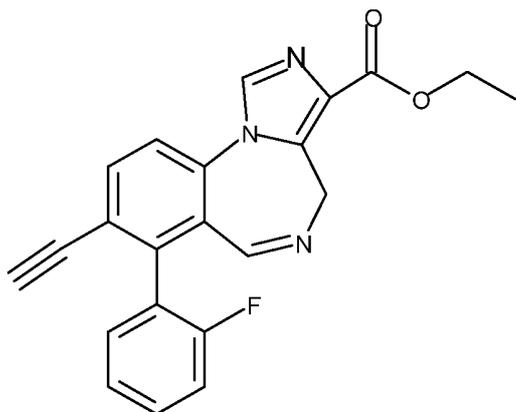
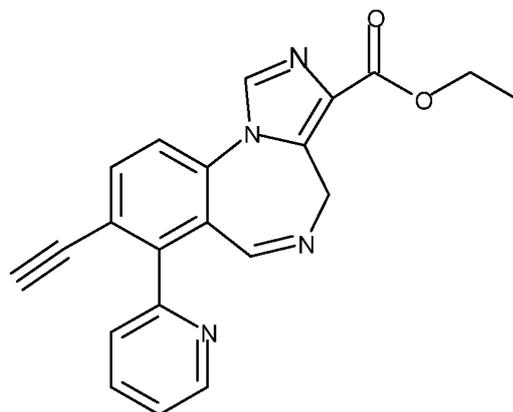
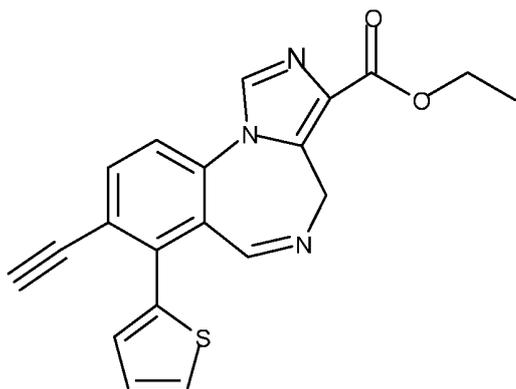
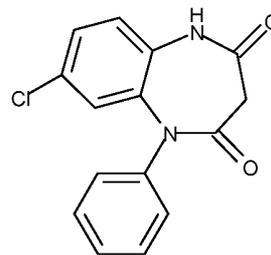
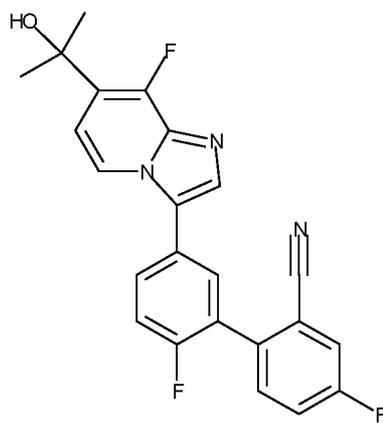
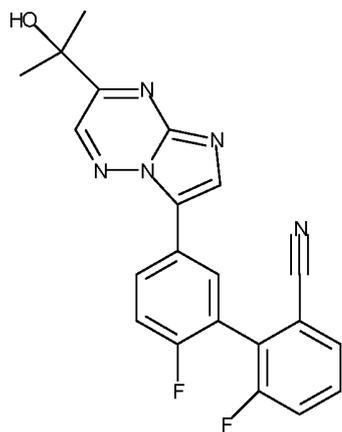
или

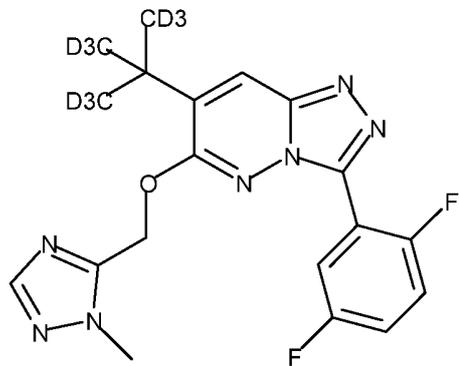
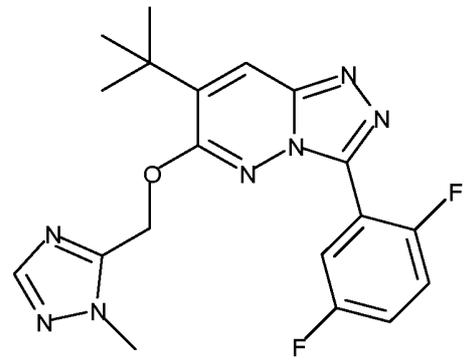
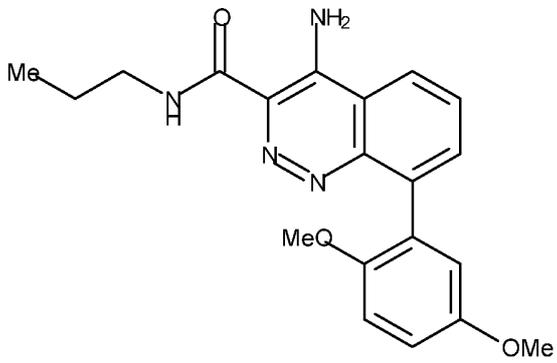
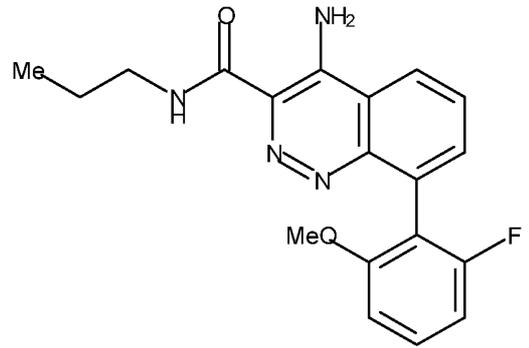
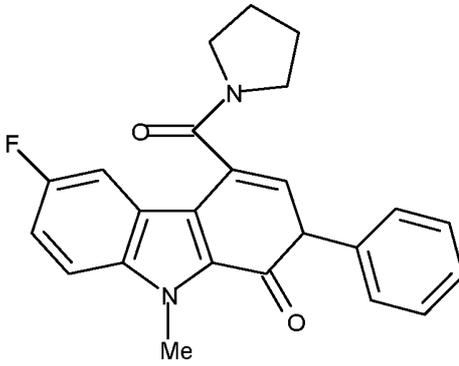
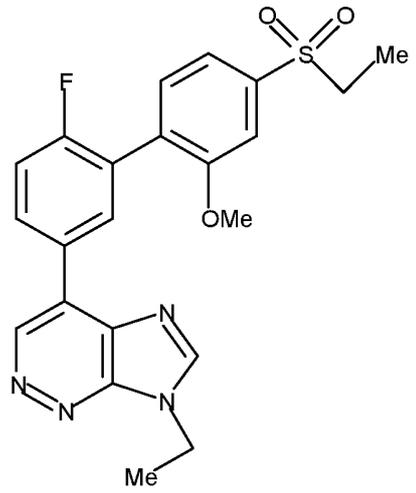
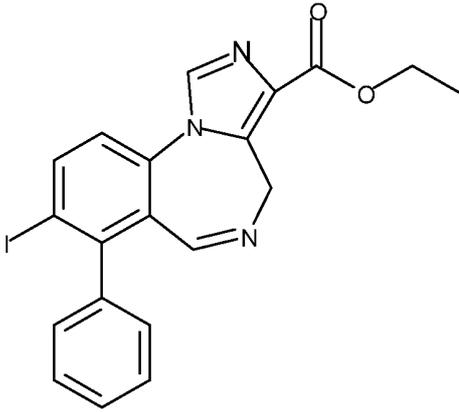
причем R^7 представляет собой: незамещенный C_1 - C_6 -алкил, незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, незамещенный C_1 - C_6 -спирт, R^8 представляет собой: $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил, или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, R^9 представляет собой: незамещенный C_6 -гетероарил, или галоген, или R^9 представляет собой незамещенный 6-членный гетероарил в формуле (4a'') или галоген в формуле (5b''), R^{10} представляет собой C_1 - C_3 -алкил или водород, R^{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, или гетероарил, R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный арил, или гетероарил, R^{12} представляет собой I, Cl, Br или F, или R^5 представляет собой C_2 -алкинил или I. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение

представляет собой модулятор рецепторов GABA_A $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ или $\alpha 5$. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой положительный аллостерический модулятор рецепторов GABA_A $\alpha 2$ или $\alpha 3$. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует человек. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует собака. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет 0-17 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления возраст субъекта составляет 18-130 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления терапевтически эффективное количество соединения присутствует в фармацевтической композиции, которая содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель, или носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления мутация в натриевом канале включает мутацию гена субъединицы 1 потенциал-управляемого натриевого канала (SCN1A).

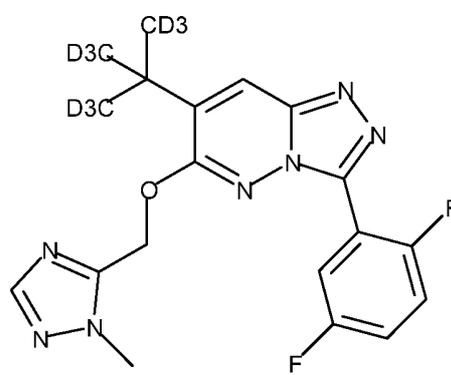
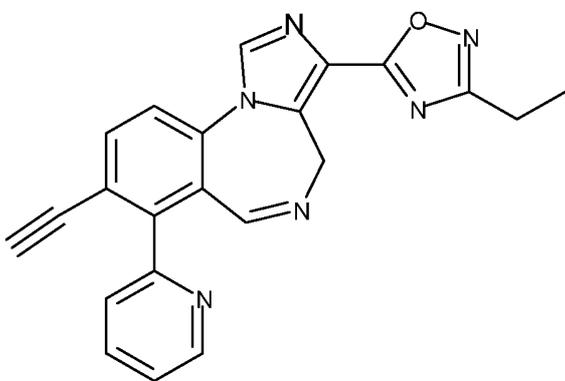
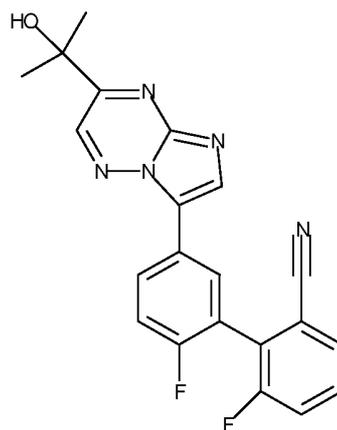
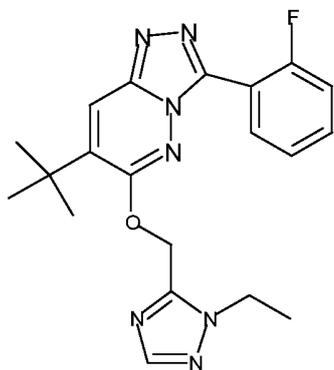
[0005] Кроме того, в настоящем документе раскрыты способы лечения синдром Драве у субъекта, включающие введение субъекту некоторого количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из группы, состоящей из:

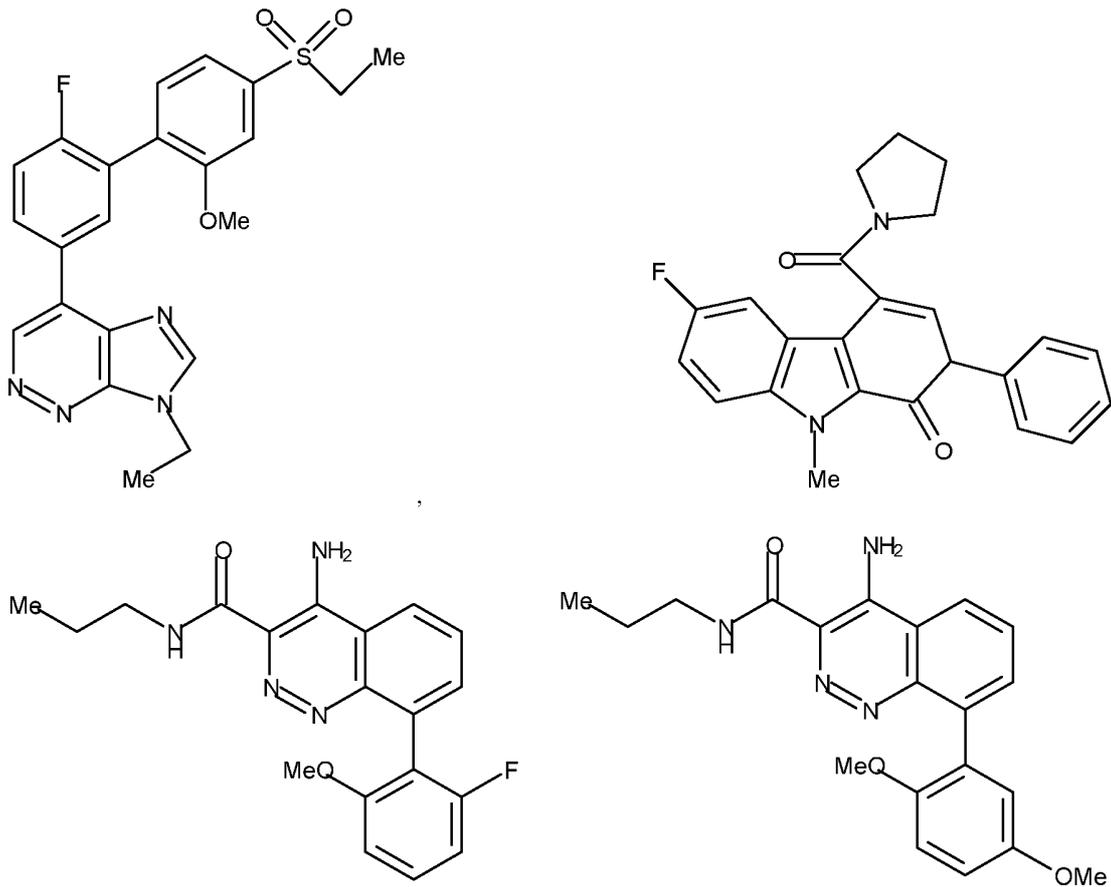




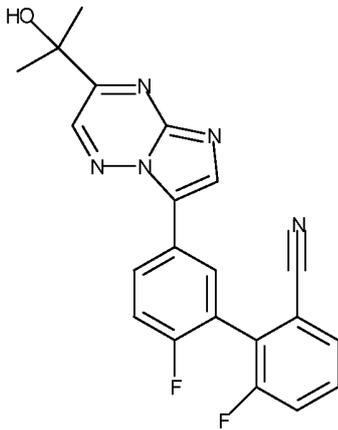


его соли и полимерной модификации, для лечения синдрома Драве у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет собой:



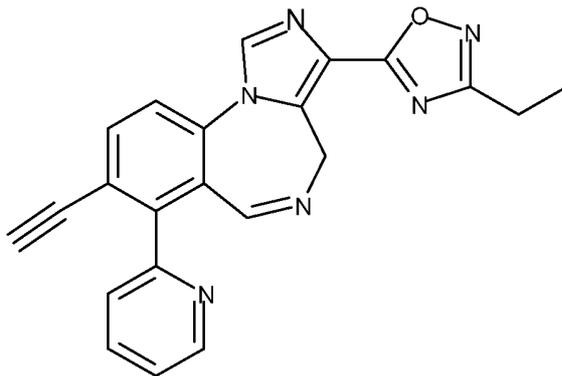


его соль или полиморфную модификацию. Согласно некоторым вариантам осуществления количество является эффективным для лечения синдрома Драве при введении в дозе, составляющей от около 0,003 мг/кг в сутки до около 10 мг/кг (например, от около 0,003 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 95 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 90 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 85 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 80 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 75 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 70 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 65 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 55 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 45 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 40 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 35 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 30 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 9 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 8 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 7 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 6 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 2 мг/кг, или от около 0,003 мг/кг до около 1 мг/кг) в сутки массы тела субъекта при введении субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует человек. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует собака. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель, или носитель. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель, причем носитель представляет собой метилцеллюлоза. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение представляет



собой, его полиморфную модификацию или соль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит соль соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой фосфатную соль. Согласно некоторым вариантам осуществления соль представляет собой сульфатную соль. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция содержит полиморфную модификацию соединения. Согласно некоторым вариантам осуществления полиморфная модификация имеет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД), в которой положения характеристических пиков соответствуют по меньшей мере трем из значений, выбранных из группы, которую составляют: около 6,4, 7,5, 10,2, 12,7, 13,3, 14,5, 16,0, 17,1, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,7, 20,3, 20,9, 21,5, 22,6, 23,7, 26,2, 26,7, 26,9, 27,5, 28,4, 30,2 и $32,1 \pm 0,2^\circ$ (20), при измерении с применением следующих условий: (а) рентгеновское излучение $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$; (б) рентгеновская трубка с напряжением 40 кВ и силой тока 40 мА; (с) диапазон сканирования от около 3° до около 40° ; (д) скорость вращения образца около 15 об/мин; и (е) скорость сканирования $10^\circ/\text{мин}$. Согласно некоторым вариантам осуществления введение включает пероральное введение. Согласно некоторым вариантам осуществления введение осуществляется по меньшей мере один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления введение количества, которое является эффективным для лечения синдрома Драве, не вызывает сонливости или вялости у субъекта.

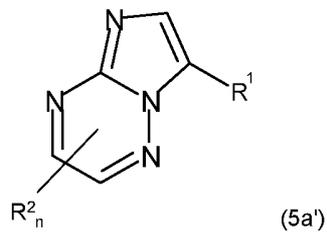
[0006] Кроме того, в настоящем документе раскрыты способы лечения эпилептического состояния у субъекта, включающие введение субъекту некоторого количества соединения



формулы: , или его фармацевтически приемлемой соли или полиморфной модификации для лечения эпилептического состояния у субъекта, причем количество представляет собой дозу, составляющую от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг (т. е. от около 0,003 мг/кг до около 100 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 95 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 90 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 85 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 80 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до

около 75 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 70 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 65 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 60 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 55 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 50 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 45 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 40 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 35 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 30 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 25 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 20 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 15 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 9 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 8 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 7 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 6 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 5 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 4 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 3 мг/кг, от около 0,003 мг/кг до около 2 мг/кг, или от около 0,003 мг/кг до около 1 мг/кг). Согласно некоторым вариантам осуществления введение уменьшает количество судорожных припадков до количества, которое составляет по меньшей мере 20% менее чем количество судорожных припадков, которые происходят в случае введения эквивалентной дозы клобазама. Согласно некоторым вариантам осуществления количество представляет собой дозу, составляющую от около 0,08 мг/кг до около 2,5 мг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение присутствует в составе устойчивой при хранении композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение присутствует в составе не вызывающей сонливости композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления не вызывающая сонливость композиция содержит кофеин. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, его фармацевтически приемлемая соль или полиморфная модификация представляет собой его фосфатную соль или полиморфную модификацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, его фармацевтически приемлемая соль или полиморфная модификация представляет собой его сульфатную соль или полиморфную модификацию.

[0007] В настоящем документе раскрыт способ лечения эпилептического состояния у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, которая содержит соединение общей



формулы (5a') или его соль или полиморфную модификацию

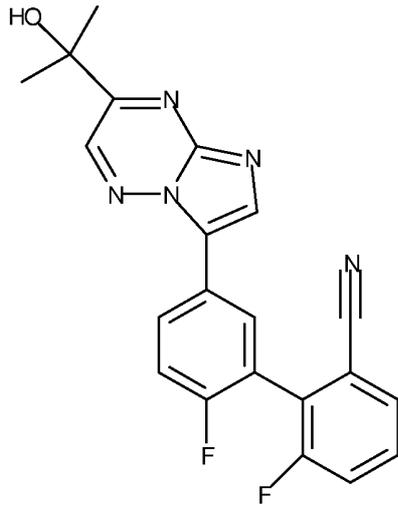
причем

R^1 представляет собой незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN, замещенный или незамещенный бифенил, или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный арил, или 5- или 6-членный гетероарил, и

n для R^2_n составляет 1 или 2, причем каждый R^2 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил, галоген или $-O-CH_2-R_4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероарил,

причем введение осуществляется в эффективном количестве для лечения эпилептического состояния у субъекта, и при этом количество представляет собой дозу соединения, или его соли или полиморфной модификации, составляющую от около 0,003 мг до около 1 мг на кг массы тела субъекта в сутки.

В настоящем документе раскрыт способ лечения эпилептического состояния у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, которая содержит соединение, имеющее



структуру CC(C)(C)C1=NC2=CN=C(C=C2N1)c3ccc(F)c(c3)c4cc(C#N)ccc4F, или его соль или полиморфную модификацию, причем введение осуществляется в эффективном количестве для лечения эпилептического состояния у субъекта, и при этом количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую от около 0,0003 мг до около 1 мг на кг массы тела субъекта в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет собой общую эпилепсию или генетическую эпилепсию. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет собой синдром Драве. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет собой фокальный судорожный припадок. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние выбрано из группы, которую составляют: доброкачественная центрально-височная детская эпилепсия, доброкачественная затылочная детская эпилепсия (ВОЕС), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), первичная эпилепсия чтения, детская абсансная эпилепсия (CEA), юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия (JME), симптоматические локализационно-обусловленные эпилепсии, височная эпилепсия (TLE), лобная эпилепсия, энцефалит Расмуссена, церебральный паралич, церебральная гипоксия, синдром Дауна, гипоксически-ишемическая энцефалопатия (HIE), синдром Веста, синдром Драве, фокальные судорожные припадки, прогрессирующие миоклонические эпилепсии, фокальные судорожные припадки и синдром Леннокса-Гасто (LGS). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, его соль или полиморфная модификация представляет собой его фосфатную соль или полиморфную модификацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, или его соль или полиморфная модификация представляет собой его сульфатную соль или полиморфную модификацию. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, или его соль или полиморфная модификация представляет собой фосфатную полиморфную модификацию, и при этом фосфатная полиморфная модификация проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД), в которой положения характеристических пиков соответствуют по меньшей мере трем из значений, выбранных из группы, которую составляют: около 6,4, 7,5, 10,2, 12,7, 13,3, 14,5, 16,0, 17,1, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,7, 20,3, 20,9, 21,5, 22,6, 23,7, 26,2, 26,7, 26,9, 27,5, 28,4, 30,2 и $32,1 \pm 0,2^\circ$ (2θ), при измерении с применением следующих условий: (a) рентгеновское излучение $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$; (b) рентгеновская трубка с напряжением 40 кВ и силой тока 40 мА; (c) диапазон сканирования от около 3° до около 40° ; (d) скорость вращения образца около 15 об/мин; и (e) скорость

сканирования 10°/мин. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция предназначена для перорального или трансдермального введения. Согласно некоторым вариантам осуществления количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,3 мг на кг массы тела субъекта в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,1 мг на кг массы тела субъекта в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,03 мг на кг массы тела субъекта в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет собой синдром Драве. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет собой фокальный судорожный припадок. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, его соль или полиморфная модификация не представляет собой его фосфатную соль или полиморфную модификацию и не представляет собой его сульфатную соль или полиморфную модификацию. Согласно определенным вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует человек. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение присутствует в составе не вызывающей сонливости композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления не вызывающая сонливость композиция содержит кофеин. Согласно некоторым вариантам осуществления в качестве субъекта присутствует человек.

Краткое описание фигур

[0008] Новые признаки примерных вариантов осуществления конкретно представлены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание признаков и преимуществ будет достигнуто посредством рассмотрения следующего подробного описания, в котором представлены иллюстративные варианты осуществления, в которых использованы принципы примерных вариантов осуществления, а также при обращении к следующим сопровождающим фигурам.

[0009] На фиг. 1 представлена начальная температура тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) получивших предварительное лечение самок мышей до возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков. Средняя температура тела самок мышей находилась в диапазоне от около 34,5°C до около 35,5°C до возникновения вызванного высокой температурой судорожного припадка.

[0010] На фиг. 2 представлена начальная температура тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) получивших предварительное лечение самцов мышей до возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков. Средняя температура тела самцов мышей находилась в диапазоне от около 34,5°C до около 35,5°C до возникновения вызванного высокой температурой судорожного припадка.

[0011] На фиг. 3 представлена средняя начальная температура тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) всех получивших предварительное лечение мышей до возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков. Средняя температура тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) мышей находилась в диапазоне от около 34,5°C до около 35,3°C до возникновения вызванного высокой температурой судорожного припадка.

[0012] На фиг. 4 представлена конечная температура тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) самок мышей в исследовании судорожных припадков. Конечная температура тела

увеличивалась до приблизительно 42°C (находясь в диапазоне от около $40,5^{\circ}\text{C}$ до около $42,5^{\circ}\text{C}$), что было достаточным для возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков на мышинной модели при отсутствии лечения с применением клобазама или модулятора рецепторов GABA_A.

[0013] На фиг. 5 представлена конечная температура тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) самцов мышей в исследовании судорожных припадков. Конечная температура тела увеличивалась до приблизительно 42°C (находясь в диапазоне от около $40,5^{\circ}\text{C}$ до около $42,5^{\circ}\text{C}$), что было достаточным для возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков на мышинной модели при отсутствии противоэпилептического лечения.

[0014] На фиг. 6 представлена средняя конечная температура тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) всех мышей в исследовании судорожных припадков. Конечная температура тела увеличивалась до приблизительно 42°C (находясь в диапазоне от около $40,5^{\circ}\text{C}$ до около $42,5^{\circ}\text{C}$), что было достаточным для возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков на мышинной модели при отсутствии противоэпилептического лечения. Введение разбавителя приводило к минимальной общей температуре тела мышей.

[0015] На фиг. 7 представлено полное изменение температуры тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) самок мышей в течение исследования судорожных припадков. Увеличение температуры тела самок мышей составляло от 5°C до 8°C для возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков на мышинной модели.

[0016] На фиг. 8 представлено полное изменение температуры тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) самцов мышей в течение исследования судорожных припадков. Увеличение температуры тела самцов мышей составляло от 5°C до 8°C для возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков на мышинной модели.

[0017] На фиг. 9 представлено среднее полное изменение температуры тела (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) всех мышей в течение исследования судорожных припадков. Увеличение температуры тела мышей составляло от 5°C до 8°C для возникновения вызванных высокой температурой судорожных припадков на мышинной модели. У контрольных мышей, которым вводили разбавитель, полное увеличение температуры составляло 5°C и было меньше, чем в случае мышей, которые получали иное лечение.

[0018] На фиг. 10 представлено изменение температуры тела в минуту (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) самок мышей в течение исследования судорожных припадков. Изменение температуры тела в минуту для самок мышей находилось в диапазоне от около $0,4^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до около $0,6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

[0019] На фиг. 11 представлено изменение температуры тела в минуту (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) самцов мышей в течение исследования судорожных припадков. Изменение температуры тела в минуту для самцов мышей находилось в диапазоне от около $0,4^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до около $0,6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$.

[0020] На фиг. 12 представлено среднее изменение температуры тела в минуту (среднее значение (\pm стандартная ошибка среднего значения)) всех мышей в течение исследования судорожных припадков. Изменение температуры тела в минуту для мышей находилось в диапазоне от около $0,4^{\circ}\text{C}/\text{мин}$ до около $0,6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Мыши, которым вводили разбавитель, проявляли наиболее высокую скорость увеличения температура в минуту (около $0,6^{\circ}\text{C}/\text{мин}$), в то время как мыши, которым вводили $100 \text{ мг}/\text{кг}$ примерного

модулятора рецепторов GABA_A, представлявшего собой соединение 2, проявляли минимальную скорость увеличения температуры в минуту (около 0,4°C/мин).

[0021] На фиг. 13 представлен краткий обзор по эффективности каждого лечения в исследовании судорожных припадков. Каждый из примерных модуляторов рецепторов GABA_A, представляющих собой соединение 1 и соединение 2, оказался эффективным в предотвращении вызванных высокой температурой судорожных припадков на мышинной модели. Введение модулятора рецепторов GABA_A, представляющего собой соединение 2, предотвращало судорожные припадки дозозависимым образом.

[0022] На фиг. 14 представлены примерные модуляторы рецепторов GABA_A, которые являются эффективными для лечения эпилептического состояния.

Подробное описание настоящего изобретения

[0023] Определения

[0024] Термин «рецептор GABA» может быть использован в своем значении, известном в области биохимии; он может означать рецепторы ингибиторного нейромедиатора, представляющего собой гамма-аминомасляную кислоту (GABA). Рецепторы GABA_A (ионотропные рецепторы) представляют собой управляемые лигандами ионные каналы, и рецепторы GABA_B, также известные как метаботропные рецепторы, представляют собой связанные с белком G рецепторы. Рецепторы GABA_A представляют собой наиболее распространенные и наиболее важные ингибиторные рецепторы в рамках центральной нервной системы. Рецепторы GABA_A содержат пять субъединиц, которые сгруппированы в восьми классах: α 1-6, β 1-3, γ 1-3, δ , ϵ , π , θ и ρ 1-3. В большинстве рецепторов GABA_A содержатся две субъединицы α , две субъединицы β и одну субъединицу γ . Такие соединения, как бензодиазепины, могут образовывать связи с центрами, не представляющими собой эндогенный лиганд GABA. Например, бензодиазепин может образовывать связи со связующим центром, расположенным между субъединицами α и β . Соединение, описанное в настоящем документе, представляет собой аллостерический модулятор рецептора GABA_A. Субъединицы различных типов придают различные свойства рецептору GABA_A. При этом субъединица α 1, помимо других функций, несет ответственность за седативный эффект бензодиазепинов, субъединица α 2 вносит вклад, помимо прочего, в анксиолитическую функцию рецепторов, и субъединица α 3 придает, помимо прочих свойств, мышечнорасслабляющие свойства рецептора GABA_A.

[0025] Термин «аллостерический модулятор» может быть использован в своем значении, известном в области биохимии и фармакологии; он может означать вещество, которое косвенно модулирует эффекты агониста у рецептора. Положительный аллостерический модулятор может вызывать усиление эффекта агониста, не обладая самостоятельным эффектом при отсутствии агониста. Аллостерический модулятор может образовывать (аллостерические) связи с центрами, не представляющими собой центр связи агониста.

[0026] Термин «субъект», «пациент» или «особь» при использовании в настоящем документе может распространяться на млекопитающих и других животных, которые не являются млекопитающими. В качестве млекопитающего может присутствовать любой представитель класса млекопитающих, в том числе, но без ограничения, человек, приматы, не представляющие собой человека, такие как шимпанзе, другие человекообразные обезьяны или обезьяны других видов; сельскохозяйственные животные, такие как крупный рогатый скот, лошадь, овца, коза, свинья; домашние животные, такие как кролик, собака (или животное семейства собачьих) и кошка (или животное семейства кошачьих); лабораторные животные, в том числе грызуны, например, крыса, мышь и морская свинка, а также другие млекопитающие. В качестве животных, не представляющих собой млекопитающих, могут присутствовать птицы, рыбы и другие

животные. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может представлять собой млекопитающее. Согласно некоторым вариантам осуществления субъект может представлять собой человека. В некоторых случаях человек может быть взрослым. В некоторых случаях человек может быть ребенком. В некоторых случаях человек может быть в возрасте 0-17 лет. В некоторых случаях человек может быть в возрасте 8-130 лет. В некоторых случаях может присутствовать субъект мужского пола. В некоторых случаях может присутствовать субъект женского пола. В некоторых случаях субъект может иметь диагностированное или подозреваемое состояние или заболевание. В некоторых случаях заболевание или нарушение или эпилептическое состояние. В качестве субъекта может присутствовать пациент. Субъект может представлять собой особь. В некоторых случаях термины «субъект», «пациент» или «особь» могут быть использованы взаимозаменяемым образом.

[0027] Термины «лечить», «лечение», «улучшать состояние», «улучшение состояния» и другие грамматические эквиваленты, которые используются в настоящем документе, могут означать ослабление или смягчение симптомов заболевания или состояния, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, излечение заболевания или состояния, вызывание регрессии заболевания или состояния, устранение нарушения, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния.

[0028] Термин «алкил» может означать насыщенный линейный или разветвленный углеводород, содержащий, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более атомов углерода, причем одна связь между атомами углерода может быть ненасыщенной, и вместо одного фрагмента CH_2 может присутствовать атом кислорода (простоефирный мостик). Неограничительные примеры для C_1 - C_4 -алкильной группы представляют собой метил, этил, пропил, проп-2-енил, н-бутил, 2-метилпропил, трет-бутил, бут-3-енил, проп-2-инил и бут-3-инил. Если определенно не указано иное условие в описании настоящего изобретения, алкильная группа может быть необязательно замещенной.

[0029] Термин «алкинил» может означать необязательно замещенный содержащий линейную цепь или необязательно замещенный содержащий разветвленную цепь углеводородный монорадикал, содержащий одну или более тройных связей между атомов углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинильная группа может содержать от двух до около десяти атомов углерода, предпочтительнее от двух до около шести атомов углерода. Примеры могут представлять собой, но не ограничиваются этим, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и подобные радикалы. При упоминании в настоящем документе численный диапазон, такой как « C_2 - C_6 -алкинил» может означать, что алкинильная группа может состоять их 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также может распространяться на применение термина «алкинил», где не может быть обозначен ни один численный диапазон. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил может представлять собой C_1 - C_{10} -алкинил, C_1 - C_9 -алкинил, C_1 - C_8 -алкинил, C_1 - C_7 -алкинил, C_1 - C_6 -алкинил, C_1 - C_5 -алкинил, C_1 - C_4 -алкинил, C_1 - C_3 -алкинил, C_2 - C_{10} -алкинил, C_2 - C_9 -алкинил, C_2 - C_8 -алкинил, C_2 - C_7 -алкинил, C_2 - C_6 -алкинил, C_2 - C_5 -алкинил, C_2 - C_4 -алкинил, C_2 - C_3 -алкинил или C_2 -алкинил. Если определенно не указано иное условие в описании настоящего изобретения, алкинильная группа может быть необязательно замещенной и содержать, например, оксо, галоген, amino, нитрил, нитро, гидроксил, галогеналкил, алкокси, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил и т. д. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил может быть необязательно замещенным и содержать, например, оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OMe}$, $-\text{NH}_2$ или $-\text{NO}_2$. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил может быть необязательно замещенным и содержать оксо, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$

или -ОМе. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил может быть необязательно замещенным и содержать галоген.

[0030] Термин «арил» может означать циклический ароматический углеводород C_5 - C_{10} . Примерные арилы могут представлять собой, без ограничения этим, фенил, нафтил и гетероарил. Термин «гетероарил» может означать арильные соединения, в которых по меньшей мере один атом углерода замещен атомом кислорода, азота или серы. Примерные гетероарилы могут представлять собой, без ограничения этим, пиррол, тиофен, фуран, имидазол, пиразол, тиазол, оксазол, пиридин, пиримидин, тиазин, хинолин, бензофуран и индол. Арил или гетероарил может быть необязательно замещенным. Ароматический углеводород может быть нейтральным или заряженным. Арильные или гетероарильные группы, которые упоминаются в настоящем документе, могут необязательно содержать одну или более дополнительных групп-заместителей.

[0031] Термин «циклоалкил» может означать устойчивое, частично или полностью насыщенное, моноциклическое или полициклическое карбоциклическое кольцо, которое может представлять собой конденсированные (в случае конденсации с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил может быть связан через атом неароматического кольца), мостиковые или спирокольцевые системы. Примерные циклоалкилы могут представлять собой, но не ограничиваются этим, циклоалкилы, содержащие от трех до пятнадцати атомов углерода (C_3 - C_{15} -циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода (C_3 - C_6 -циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода (C_3 - C_5 -циклоалкил), от трех до шести атомов углерода (C_3 - C_6 -циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода (C_3 - C_5 -циклоалкил), или три или четыре атома углерода (C_3 - C_4 -циклоалкил). Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил может представлять собой 3-6-членный циклоалкил. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил может представлять собой 5- или 6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы могут представлять собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы могут представлять собой, например, адамантан, норборнил, декалин, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан, а также 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан. Частично насыщенные циклоалкилы могут представлять собой, например, циклопентенил, циклогексанил, циклогептенил и циклооктенил. Если определено не указано иное условие в описании настоящего изобретения, циклоалкил может быть необязательно замещенным и, например, содержать в качестве заместителей оксо, галоген, амино, нитрил, нитро, гидроксил, алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, алкокси, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил и т. д. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил может быть необязательно замещенным и содержать оксо, галоген, метил, этил, -CN, -CF₃, -OH, -ОМе, -NH₂ или -NO₂. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил может быть необязательно замещенным и, например, содержать в качестве заместителей оксо, галоген, метил, этил, -CN, -CF₃, -OH или -ОМе. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил необязательно содержит в качестве заместителя галоген.

[0032] Термин «гало» или «галоген» может означать бром (Br), хлор (Cl), фтор (F) или йод (I). Согласно некоторым вариантам осуществления галоген может представлять собой Br, F или Cl. Согласно некоторым вариантам осуществления галоген может представлять собой F.

[0033] Термин «около» может означать нахождение в пределах приемлемого диапазона ошибок конкретного значения по определению обычного специалиста в данной области техники, что будет зависеть частично от способа, посредством которого данное значение измерено или определено, т. е. от ограничений

измерительной системы. Например, в технической практике термин «около» может означать нахождение в пределах одного или более чем одного стандартного отклонения. В качестве альтернативы, термин «около» может означать нахождение в пределах диапазона, составляющего вплоть до 20%, вплоть до 10%, вплоть до 5% или вплоть до 1% от данного значения. В качестве альтернативы, в частности, в отношении биологических систем или процессов этот термин может означать нахождение в пределах диапазона, составляющего десятикратное, пятикратное или двукратное соответствующее значение. Когда конкретные значения представлены в описании и формуле настоящего изобретения, если не указано иное условие, следует принимать термин «около» как означающий нахождение в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретного значения.

[0034] Состояния

[0035] В настоящем документе раскрыты соединения для лечения эпилептических состояний. Соединения (например, модуляторы рецепторов GABA_A), которые описаны в настоящем документе, могут быть использованы, чтобы по меньшей мере частично смягчать эпилептическое состояние. Например, введение модулятора рецепторов GABA_A может эффективно предотвращать возникновение судорожных припадков, связанных с эпилептическим состоянием. Термин «эпилептическое состояние», который используется в настоящем документе, может означать состояние, связанное с судорожным припадком. Согласно некоторым вариантам осуществления лечение включает ослабление или предотвращение возникновения судорожных припадков, связанных с эпилептическим состоянием. Согласно некоторым вариантам осуществления судорожный припадок сопровождается конвульсиями. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние с судорожными припадками также сопровождается конвульсиями. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние с судорожными припадками может не сопровождаться конвульсиями.

[0036] Судорожные припадки часто связаны с рядом заболеваний или состояний. Например, с судорожными припадками могут быть связаны синдром Ангельмана, артериовенозная мальформация, абсцесс головного мозга, опухоль головного мозга, кавернома, церебральный паралич, синдром Дауна, эклампсия, эпилепсия, энцефалит, синдром хрупкой X-хромосомы, менингит, рассеянный склероз, системная красная волчанка и туберозный склероз. Кроме того, судорожные припадки могут быть связаны с неблагоприятными эффектами, которые вызывают определенные лекарственные средства, в том числе аминофиллин, бупивакаин, бупропион, бутирофеноны, используемый в чрезмерно высокой дозе кофеин, хлорамбуцил, циклоспорин, клозапин, кортикостероиды, дифенгидрамин, энфлуран, эстрогены, фентанил, инсулин, лидокаин, мапротинин, меперидин, оланзапин, пентазоцин, фенотиазины, преднизон, прокаин, пропופол, пропоксифен, кветиапин, рисперидон, севофлуран, теофиллин, трамадол, трициклические антидепрессанты, венлафаксин, изониазид, метронидазол, налидиксовая кислота, пенициллин, фторхинолоны и карбапенемы.

[0037] В некоторых случаях эпилептическое состояние представляет собой эпилепсию. Эпилепсия представляет собой распространенное хроническое неврологическое расстройство, которое характеризуют повторяющиеся неспровоцированные судорожные припадки. Указанные судорожные припадки представляют собой транзиторные признаки и/или симптомы, возникающие вследствие аномальной, избыточной или синхронной активности головного мозга. Существуют многочисленные разнообразные эпилептические состояния, причем в каждом из них присутствуют в собственном уникальном сочетании тип судорожного припадков, типичный возраст возникновения, данные электроэнцефалограммы, лечение и прогнозирование. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет

собой общую эпилепсию. Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет собой генетическую эпилепсию.

[0038] Другие примерные эпилептические состояния представляют собой состояния, в которых могут возникать судорожные припадки, например, такие как доброкачественная центрально-височная детская эпилепсия, доброкачественная затылочная детская эпилепсия (БОЕС), аутосомно-доминантная ночная лобная эпилепсия (ADNFLE), первичная эпилепсия чтения, детская абсансная эпилепсия (СЕА), юношеская абсансная эпилепсия, юношеская миоклоническая эпилепсия (JME), симптоматические локализационно-обусловленные эпилепсии, височная эпилепсия (TLE), лобная эпилепсия, энцефалит Расмуссена, церебральный паралич, церебральная гипоксия, синдром Дауна, гипоксически-ишемическая энцефалопатия (HIE), синдром Веста, синдром Драве, прогрессирующие миоклонические эпилепсии и синдром Леннокса-Гасто (LGS). Генетические, врожденные и возникающие в процессе развития состояния часто связаны с эпилепсией у пациентов младшего возраста. Опухоли могут становиться причиной таких состояний у пациентов старше 40 лет. Травмы головы и инфекции центральной нервной системы могут вызывать эпилепсию в любом возрасте. В некоторых случаях модулятор рецепторов GABA_A может быть введен для лечения прорывной судорожного припадка. Термин «прорывной судорожный припадок», который описан в настоящем документе, может означать судорожный припадок, который возникает после продолжительного периода времени отсутствия судорожных припадков. В некоторых случаях прорывной судорожный припадок может возникать у субъекта вследствие прекращения приема лекарственных средств. В некоторых случаях прорывной судорожный припадок может возникать вследствие резистентности или устойчивости судорожного припадка к существующим терапевтическим средствам, таким как клобазам. Соответственно, модулятор рецепторов GABA_A, который описан в настоящем документе, может быть использован в качестве заместительного первоочередного терапевтического средства для лечения прорывных судорожных припадков.

[0039] Согласно некоторым вариантам осуществления эпилептическое состояние представляет собой фокальный судорожный припадок. Фокальный судорожный припадок может представлять собой простой фокальный судорожный припадок (предвестник эпилептического припадка). Простой фокальный судорожный припадок с двигательными симптомами может воздействовать на мышечную активность, вызывая толчкообразные движения ноги, лица, руки или другой части тела. Простой фокальный судорожный припадок может вызывать органолептические симптомы, воздействуя на органы чувств и создавая, в том числе, проблемы слуха, галлюцинации, обонятельные или другие нарушения. Простой фокальный судорожный припадок с автономными симптомами может воздействовать на часть головного мозга, которая несет ответственность за произвольные функции. Указанные судорожные припадки могут вызывать изменения артериального давления, сердечного ритма или функционирования кишечника или мочевого пузыря. Некоторые простые фокальные судорожные припадки могут воздействовать на части головного мозга, которые иницируют эмоции или воспоминания о предшествующем опыте, вызывая ощущения страха или тревоги, или воображаемые ощущения о том, что было испытано ранее. Фокальный судорожный припадок может представлять собой сложный фокальный судорожный припадок. В некоторых случаях сложным фокальным судорожным припадкам предшествует простой фокальный судорожный припадок. В некоторых случаях субъекты, испытывающие сложный фокальный судорожный припадок, могут безучастно смотреть в пространство или осуществлять автоматические движения (нецеленаправленные повторяющиеся движения, такие как чмоканье губами, моргание, кряхтение, глотание или выкрикивание).

[0040] В некоторых случаях заболевание или состояние, подлежащее лечению с применением модулятора рецепторов GABA_A согласно описанию в настоящем документе, представляет собой эпилепсию, связанную с мутацией в натриевом канале у субъекта. Такое заболевание или состояние, подлежащее лечению с применением модулятора рецепторов GABA_A согласно описанию в настоящем документе, представляет собой синдром Драве. Синдром Драве представляет собой редкую генетическую эпилептическую энцефалопатию. В некоторых случаях синдром Драве связан с мутацией в натриевом канале. Например, синдром Драве может быть связан с мутацией гена субъединицы 1 потенциал-управляемого натриевого канала (SCN1A). В качестве такой мутации гена SCN1A может присутствовать мутация с изменением смысла, бессмысленная мутация, мутация со сдвигом рамки считывания, мутация сайта сплайсинга или делеция внутри рамки считывания. Например, мутации гена SCN1A может представлять собой мутацию D79H, R101Q, R222X, I227S, R377X, R393C, R613X, R712X, R859C, R1596C, R1213X, R1648H, M1780T, A1783V, R1892X или R1912X.

[0041] Синдром Драве может начинаться в детстве и продолжаться в течение всей жизни субъекта. Синдром Драве может проявляться в судорожных припадках различных типов, включая миоклонический судорожный припадок, тонико-клонический судорожный припадок, абсансный судорожный припадок, атипичный абсансный судорожный припадок, атонический судорожный припадок, фокальный судорожный припадок без нарушения сознания или эпилептический непрерывный припадок. Модулятор рецепторов GABA_A, который описан в настоящем документе, может быть введен субъекту, страдающему от синдрома Драве, чтобы по меньшей мере частично ослабить судорожные припадки, связанные с синдромом Драве.

[0042] Как описано в примерах настоящего изобретения, модуляторы рецепторов GABA_A проявляют эффективность в лечении вызванных повышенной температурой судорожных припадков на модели мышей с нокаутированным геном SCN1a^{+/-}. Эта модель мышей с нокаутированным геном SCN1a^{+/-} признана в медицине в качестве модели для разнообразных эпилептических состояний, в том числе для синдрома Драве. Таким образом, предполагается, что класс модуляторов рецепторов GABA_A должен проявлять эффективность в лечении или предотвращении судорожных припадков в разнообразных эпилептических состояниях, которые описаны в настоящем документе.

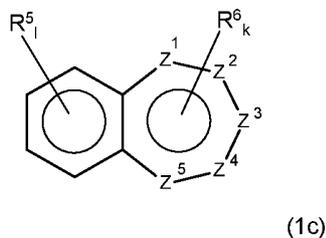
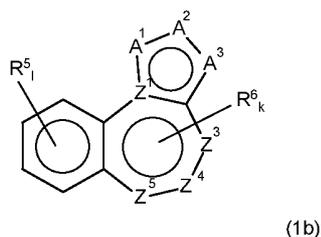
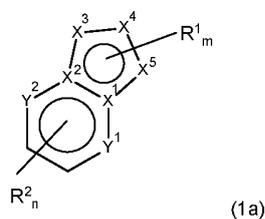
[0043] Соединения

[0044] В настоящем документе раскрыты соединения для лечения эпилептических состояний. В некоторых случаях соединение для лечения эпилептических состояний может представлять собой модулятор рецепторов GABA_A. Согласно определенным вариантам осуществления соединение представляет собой положительный аллостерический модулятор рецепторов GABA_A α2 и/или α3. Модулятор рецепторов GABA_A, который является специфическим для субъединицы α2 или α3 и при этом исключает модуляцию субъединицы α1, может оказаться подходящим для применения в лечении эпилептических состояний, которые описаны в настоящем документе, не вызывая сонливости, связанную с модуляцией субъединицы α1. Соответственно, модулятор рецепторов GABA_A, который описан в настоящем документе, может присутствовать в составе композиции, которая не является седативной и не вызывает сонливости. В некоторых случаях не вызывающая сонливости композиция может содержать и другие компоненты, в том числе стимулирующие средства (например, кофеин), которые могут затем противодействовать любым седативным эффектам, связанным с лечением.

[0045] Модулятор рецепторов GABA_A, а также соответствующие метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, пролекарства, сольваты, гидраты или производные могут

присутствовать в примерных вариантах осуществления и считаются эффективными в лечении эпилептического состояния согласно описанию в настоящем документе.

[0046] Модулятор рецепторов GABA_A, который может быть использован в лечении эпилептических состояний, может представлять собой соединение общей формулы (1a), (1b) или (1c):



причем

- X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ независимо друг от друга представляют собой -C, -N, -S или -O, причем по меньшей мере два атома из X¹, X², X³, X⁴ и X⁵ представляют собой -N,

- Y¹ и Y² независимо друг от друга представляют собой -C или -N,

- m для R^{1m} составляет 1,

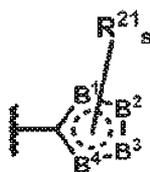
- R¹ представляет собой замещенный или незамещенный C₆-арил или -(C=O)-R³, причем R³ представляет собой замещенный или незамещенный C₆-гетероарил,

- n для R²ⁿ составляет 1 или 2,

- каждый R² независимо от любого другого R² представляет собой замещенный или незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-алкил, замещенный или незамещенный C₁-C₆-спирт, замещенный или незамещенный C₆-гетероарил, галоген, в некоторых случаях -F, или -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C⁴-гетероарил,

- Z¹, Z², Z³, Z⁴ и Z⁵ независимо друг от друга представляют собой -C, -N, -S или -O,

- A¹, A² и A³ независимо друг от друга представляют собой -C, -N, -(C=O)-O-R⁷, или



- причем R^7 представляет собой алкил,
- B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо друг от друга представляют собой -C, -N или -O,
- s для R^{2_1} составляет 1, 2, 3 или 4, и
- каждый R^{2_1} независимо представляет собой водород или C_1 - C_6 -алкил,
- l для R^5_1 составляет 1 или 2,
- каждый R^5 независимо от любого другого R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, в некоторых случаях -Cl,
- k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, в некоторых случаях 1 или 2,
- каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

[0047] Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, имеющее общую формулу (1a), причем X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо друг от друга представляют собой -C, -N, -S или -O, причем по меньшей мере два атома из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой -N, Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой -C или N, m для R^1_m составляет 1, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -арил или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, n для R^2_n составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо от любого другого R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, галоген, в некоторых случаях -F, или $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_4 -гетероарил.

[0048] Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, имеющее общую формулу (1b), причем Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо друг от друга представляют собой -C, -N, -S или -O, A^1 , A^2 и A^3 независимо друг от друга представляют собой -C, -N или $-(C=O)-O-R^7$, причем R^7 представляет собой алкил, l для R^5_l составляет 1 или 2, каждый R^5 независимо от любого другого R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, в некоторых случаях -Cl, k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, в некоторых случаях 1 или 2, каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

[0049] Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, имеющее общую формулу (1c), причем Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо друг от друга представляют собой -C, -N, -S или -O, l для R^5_l составляет 1 или 2, каждый R^5 независимо от любого другого R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, в некоторых случаях -Cl, k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, в некоторых случаях 1 или 2, каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

[0050] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (1a), общую формулу (1b) или общую формулу (1c), причем X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо друг от друга

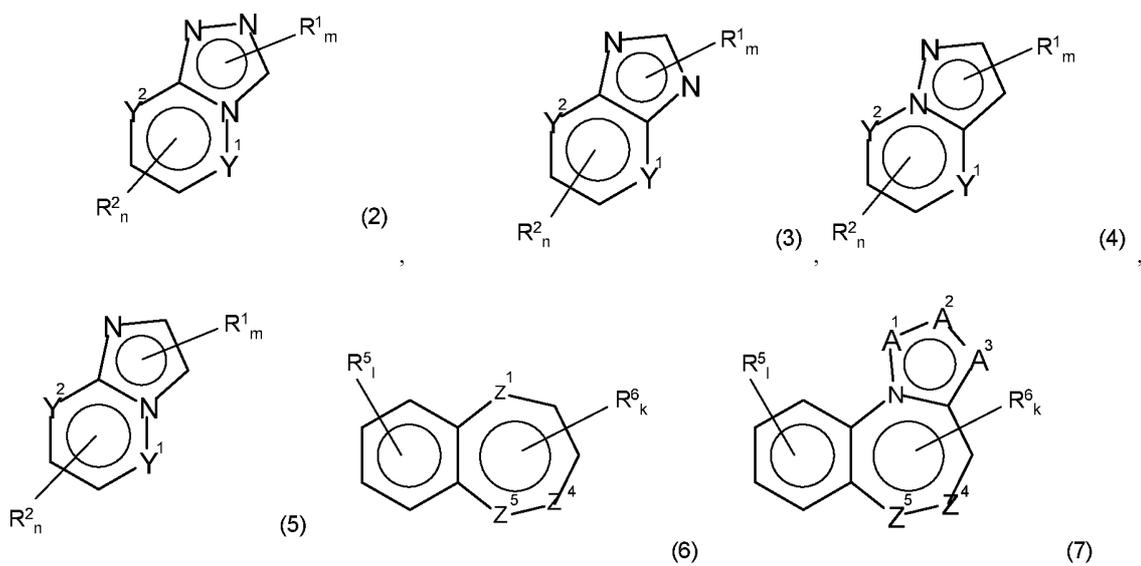
представляют собой -С, -N, причем по меньшей мере два атома из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой -N, Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой -С или -N, m для R^1_m составляет 1, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -арил или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, n для R^2_n составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо от любого другого R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, галоген, в некоторых случаях -F, или $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_4 -гетероарил, Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо друг от друга представляют собой -С, -N или -O, A^1 , A^2 и A^3 , независимо друг от друга представляют собой -С, -N или $-(C=O)-O-R^7$, причем R^7 представляет собой алкил, l для R^5_l составляет 1 или 2, каждый R^5 независимо от любого другого R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, в некоторых случаях -Cl, k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

[0051] Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, имеющее общую формулу (1a), причем X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо друг от друга представляют собой -С или -N, причем по меньшей мере два атома из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой -N, Y^1 и Y^2 независимо друг от друга представляют собой -С или -N, m для R^1_m составляет 1, R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -арил или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, n для R^2_n составляет 1 или 2, каждый R^2 независимо от любого другого R^2 представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, галоген, в некоторых случаях -F, или $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_4 -гетероарил.

[0052] Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, имеющее общую формулу (1b), причем Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо друг от друга представляют собой -С или -N, A^1 , A^2 и A^3 , независимо друг от друга представляют собой -С, -N или $-(C=O)-O-R^7$, причем R^7 представляет собой алкил, l для R^5_l составляет 1 или 2, каждый R^5 независимо от любого другого R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, в некоторых случаях -Cl, k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, в некоторых случаях 1 или 2, каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

[0053] Согласно определенным вариантам осуществления предложено соединение, имеющее общую формулу (1c), причем Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо друг от друга представляют собой -С, -N или -O, l для R^5_l составляет 1 или 2, каждый R^5 независимо от любого другого R^5 представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген, в некоторых случаях -Cl, k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, в некоторых случаях 1 или 2, каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

[0054] Модулятор рецепторов GABA_A, который может быть использован в лечении эпилептических состояний, может представлять собой соединение общей формулы (2), (3), (4), (5), (6) или (7)



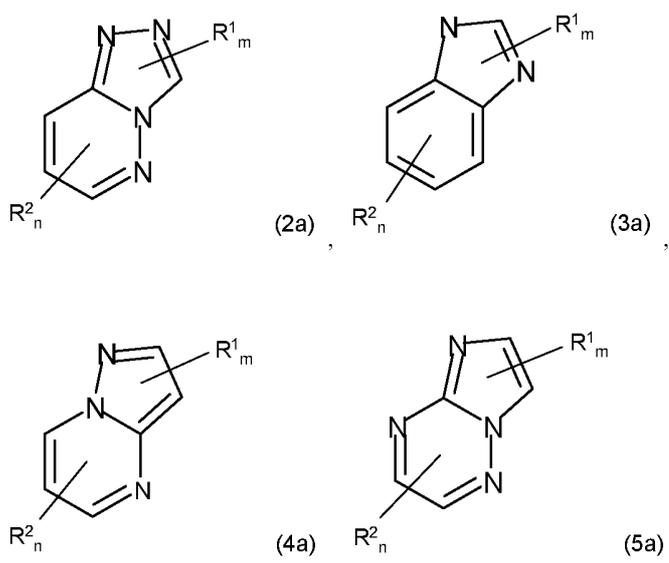
причем $Y^1, Y^2, Z^1, Z^4, Z^5, m$ для R^1_m, R^1, R^3, n для R^2_n, R^2, R^4, l для R^5_l, R^5, k для R^6_k, R^6, A^1, A^2 и A^3 принимают такие значения, которые определены выше.

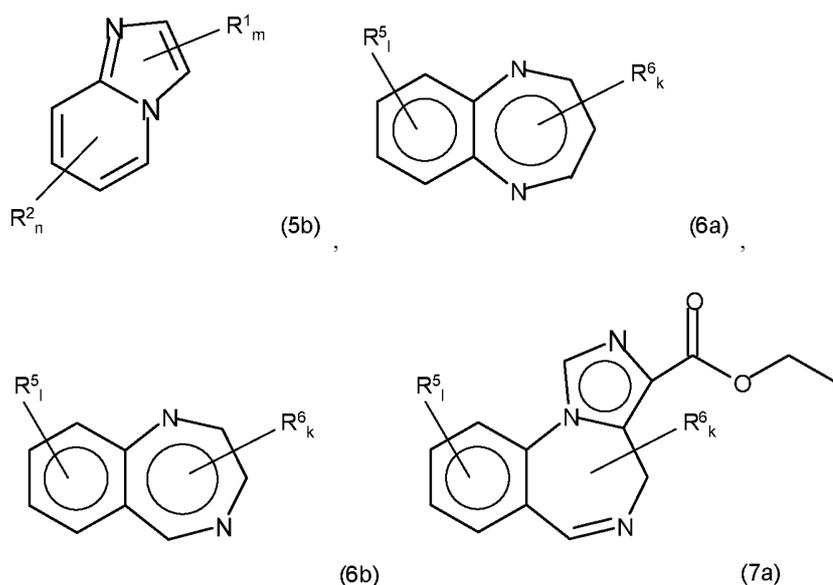
[0055] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2), (3), (4) или (5), причем Y^1, Y^2, m для R^1_m, R^1, R^3, n для R^2_n, R^2 и R^4 принимают такие значения, которые определены выше.

[0056] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (6), причем Z^1, Z^4, Z^5, l для R^5_l, R^5, k для R^6_k и R^6 принимают такие значения, которые определены выше.

[0057] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (7), причем Z^4, Z^5, l для R^5_l, R^5, k для R^6_k, R^6, A^1, A^2 и A^3 принимают такие значения, которые определены выше.

[0058] Модулятор рецепторов GABA_A, который может быть использован в лечении эпилептических состояний может представлять собой соединение общей формулы (2a), (3a), (4a), (5a), (6a), (6b) или (7a)





причем m для R^1_m , R^1 , R^3 , n для R^2_n , R^2 , R^4 , l для R^5_l , k для R^6_k и R^6 принимают такие значения, которые определены выше.

[0059] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a), (3a), (4a), (5a) или (5b), причем m для R^1_m , R^1 , R^3 , n для R^2_n , R^2 и R_4 принимают такие значения, которые определены выше.

[0060] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (6a) или (6b), причем m для R^1_m , l для R^5_l , R^5 , k для R^6_k и R^6 принимают такие значения, которые определены выше.

[0061] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (7a), причем m для R^1_m , l для R^5_l , R^5 , k для R^6_k и R^6 принимают такие значения, которые определены выше.

[0062] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 2a, 3a, 4a, 5a, 5b, 6a, 6b или 7a, причем m для R^1_m составляет 1, и R^1 представляет собой: незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий по меньшей мере один -F в качестве заместителя, незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, или замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, причем в некоторых случаях один фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, в некоторых случаях каждый фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, или -(C=O)- R^3 , причем R^3 представляет собой пиридин, и l для R^5_l составляет 1, и R^5 представляет собой Cl, Br, F или C_2 -алкинил.

[0063] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1a, 2, 3, 4, 5, 2a, 3a, 4a, 5a или 5b, причем m для R^1_m составляет 1, и R^1 представляет собой: незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий по меньшей мере один -F в качестве заместителя, незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, или замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном

фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, причем в некоторых случаях один фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, в некоторых случаях каждый фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, или -(C=O)-R³, причем R³ представляет собой пиридин.

[0064] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1b, 7 или 7a, причем l для R⁵₁ составляет 1, и R⁵ представляет собой Cl, Br, F или C₂-алкинил.

[0065] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1c, 6a или 6b, причем l для R⁵₁ составляет 1, и R⁵ представляет собой Cl, Br, F или C₂-алкинил.

[0066] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 2a, 3a, 4a, 5s, 5b, 6a, 6b или 7a, причем n для R²_n составляет 1 или 2, и в том случае, когда n составляет 2, каждый R² независимо от любого другого R² представляет собой незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, в некоторых случаях C₄-циклоалкил, незамещенный C₁-C₆-алкил, в некоторых случаях трет-бутил или -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₄-гетероарил, причем в некоторых случаях R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный триазол, незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, галоген, в некоторых случаях -F, в том случае, когда n составляет 1, R² представляет собой незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, незамещенный C₆-гетероарил, в некоторых случаях пиридин, и k для R⁶_k составляет 1 или 4, и в том случае, когда k составляет 1, R⁶ представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, причем в том случае, когда k составляет 4, каждый R⁶ независимо от любого другого R⁶ представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C₁-C₃-алкил, кислород или водород.

[0067] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 2a, 3a, 4a, 5a, 5b, 6a, 6b или 7a, причем n для R²_n составляет 1 или 2, и в том случае, когда n составляет 2, каждый R² независимо от любого другого R² представляет собой незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, в некоторых случаях C₄-циклоалкил, незамещенный C₁-C₆-алкил, в некоторых случаях трет-бутил, или -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₄-гетероарил, причем в некоторых случаях R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный триазол, незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, галоген, в некоторых случаях -F, в том случае, когда n составляет 1, R² представляет собой незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, незамещенный C₆-гетероарил, в некоторых случаях пиридин, и k для R⁶_k составляет 1 или 4, и в том случае, когда k составляет 1, R⁶ представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, причем в том случае, когда k составляет 4, каждый R⁶ независимо от любого другого R⁶ представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C₁-C₃-алкил, кислород или водород.

[0068] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1a, 2, 3, 4, 5, 2a, 3a, 4a, 5a или 5b, причем n для R²_n составляет 1 или 2, и в том случае, когда n составляет 2, каждый R² независимо от любого другого R² представляет собой незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, в некоторых случаях C₄-циклоалкил, незамещенный C₁-C₆-алкил, в некоторых случаях трет-бутил, или -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₄-гетероарил, причем в некоторых случаях R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный триазол, незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, галоген, в некоторых случаях -F, в том случае, когда n составляет 1, R² представляет собой незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, незамещенный C₆-гетероарил, в некоторых случаях пиридин.

[0069] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1b, 7, или 7a, причем k для R^6_k составляет 1 или 4, и в том случае, когда k составляет 1, R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, причем в том случае, когда k составляет 4, каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

[0070] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1c, 6, 6a или 6b, причем k для R^6_k составляет 1 или 4, и в том случае, когда k составляет 1, R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, причем в том случае, когда k составляет 4, каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород.

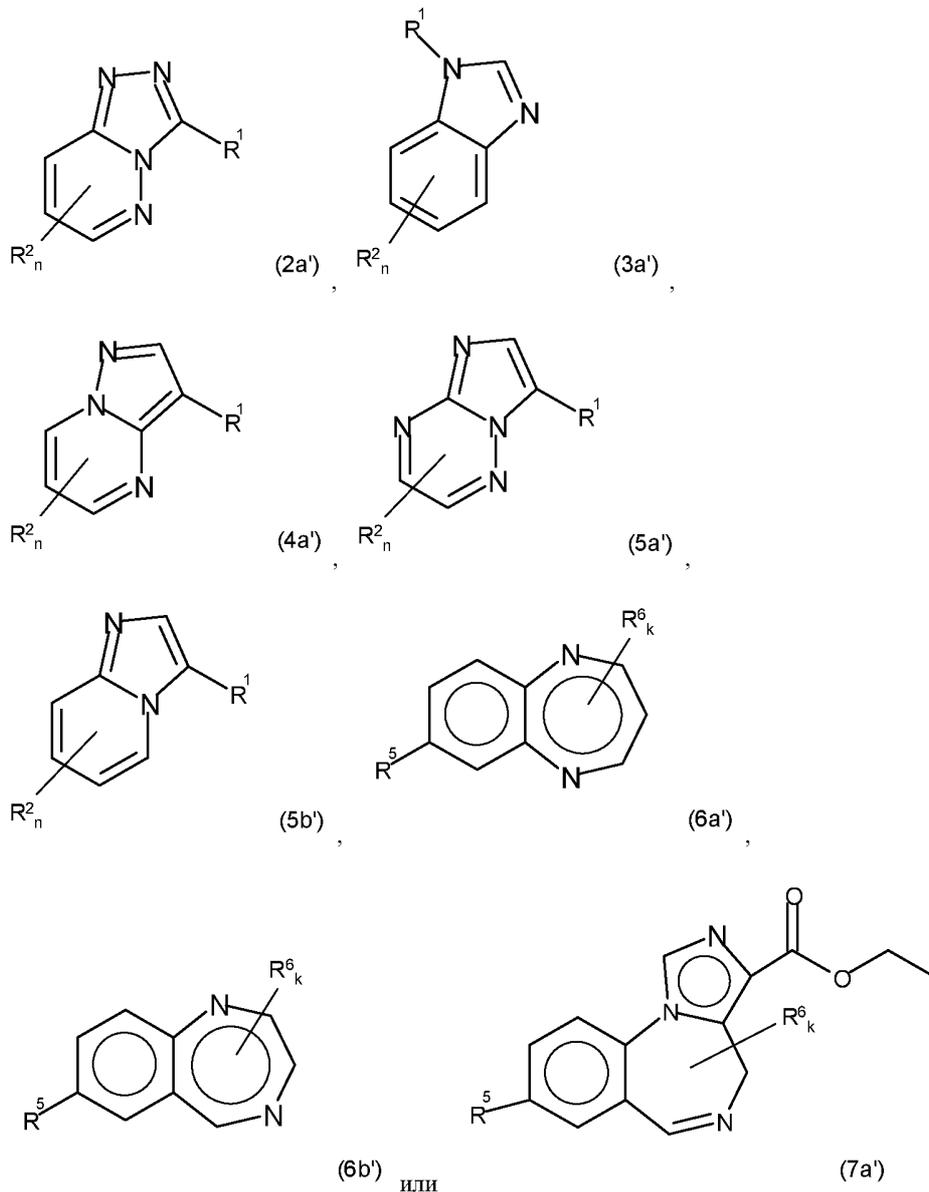
[0071] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1a, 1b, 1c, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 2a, 3a, 4a, 5s, 5b, 6a, 6b или 7a, причем n для R^2_n составляет 2 и один R^2 представляет собой незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, в некоторых случаях C_4 -циклоалкил, или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, в некоторых случаях трет-бутил, и другой R^2 представляет собой $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_4 -гетероарил, в некоторых случаях замещенный или незамещенный триазол, или один R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, и другой R^2 представляет собой галоген, в некоторых случаях $-F$, и k для R^6_k составляет 4, и два R^6 представляют собой кислород, другие R^6 независимо друг от друга представляют собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород.

[0072] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1a, 2, 3, 4, 5, 2a, 3a, 4a, 5a или 5b, причем n для R^2_n составляет 2 и один R^2 представляет собой незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, в некоторых случаях C_4 -циклоалкил, или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, в некоторых случаях трет-бутил, и другой R^2 представляет собой $O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_4 -гетероарил, в некоторых случаях замещенный или незамещенный триазол, или один R^2 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, и другой R^2 представляет собой галоген, в некоторых случаях $-F$.

[0073] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1b, 7, или 7a, причем k для R^6_k составляет 4 и два R^6 представляют собой кислород, другие R^6 независимо друг от друга представляют собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород.

[0074] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу 1c, 6, 6a или 6b, причем k для R^6_k составляет 4 и два R^6 представляют собой кислород, другие R^6 независимо друг от друга представляют собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород.

[0075] Модулятор рецепторов GABA_A, который может быть использован в лечении эпилептических состояний может представлять собой соединение общей формулы (2a'), (3a'), (4a'), (5a'), (5b'), (6a'), (6b') или (7a')



причем R^1 , R^3 , n для R^{2n} , R^2 , R^4 , R^5 , k для R^{6k} и R^6 принимают такие значения, которые определены выше.

[0076] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a'), (3a'), (4a'), (5a') или (5b'), причем R^1 , R^3 , n для R^{2n} , R^2 и R^4 принимают такие значения, которые определены выше.

[0077] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (6a') или (6b'), причем k для R^{6k} и R^6 принимают такие значения, которые определены выше.

[0078] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (7a'), причем k для R^{6k} и R^6 принимают такие значения, которые определены выше.

[0079] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a'), (3a'), (4a'), (5a'), (5b'), (6a'), (6b') или (7a'), причем R^1 представляет собой в случае формулы (2a') замещенный или незамещенный C_6 -арил, в некоторых случаях незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий по меньшей мере один $-F$ в качестве заместителя, в случае формулы (3a'), (5a') или (5b') замещенный или

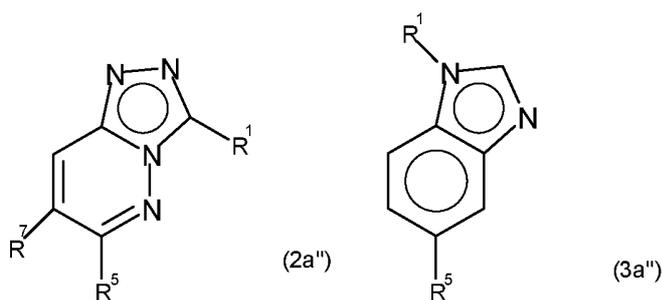
незамещенный бифенил, в некоторых случаях незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, причем в некоторых случаях один фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, в некоторых случаях каждый фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, или в случае формулы (4a'), $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, в некоторых случаях, причем R^3 представляет собой пиридин, R^5 представляет собой в случае формулы (6a') или (6b'), Cl, Br или F, в случае формулы (7a') C_2 -алкинил, причем R^2_n и R^6_k принимают такие значения, которые определены выше.

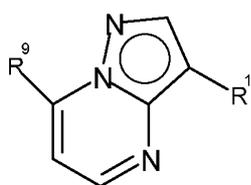
[0080] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a'), (3a'), (4a'), (5a') или (5b'), причем R^1 представляет собой в случае формулы (2a') замещенный или незамещенный C_6 -арил, в некоторых случаях незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий по меньшей мере один -F в качестве заместителя, в случае формулы (3a'), (5a') или (5b') замещенный или незамещенный бифенил, в некоторых случаях незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, причем в некоторых случаях один фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, в некоторых случаях каждый фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, или в случае формулы (4a') $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный C_6 -гетероарил, в некоторых случаях причем R^3 представляет собой пиридин, причем R^2_n принимает такое значение, которое определено выше.

[0081] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (6a') или (6b'), причем R^5 представляет собой Cl, Br или F, причем R^6_k принимает такое значение, которое определено выше.

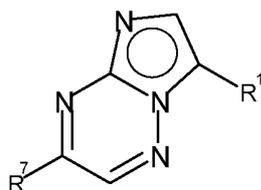
[0082] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (7a'), причем R^5 представляет собой C_2 -алкинил, причем R^6_k принимает такое значение, которое определено выше.

[0083] Модулятор рецепторов GABA_A, который может быть использован в лечении эпилептических состояний может представлять собой соединение общей формулы (2a''), (3a''), (4a''), (5a''), (5b''), (6a'') или (7a'')

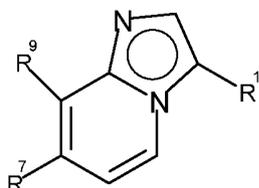




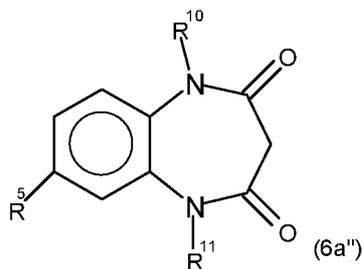
(4a'')



(5a'')

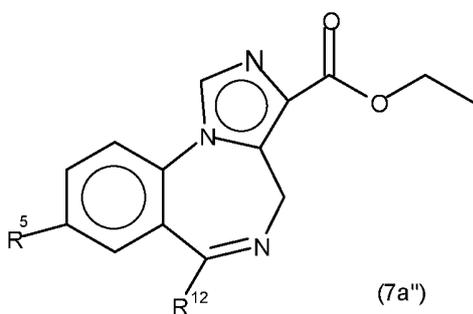


(5b'')



(6a'')

или



(7a'')

причем R^7 представляет собой незамещенный C_1 - C_6 -алкил, в некоторых случаях трет-бутил, незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, в некоторых случаях C_4 -циклоалкил, незамещенный C_1 - C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, в некоторых случаях R^7 представляет собой в случае формулы (2a'') незамещенный C_1 - C_6 -алкил, в некоторых случаях трет-бутил, или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, в некоторых случаях C_4 -циклоалкил, или R^7 представляет собой в случае формулы (5a'') или (5b'') незамещенный C_1 - C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, R^8 представляет собой $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_4 -гетероарил, в некоторых случаях замещенный или незамещенный триазол, или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, в некоторых случаях R^8 представляет собой в случае формулы (2a'') $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный C_4 -гетероарил, в некоторых случаях замещенный или незамещенный триазол, или R^8 представляет собой в случае формулы (3a'') незамещенный C_1 - C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, R^9 представляет собой незамещенный C_6 -гетероарил, в некоторых случаях пиридин, или галоген, в некоторых случаях $-F$, R^9 представляет собой в случае формулы (4a'') незамещенный C_6 -гетероарил, в некоторых случаях пиридин, или R^9 представляет собой в случае формулы (5b'') галоген, в некоторых случаях $-F$, R^{10} представляет собой C_1 - C_3 -алкил или водород, R^{11} представляет собой замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил, в некоторых случаях R^{11} представляет собой в случае формулы (6a'') замещенный или незамещенный арил, в некоторых случаях фенил R^{11} представляет собой в случае формулы (7a'') замещенный или незамещенный гетероарил, в

некоторых случаях пиридин, замещенный или незамещенный арил, в некоторых случаях фенил, R⁵ представляет собой в случае формулы (6a''), Cl, Br или F, в случае формулы (7a'') C₂-алкинил.

[0084] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a''), (3a''), (4a''), (5a'') или (5b''), причем R⁷ представляет собой незамещенный C₁-C₆-алкил, в некоторых случаях трет-бутил, незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, в некоторых случаях C₄-циклоалкил, незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, в некоторых случаях R⁷ представляет собой в случае формулы (2a'') незамещенный C₁-C₆-алкил, в некоторых случаях трет-бутил, или незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, в некоторых случаях C₄-циклоалкил, или R⁷ представляет собой в случае формулы (5a'') или (5b'') незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, R⁸ представляет собой -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₄-гетероарил, в некоторых случаях замещенный или незамещенный триазол, или незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, в некоторых случаях R⁸ представляет собой в случае формулы (2a'') -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₄-гетероарил, в некоторых случаях замещенный или незамещенный триазол, или R⁸ представляет собой в случае формулы (3a'') незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, R⁹ представляет собой незамещенный C₆-гетероарил, в некоторых случаях пиридин, или галоген, в некоторых случаях -F, R⁹ представляет собой в случае формулы (4a'') незамещенный C₆-гетероарил, в некоторых случаях пиридин, или R⁹ представляет собой в случае формулы (5b'') галоген, в некоторых случаях -F.

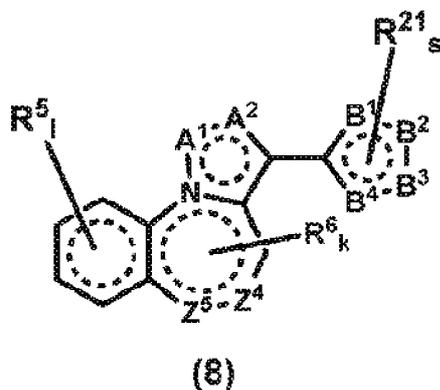
[0085] Согласно определенным вариантам осуществления соединение для лечения эпилептических состояний имеет общую формулу (6a''), причем R¹⁰ представляет собой C₁-C₃-алкил или водород, R¹¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил, в некоторых случаях R¹¹ представляет собой в случае формулы (6a'') замещенный или незамещенный арил, в некоторых случаях фенил R¹¹ представляет собой в случае формулы (7a'') замещенный или незамещенный гетероарил, в некоторых случаях пиридин, R⁵ представляет собой Cl, Br или F.

[0086] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (7a''), причем R¹¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил, в некоторых случаях R¹¹ представляет собой в случае формулы (6a'') замещенный или незамещенный арил, в некоторых случаях фенил R¹¹ представляет собой в случае формулы (7a'') замещенный или незамещенный гетероарил, в некоторых случаях пиридин, R⁵ представляет собой C₂-алкинил.

[0087] Согласно определенным вариантам осуществления соединение имеет общую формулу (2a''), (3a''), (4a''), (5a'') или (5b''), причем в случае формулы (2a'') R¹ представляет собой или незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий по меньшей мере один -F в качестве заместителя, R⁷ представляет собой незамещенный C₁-C₆-алкил, в некоторых случаях трет-бутил, или незамещенный C₃-C₈-циклоалкил, в некоторых случаях C₄-циклоалкил, и R⁸ представляет собой -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный C₄-гетероарил, в некоторых случаях замещенный или незамещенный триазол, в случае формулы (3a'') R¹ представляет собой незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, причем в некоторых случаях один фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, в некоторых случаях каждый фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один -F в качестве заместителя, R⁸ представляет собой незамещенный C₁-C₆-спирт, в некоторых случаях C₄-спирт, в случае формулы (4a'') R¹

представляет собой $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой незамещенный C_6 -гетероарил, в некоторых случаях R^3 представляет собой пиридин, и R^9 представляет собой незамещенный C_6 -гетероарил, в некоторых случаях пиридин, в случае формулы (5a") R^1 представляет собой незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один $-CN$ в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, причем в некоторых случаях один фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один $-F$ в качестве заместителя, в некоторых случаях каждый фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один $-F$ в качестве заместителя, R^7 представляет собой незамещенный C_1-C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, в случае формулы (5a") R^1 представляет собой незамещенный бифенил, замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один $-CN$ в качестве заместителя, в некоторых случаях на фенильном фрагменте, с которым не соединен исходный фрагмент, причем в некоторых случаях один фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один $-F$ в качестве заместителя, в некоторых случаях каждый фенильный фрагмент дополнительно содержит по меньшей мере один $-F$ в качестве заместителя, R^7 представляет собой незамещенный C_1-C_6 -спирт, в некоторых случаях C_4 -спирт, R^9 представляет собой галоген, в некоторых случаях $-F$.

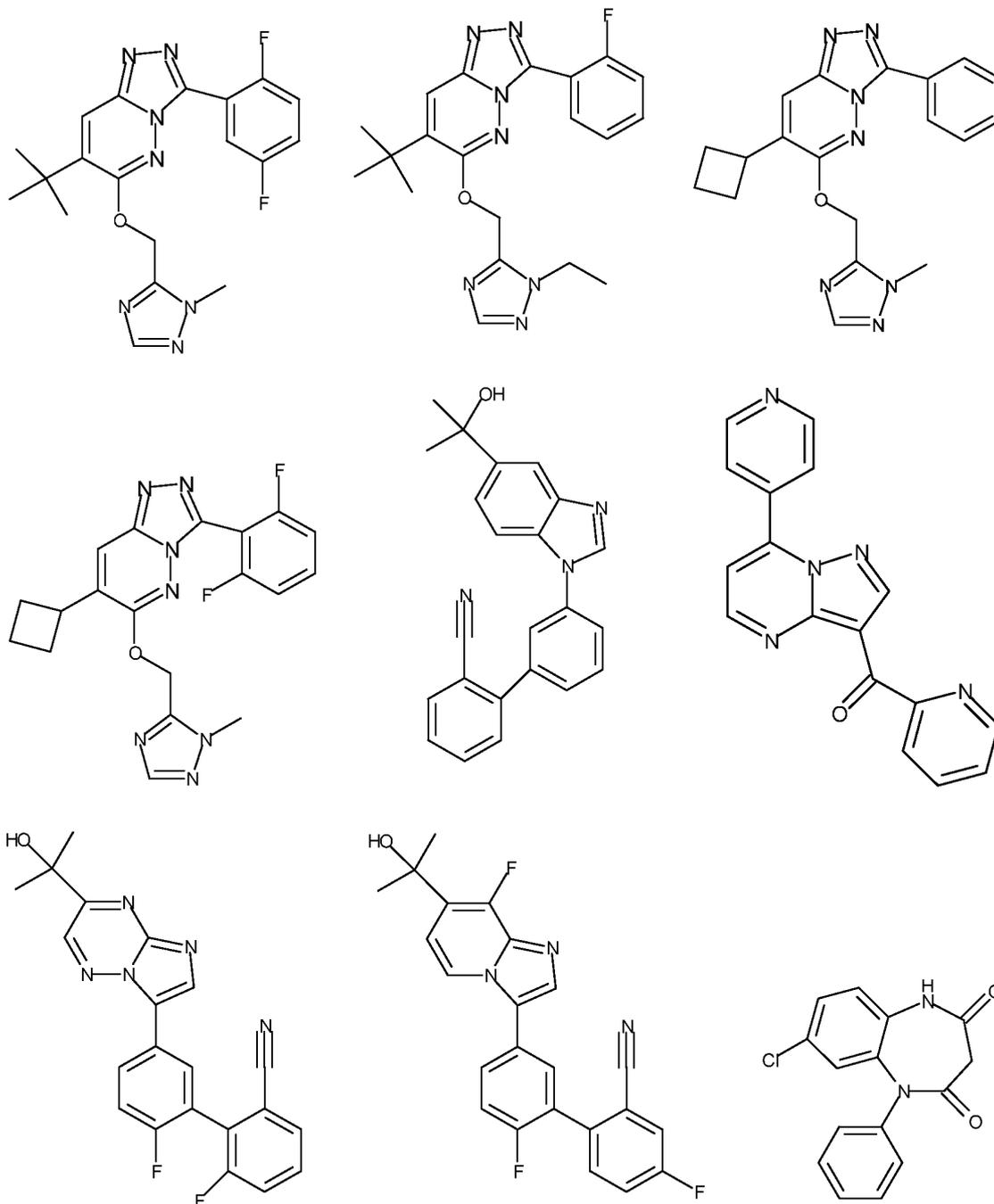
[0088] Модулятор рецепторов GABA_A, который может быть использован в лечении эпилептических состояний может представлять собой соединение общей формулы (8)

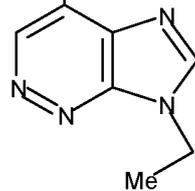
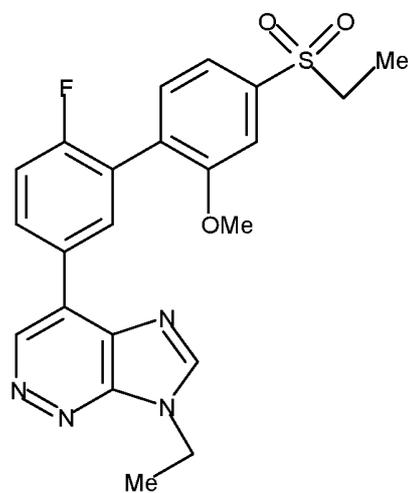
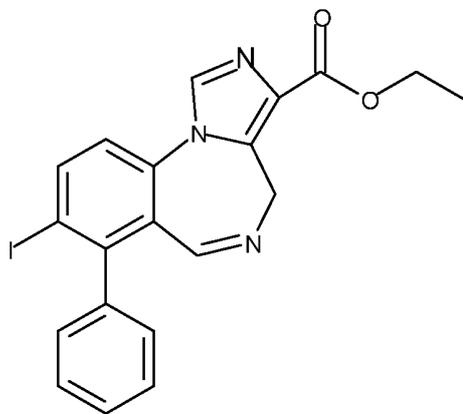
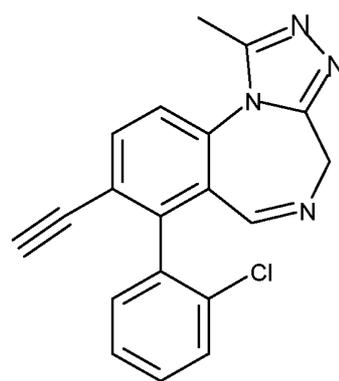
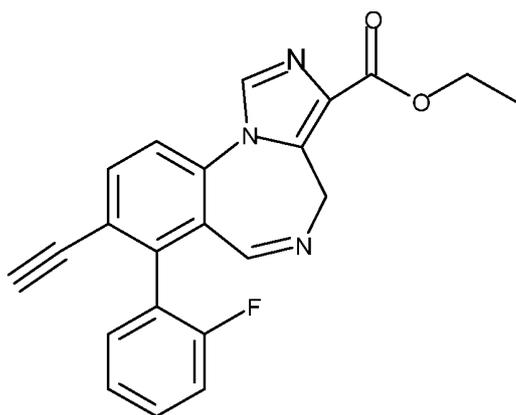
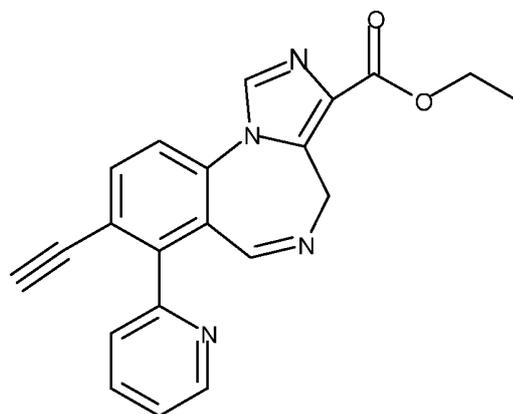
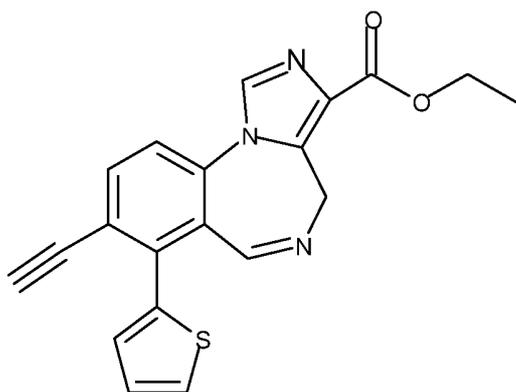


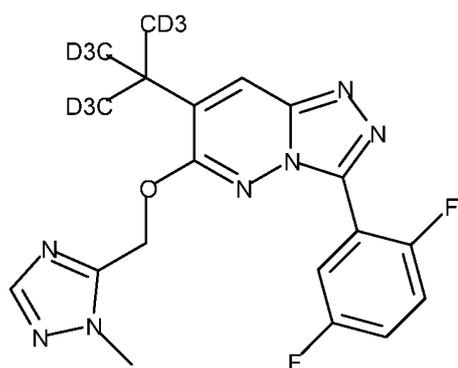
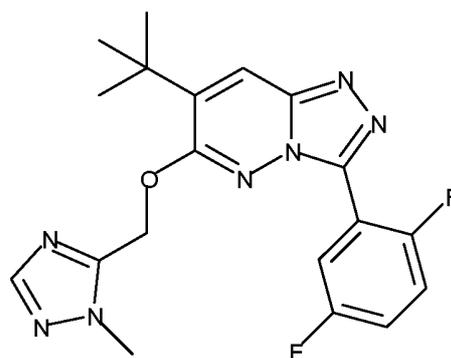
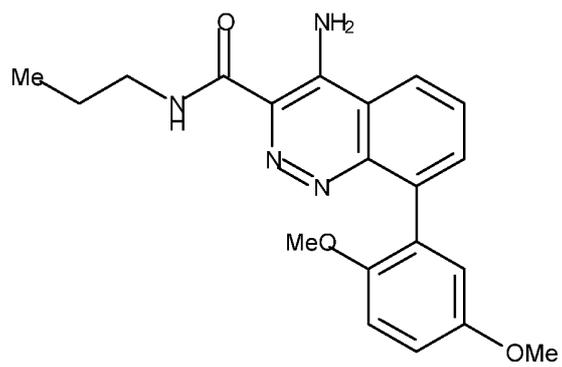
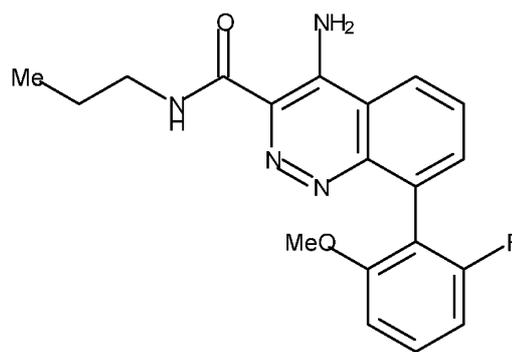
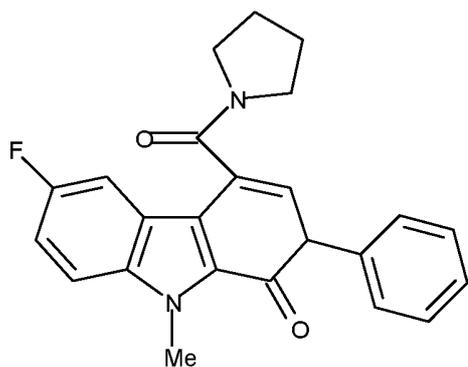
- причем
- Z^4 и Z^5 независимо друг от друга представляют собой $-C$, $-N$, $-S$ или $-O$,
 - A^1 и A^2 независимо друг от друга представляют собой $-C$, $-N$ или $-(C=O)-O-R^7$, причем R^7 представляет собой алкил,
 - B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо друг от друга представляют собой $-C$, $-N$ или $-O$,
 - l для R^5 составляет 1 или 2,
 - каждый R^5 независимо от любого другого R^5 представляет собой C_1-C_4 -алкинил или галоген, в некоторых случаях $-Cl$,
 - k для R^6 составляет 1, 2, 3 или 4, в некоторых случаях 1 или 2,
 - каждый R^6 независимо от любого другого R^6 представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1-C_3 -алкил, кислород или водород,
 - s для R^{21} составляет 1, 2, 3 или 4, или
 - каждый R^{21} независимо представляет собой водород или C_1-C_6 -алкил.

[0089] Согласно определенным вариантам осуществления соединение выбрано из соединений, проиллюстрированных на фиг. 14, таких как L-838417, ТРА023 (МК-0777), ТРА123, MRK-409(МК-0343), NS11394, одинаплон (DOV-273547), ТРА023В, ТР003, N-десметилклобазам 1, 2, 3, 4 и 5, Hz-166, МР-III-080, KRM-II-81, PF-06372865, SL65,1498, AZD7325, AZD6280, L-838417 и СТР-354.

[0090] В некоторых случаях соединение выбрано из группы, состоящей из:

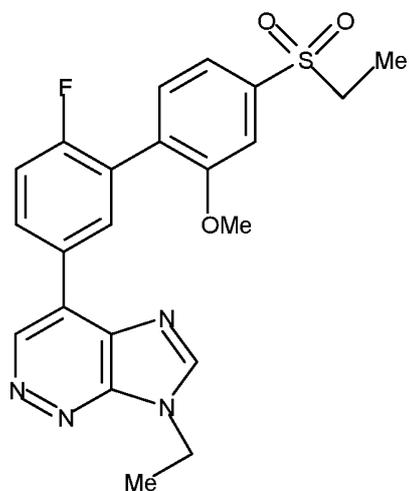
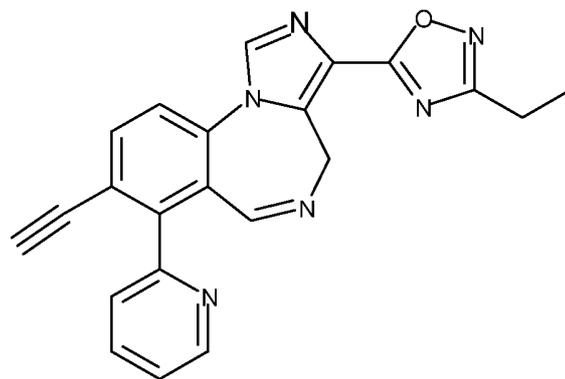
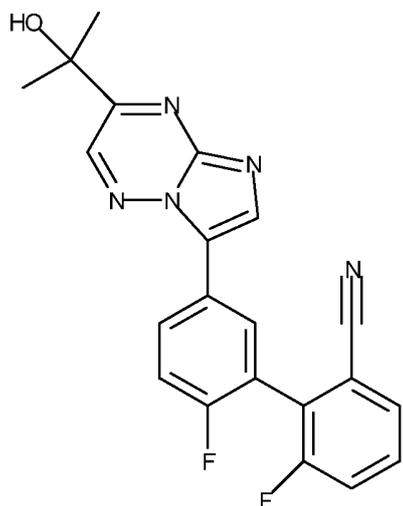






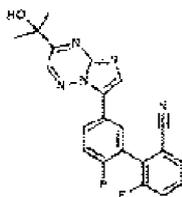
, или его соль, пролекарство, полиморфная модификация, сольват, сложный эфир, стереоизомер или производное.

[0091] В некоторых случаях соединение может представлять собой

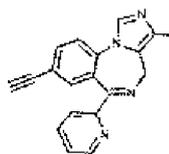


, или его соль, пролекарство, полиморфная модификация, сольват, сложный эфир, стереоизомер или производное.

[0092] Как продемонстрировано в примерах, приведенных ниже, примерные модуляторы рецепторов GABA_A, представляющие собой соединение 1 и соединение 2, проявляют эффективность в предотвращении вызванных повышенной температурой судорожных припадков. Структуры соединения 1 и соединения 2 представлены ниже:



Соединение 1



Соединение 2

[0093] Согласно описанию в настоящем документе предположено, что модуляторы рецепторов GABA_A, такие как соединение 1 и соединение 2, являются эффективными в лечении эпилептических состояний вследствие своей модуляции рецепторов GABA_A.

[0094] Кроме того, в настоящем документе раскрыты фармацевтически приемлемые солевые формы модуляторы рецепторов GABA_A. Соль может содержать противоион, выбранный из группы, которую составляют ацетат, бензоат, битартрат, аспарагинат, формиат, бромид, хлорид, йодид, фуемарат, цитрат, малеат, нитрат, салицилат, сукцинат, сульфат, фосфат, безилат, гиппурат, нафтоат, напсилат, сульфосалицилат, тозилат, октаноат, олеат, памоат, стеарат, пропионат, гексаноат, деканоат, аспарагинат, битартрат, салицилат, тозилат или сульфит, а также любое их сочетание.

[0095] Кроме того, в настоящем документе раскрыты полиморфные модификации модуляторарецепторов GABA_A. Полиморфная модификация может представлять собой свободное основание в качестве полиморфной модификации модулятора рецепторов GABA_A согласно описанию в настоящем документе, или соль в качестве полиморфной модификации модулятора рецепторов GABA_A, или сокристалл модулятора рецепторов GABA_A согласно описанию в настоящем документе. В некоторых случаях полиморфную модификацию могут характеризовать повышенная растворимость, улучшенная пероральная биодоступность, более устойчивая пероральная биодоступность, повышенная устойчивость, улучшенная производственная технологичность и соответствующие улучшенные композиции. Такая полиморфная модификация может быть получена посредством кристаллизации или сокристаллизации модулятора рецепторов GABA_A в форме свободного основания или соли в кристаллизационном растворителе, таком как этилацетат, метилэтилкетон, 2-метилбутанон, диметилсульфоксид, диметилформамид, диметилацетамид, ацетон, вода, тетрагидрофуран (THF), 2-метил-THF, изопропилацетат (IPAC), ацетонитрил или дихлорметан.

[0096] Получение полиморфной модификации может быть подтверждено посредством снятия дифрактограммы кристалла или сокристалла. В некоторых случаях рентгеновский порошковый дифрактометр (РПД) может быть использован для снятия дифрактограммы. Примерные параметры РПД представлены ниже.

Параметры	Установки/значения
Длина волны рентгеновского излучения	Cu: K α ($\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$)
Установки рентгеновской трубки	Напряжение: 40 кВ; сила тока: 40 мА
Диапазон сканирования	3-40°
Скорость вращения образца	15 об/мин
Скорость сканирования	10°/мин

[0097] В некоторых примерных случаях может быть введена полиморфная модификация соединения 1, такая как полиморфная модификация соединения 1, у которой на рентгеновской порошковой дифрактограмме положения характеристических пиков соответствуют по меньшей мере трем из значений, выбранных из группы, которую составляют: около 6,4, 7,5, 10,2, 12,7, 13,3, 14,5, 16,0, 17,1, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,7, 20,3, 20,9, 21,5, 22,6, 23,7, 26,2, 26,7, 26,9, 27,5, 28,4, 30,2, и $32,1 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), около 5,4, 10,8, 12,3, 12,6, 13,5, 14,8, 15,9, 16,3, 16,4, 17,3, 17,8, 19,3, 20,4, 21,5, 21,7, 22,7, 23,4, 24,4, 24,7, 25,0, 26,1, 26,6, 27,0, 27,2, 27,5, 28,4, 28,7, 29,0, 29,6, 30,2 и $32,3 \pm 0,2^\circ$ (2 θ), около 7,0, 12,4, 12,6, 13,0, 14,1, 15,4, 15,7, 16,3, 17,5, 18,3, 19,0, 21,0, 22,3, 23,0 и $24,9 \pm 0,2^\circ$ (2 θ) при измерении с применением параметров РПД, которые описаны выше.

[0098] **Фармацевтические композиции**

[0099] Кроме того, в настоящем документе раскрыты фармацевтические композиции, содержащие модулятор рецепторов GABA_A согласно описанию в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или более модуляторов рецепторов GABA_A, которые описаны в настоящем документе.

[0100] В некоторых случаях фармацевтическая композиция может содержать модулятор рецепторов GABA_A, описанный в настоящем документе, и по меньшей мере одно из следующих веществ: вспомогательное вещество, разбавитель, или носитель. В некоторых случаях модулятор рецепторов GABA_A, описанный в настоящем документе, может быть растворен или суспендирован в разбавителе или носителе.

[0101] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать вспомогательное вещество. Вспомогательное вещество может представлять собой вспомогательное вещество, которое описывает «Справочник фармацевтических вспомогательных веществ» (Американская фармацевтическая ассоциация, 1986 г.).

[0102] Неограничительные примерные подходящие вспомогательные вещества могут представлять собой буферное вещество, консервант, стабилизатор, связующее вещество, уплотняющее вещество, смазочный материал, хелатообразующее вещество, усилитель диспергирования, разрыхляющее вещество, вкусоароматическое вещество, подсластитель, красящее вещество.

[0103] Согласно некоторым вариантам осуществления вспомогательное вещество может представлять собой буферное вещество. Неограничительные примерные подходящие буферные вещества могут представлять собой цитрат натрия, карбонат магния, бикарбонат магния, карбонат кальция и бикарбонат кальция. В фармацевтической композиции могут быть использованы в качестве буферного вещества бикарбонат натрия, бикарбонат калия, гидроксид магния, лактат магния, глюконат магния, гидроксид алюминия, цитрат натрия, тартрат натрия, ацетат натрия, карбонат натрия, полифосфат натрия, полифосфат калия, пирофосфат натрия, пирофосфат калия, дигидрофосфат калия, гидрофосфат калия, трехзамещенный фосфат натрия, трехзамещенный фосфат калия, метафосфат калия, оксид магния, гидроксид магния, карбонат магния, силикат магния, ацетат кальция, глицерофосфат кальция, хлорид кальция, гидроксид кальция и другие соли кальция или их сочетания.

[0104] Согласно некоторым вариантам осуществления вспомогательное вещество может представлять собой консервант. Неограничительные примерные подходящие консерванты могут представлять собой антиоксиданты, такие как альфа-токоферол и аскорбат, а также противомикробные вещества, такие как парабены, хлорбутанол и фенол. Кроме того, в качестве антиоксидантов могут присутствовать, но без ограничения, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), лимонная кислота, аскорбиновая кислота, бутилированный гидрокситолуол (BHT), бутилированный гидроксианизол (BHA), сульфит натрия, п-аминобензойная кислота, глутатион, пропилгаллат, цистеин, метионин, этанол и N-ацетилцистеин. В некоторых случаях консерванты могут представлять собой валидамицин А, TL-3, ортованадат натрия, фторид натрия, N-α-тозилфенилаланинхлорметилкетон, N-α-тозиллизинхлорметилкетон, апротинин, фенилметилсульфонилфторид, диизопропилфторфосфат, ингибитор киназы, ингибитор фосфатазы, ингибитор каспазы, ингибитор гранзима, ингибитор клеточной адрегии, ингибитор клеточного деления, ингибитор клеточного цикла, ингибитор передачи липидных сигналов, ингибитор протеазы, восстановитель, аалкилирующее вещество, противомикробное вещество, ингибитор оксидазы или другой ингибитор.

[0105] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать связующее вещество в качестве вспомогательного вещества. Неограничительные примерные

подходящие связующие вещества могут представлять собой крахмалы, предварительно желатинизированные крахмалы, желатин, поливинилпирролидон, целлюлоза, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, этилцеллюлоза, полиакриламиды, поливинилоксоазолидон, поливиниловые спирты, спирты жирных кислот C₁₂-C₁₈, полиэтиленгликоль, полиолы, сахара, олигосахариды и их сочетания.

[0106] В качестве связующих веществ, которые могут быть использованы в фармацевтической композиции, могут быть выбраны крахмалы, такие как картофельный крахмал, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, лактоза, мальтодекстрин; натуральные и синтетические камеди; желатин; производные целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, этилцеллюлоза; поливинилпирролидон (повидон); полиэтиленгликоль (PEG); воски; карбонат кальция; фосфат кальция; спирты, такие как сорбит, ксилит, маннит, а также вода или их сочетания.

[0107] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать смазочный материал в качестве вспомогательного вещества. Неограничительные примерные подходящие смазочные материалы могут представлять собой стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, гидрированные растительные масла, стеротекс, полиоксиэтиленмоностеарат, тальк, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния и легкое минеральное масло. В качестве смазочных материалов, которые могут быть использованы в фармацевтической композиции, могут быть выбраны стеараты металлов (такие как стеарат магния, стеарат кальция, стеарат алюминия), сложные эфиры жирных кислот (такие как стеарилфумарат натрия), жирные кислоты (такие как стеариновая кислота), жирные спирты, глицерилбегенат, минеральное масло, парафины, гидрированные растительные масла, лейцин, полиэтиленгликоли (PEG), лаурилсульфаты металлов (такие как лаурилсульфат натрия, лаурилсульфат магния), хлорид натрия, бензоат натрия, ацетат натрия, а также тальк или их сочетания.

[0108] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать усилитель диспергирования в качестве вспомогательного вещества. Неограничительные примерные подходящие усилители диспергирования могут представлять собой крахмал, альгиновая кислота, поливинилпирролидоны, гуаровая камедь, каолин, бентонит, очищенная древесная целлюлоза, крахмалгликолят натрия, изоаморфный силикат и микрокристаллическая целлюлоза в качестве эмульгирующих поверхностно-активных веществ, имеющих высокий гидрофильно-липофильный баланс (HLB).

[0109] Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать разрыхлитель в качестве вспомогательного вещества. Согласно некоторым вариантам осуществления разрыхлитель может представлять собой нешипучий разрыхлитель. Неограничительные примерные подходящие нешипучие разрыхлители могут представлять собой крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, соответствующие предварительно желатинизированные и модифицированные крахмалы, подсластители, глины, такие как бентонит, микрокристаллическая целлюлоза, альгинаты, крахмалгликолят натрия, камеди, такие как агар-агар, гуар, камедь бобов рожкового дерева, карайя, пектин и трагагант. Согласно некоторым вариантам осуществления разрыхлитель может представлять собой шипучий разрыхлитель. Неограничительные примерные подходящие шипучие

разрыхлители могут представлять собой бикарбонат натрия в сочетании с лимонной кислотой и бикарбонат натрия в сочетании с винной кислотой.

[0110] Согласно некоторым вариантам осуществления вспомогательное вещество может представлять собой вкусоароматическое вещество. В качестве вкусоароматических веществ, внедренных в наружный слой, могут быть выбраны синтетические ароматические масла и вкусоароматические вещества; натуральные масла; экстракты растений, листьев, цветков и плодов; а также их сочетания. Согласно некоторым вариантам осуществления вкусоароматическое вещество может быть выбрано из группы, которую составляют коричное масло; винтергриновое масло; масло перечной мяты; гвоздичное масло; сенное масло; анисовое масло; эвкалиптовое масло; ваниль; цитрусовое масло, такое как лимонное масло, апельсиновое масло, масло виноградных косточек и грейпфрутовое масло; и фруктовые эссенции, источниками которых являются яблоко, персик, груша, земляника, малина, вишня, слива, ананас и абрикос.

[0111] Согласно некоторым вариантам осуществления вспомогательное вещество может представлять собой подсластитель. Неограничительные примерные подходящие подсластители могут представлять собой глюкоза (кукурузный сироп), декстроза, инвертный сахар, фруктоза и их смеси (когда они не используются в качестве носителя); сахарин и соответствующие разнообразные соли, такие как натриевая соль; дипептидные подсластители, такие как аспартам; дигидрохальконовые соединения, глицирризин, стевиозид (источник: стевия медовая); хлорированные производные сахарозы, такие как сукралоза; а также сахароспирты, такие как сорбит, маннит, силит и т. д.

[0112] В некоторых случаях фармацевтическая композиция может содержать красящее вещество. Неограничительные примерные подходящие красящие вещества могут представлять собой пищевые, лекарственные и косметические красящие вещества (FD&C), лекарственные и косметические красящие вещества (D&C), а также наружные лекарственные и косметические красящие вещества (Ext. D&C). В качестве красящих веществ могут быть использованы красители или соответствующие лаки.

[0113] В некоторых случаях фармацевтическая композиция может содержать разбавитель. Неограничительные примерные разбавители могут представлять собой вода, глицерин, метанол, этанол и другие аналогичные биосовместимые разбавители. В некоторых случаях разбавитель может представлять собой водный раствор кислоты, такой как уксусная кислота, лимонная кислота, яблочная кислота, хлористоводородная кислота, фосфорная кислота, азотная кислота, серная кислота или аналогичная кислота. В некоторых случаях разбавитель может быть использован для титрования соединения до такого значения pH, как физиологическое значение pH, с получением соли, которая описана выше. В других случаях разбавитель может быть выбран из группы, которую составляют карбонаты щелочноземельных металлов, такие как карбонат кальция; фосфаты щелочноземельных металлов, такие как фосфат кальция; сульфаты щелочноземельных металлов, такие как сульфат кальция; производные целлюлозы, такие как целлюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, ацетат целлюлозы; оксид магния, декстрин, фруктоза, декстроза, глицерилпальмитостеарат, лактит, каолин, лактоза, мальтоза, маннит, симетикон, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал, тальк, ксилит и/или соответствующие ангидраты, гидраты и/или фармацевтически приемлемые производные или их сочетания.

[0114] Согласно другим вариантам осуществления фармацевтическая композиция может содержать поверхностно-активное вещество. В качестве поверхностно-активных веществ могут быть выбраны, но без ограничения, сложные эфиры жирных кислот и полиоксиэтиленсорбитана (полисорбаты), лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, простые полиоксиэтиленалкилэфиры, сложные эфиры жирных кислот и сорбитана, полиэтиленгликоли (PEG), производные полиоксиэтиленкасторового масла, докузат натрия,

четвертичные аммониевые соединения, аминокислоты, такие как L-лейцин, сложные эфиры жирных кислот и сахаров, глицериды жирных кислот или их сочетания.

[0115] Фармацевтическая композиция, которая описана в настоящем документе, может быть изготовлена в разнообразных формах и введена рядом различных способов. Фармацевтическая композиция может быть введена перорально, ректально или парентерально в форме композиций, содержащих традиционно приемлемые носители, вспомогательные вещества и разбавители, которые являются желательными. Термин «парентеральный» при использовании в настоящем документе может означать технологии подкожных, внутривенных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Введение может представлять собой инъекции или инфузии, в том числе внутриартериальные, внутрисердечные, интрацеребровентрикулярные, внутрикожные внутримозговые, внутримышечные, внутрикостные, внутрибрюшинные, внутрибололочные, внутрисосудистые, внутривенные, интравитреальные, эпидуральные и подкожные; ингаляции, а также трансдермальные, трансмукозальные, сублингвальные, буккальные и местные способы введения (в том числе наочные и кожные способы введения, клизмы, глазные капли, ушные капли, интраназальные и вагинальные способы введения). Согласно некоторым примерным вариантам осуществления путь введения может представлять собой инъекцию, такую как внутримышечная, внутривенная, подкожная или внутрибрюшинная инъекция.

[0116] Твердые дозированные формы для перорального введения могут представлять собой капсулы, таблетки, капсуловидные таблетки, пилюли, пастилки, леденцы, порошки и гранулы. Капсула может содержать сердцевинный материал, содержащий питательный белок или композицию, и оболочечную стенку, в которой инкапсулирован сердцевинный материал. Согласно некоторым вариантам осуществления сердцевинный материал может представлять собой по меньшей мере одну из таких форм, как твердая, жидкая и эмульсионная. Согласно некоторым вариантам осуществления материал оболочечной стенки может содержать по меньшей мере один материал из мягкого желатина, твердого желатина и полимера. Подходящие полимеры могут представлять собой, но без ограничения, целлюлозные полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), метилцеллюлоза, этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, ацетат-фталат целлюлозы, ацетат-тримеллитат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы и натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы; полимеры и сополимеры акриловой кислоты, такие как полимеры и сополимеры, основу которых составляют акриловая кислота, метакриловая кислота, метилакрилат, метилакрилат аммония, этилакрилат, метилметакрилат и/или этилметакрилат (например, сополимеры, продаваемые под товарным наименованием «Eudragit»); виниловые полимеры и сополимеры, такие как поливинилпирролидон, поливинилацетат, поливинилацетатфталат, сополимер винилацетата и кротоновой кислоты, сополимеры этилена и винилацетата, а также шеллак (очищенный природный лак). Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один полимер может функционировать в качестве вещества, исправляющего вкус лекарственного средства.

[0117] Таблетки, пилюли и аналогичные формы могут быть уплотненными, многократно уплотненными, многослойными и/или содержащими покрытие. Покрытие может быть однослойным или многослойным. Согласно некоторым вариантам осуществления покровный материал может содержать по меньшей мере одно вещество из сахаридов, полисахаридов и гликопротеинов, выделенных из по меньшей мере одного вида растений, грибов и микроорганизмов. Неограничительные примеры могут представлять собой кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки, целлюлоза, гемицеллюлоза, декстраны, мальтодекстрин, циклодекстрины, инулины, пектин, маннаны, гуммиарабик,

камедь бобов рожкового дерева, камедь мескитового дерева, гуаровая камедь, камедь карайи, камедь гхатти, трагакантовая камедь, клеящее вещество из водоросли фуцори, каррагинаны, агар-агар, альгинаты, хитозаны или геллановая камедь. Согласно некоторым вариантам осуществления покровный материал может содержать белок. Согласно некоторым вариантам осуществления покровный материал может содержать по меньшей мере один материал, представляющий собой жир и/или масло. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один материал, представляющий собой жир и/или масло, может иметь высокую температуру плавления. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один материал, представляющий собой жир и/или масло может быть гидрированным или частично гидрированным. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один материал, представляющий собой жир и/или масло, может быть произведен из растения. Согласно некоторым вариантам осуществления по меньшей мере один материал, представляющий собой жир и/или масло, может содержать по меньшей мере одно вещество из глицеридов, свободных жирных кислот и сложных эфиров жирных кислот. Согласно некоторым вариантам осуществления покровный материал может содержать по меньшей мере один съедобный воск. Съедобный воск может быть произведен из животных, насекомых или растений. Неограничительные примеры могут представлять собой пчелиный воск, ланолин, воск из плодов лавра, карнаубский воск и воск из рисовых отрубей. Таблетки и пилюли могут быть изготовлены с дополнительными кишечнорастворимыми покрытиями

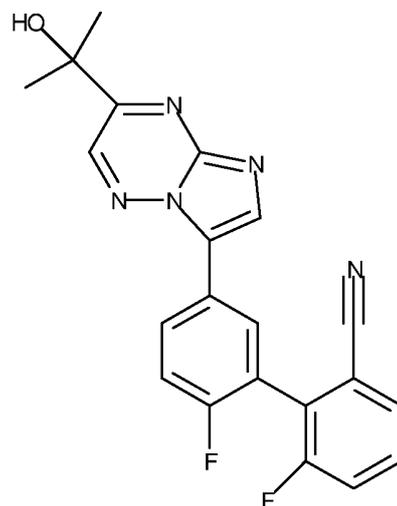
[0118] Жидкие композиции могут представлять собой сироп (например, пероральные композиции), внутривенные композиции, интраназальные композиции, глазные композиции (например, для лечения глазных инфекций), ушные композиции (например, для лечения ушных инфекций), мази, кремы, аэрозоли и т. д. В некоторых случаях может быть введено сочетание разнообразных композиций. Согласно некоторым вариантам осуществления таблетка, пилюля и аналогичная лекарственная форма может быть изготовлена с возможностью пролонгированного высвобождения. Согласно некоторым вариантам осуществления композиция может быть изготовлена с повышенной устойчивостью при хранении, когда она содержится в закрытом контейнере в стандартных условиях окружающей среды.

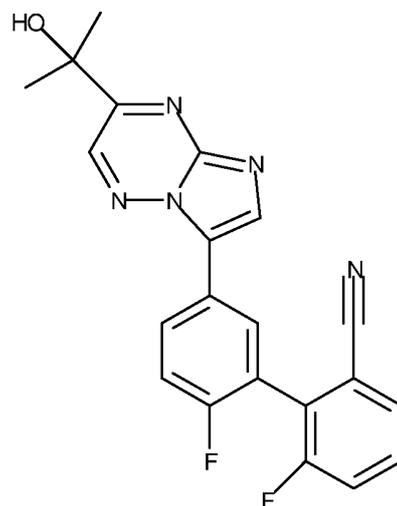
[0119] Дозировка и введение

[0120] Согласно одному аспекту в настоящем документе описан способ лечения эпилептического состояния у субъекта, включающий введение субъекту описанного в настоящем документе соединения в качестве модулятора рецепторов GABA_A или фармацевтической композиции, содержащей данное соединение. В некоторых случаях модулятор рецепторов GABA_A, его соль или фармацевтическая композиция, содержащая модулятор рецепторов GABA_A или его соль согласно описанию в настоящем документе, могут быть введены в дозе, составляющей от около 0,01 мг до около 1000 мг, от около 0,1 мг до около 1000 мг, от около 0,2 мг до около 1000 мг, от около 0,3 мг до около 1000 мг, от около 0,4 мг до около 1000 мг, от около 0,5 мг до около 1000 мг, от около 0,6 мг до около 1000 мг, от около 0,7 мг до около 1000 мг, от около 0,8 мг до около 1000 мг, от около 0,9 мг до около 1000 мг, от около 1 мг до около 1000 мг, от около 2 мг до около 1000 мг, от около 3 мг до около 1000 мг, от около 4 мг до около 1000 мг, от около 5 мг до около 1000 мг, от около 6 мг до около 1000 мг, от около 7 мг до около 1000 мг, от около 8 мг до около 1000 мг, от около 9 мг до около 1000 мг, от около 10 мг до около 1000 мг, от около 15 мг до около 1000 мг, от около 20 мг до около 1000 мг, от около 25 мг до около 1000 мг, от около 30 мг до около 1000 мг, от около 35 мг до около 1000 мг, от около 40 мг до около 1000 мг, от около 45 мг до около 1000 мг, от около 50 мг до около 1000 мг, от около 55 мг до около 1000 мг, от около 60 мг до около 1000 мг, от около 65 мг до около 1000 мг, от около 70 мг до около 1000 мг, от около 75 мг до около 1000 мг, от около 80 мг до около 1000 мг,

49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 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, 180, 181, 182, 183, 184, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, или 1000 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A, его соль или фармацевтическая композиция, содержащая модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль согласно описанию в настоящем документе, могут быть введены в дозе, составляющей не более чем около 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 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, 180, 181, 182, 183, 184, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990, или 1000 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 0,5 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 1 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 1,5 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 2 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 2,5 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 3 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 3,5 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 4 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 4,5 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 5 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 10 мг. В некоторых случаях модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится в дозе, составляющей около 15 мг.

[0122] Согласно некоторым вариантам осуществления описанный модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится ежедневно. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится два раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления описанный модулятор рецепторов ГАВА_A или его соль вводится три раза в сутки.



композиции, которая содержит соединение, имеющее структуру , или его соль или полиморфную модификацию, причем введение осуществляется в эффективном количестве для лечения эпилептического состояния у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления эффективное количество для лечения эпилептического состояния представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую от около 0,0003 мг до около 1 мг на кг массы тела субъекта в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,3 мг на кг массы тела субъекта в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,1 мг на кг массы тела субъекта в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,03 мг на кг массы тела субъекта в сутки.

[0127] Обычный специалист в данной области техники может экстраполировать эффективную дозу для одной животной модели в эквивалентную дозу для другой модели. Например, представленная эффективная доза для мышинной модели может быть разделена на коэффициент аллометрического масштабирования, составляющий 12, в целях вычисления эквивалентной дозы для человека.

[0128] Введение модулятора рецепторов GABA_A, соли или композиции может быть осуществлено по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 раз в сутки. В некоторых случаях введение модулятора рецепторов GABA_A, соли или композиции может быть осуществлено по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 или 21 раз в неделю. В некоторых случаях введение модулятора рецепторов GABA_A, соли или композиции может быть осуществлено по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89 или 90 раз в месяц. Согласно некоторым вариантам осуществления модулятор рецепторов GABA_A или его соль вводится субъекту в течение некоторого периода времени. Этот период времени может составлять от 1 суток до более чем 30 лет. Согласно некоторым вариантам осуществления период времени составляет от 1 суток до 20 лет, от 1 недели до 10 лет, от 1 месяца до 5 лет, от 1 месяца до 1 года, от 1 недели до 1 года, или представляет собой любое промежуточное значение или диапазон.

[0129] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, из которых могут быть выяснены дополнительные варианты осуществления и преимущества. Указанные примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, но не для ограничения его объема.

[0130] **Пример 1. Композиция**

[0131] Примерные модуляторы рецепторов GABA_A были изготовлены до введения. В каждый модулятор добавляли метилгидроксиэтилцеллюлозу Tylose МН 300 (0,5 мас./об.%), полиоксиэтилен(20)сорбитанмоноолеат Tween 80 (1% конечного объема) и 0,9% бактериостатический раствор хлорида натрия (до конечного объема). Полученную в результате суспензию затем обрабатывали ультразвуком в течение по меньшей мере 10 минут при температуре 37°C.

[0132] Кроме того, были приготовлены контрольные растворы 0,5 мас./об.% Tylose МН 300 и 1 об./об.% Tween 80 в 0,9% бактериостатическом растворе хлорида натрия.

[0133] **Пример 2. План исследования**

[0134] *Животные*

[0135] Обоснование выбора вида: мышь с нокаутированным геном SCN1^{+/-} ([129×B]F1, SCN1^{+/-}) является модельным субъектом синдрома Драве (DS) с высоким трансляционным значением.

[0136] Количество: 112 (56 самцов и 56 самок) первого поколения гетерозиготных мышей с нокаутированным геном SCN1^{+/-} ([129×B]F1, SCN1^{+/-}).

[0137] Резервные животные: 112 однопометных мышей дикого типа. Некоторые из резервных животных были использованы для определения профилей фармакокинетики (PK) примерных модуляторов рецепторов GABA_A.

[0138] Штамм/санитарное состояние: гетерозиготные мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-} ([129×B]F1, SCN1^{+/-}).

[0139] Размножение: для размножения были получены самцы мышей SCN1^{+/-} (129S-SCN1^{+/-}, n = 12) и самки мышей линии C57BL/6J (n = 24), которых объединяли в тройки из одного самца и двух самок.

[0140] Возраст/вес: гетерозиготные мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-} в возрасте от 14 до 16 дней были случайным образом назначены в группы, получающие лечение.

[0141] Прием: после прибытия предназначенные для размножения самки мышей линии C57BL/6J проходили медицинское обследование в целях гарантии состояния здоровья. Предназначенные для размножения самцы мышей SCN1^{+/-} (129S-SCN1^{+/-}, n = 12) были выдержаны на карантине в течение двух недель до проведения анализа методом ПЦР.

[0142] Акклиматизация: акклиматизация не требовалась. После окончания грудного вскармливания гетерозиготные мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-} были направлены на исследование и получение лечения.

[0143] Распределение в группы: после окончания грудного вскармливания животные в требуемом числе были случайным образом распределены в группы для лечения (по полу).

[0144] Идентификация: гетерозиготные мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-}, полученные от троек животных для размножения, были пронумерованы посредством клипирования пальца лапки в возрасте от 7 до 10 дней в каждой клетке. Карточки клеток содержали номера животных, находившихся в каждой клетке. Однопометные животные дикого типа, не выбранные для фармакокинетического исследования, были подвергнуты эвтаназии. Только гетерозиготные мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-} ([129×B]F1, SCN1^{+/-}) были выбраны для исследования судорожных припадков, вызванных высокой температурой.

[0145] *Условия содержания*

[0146] После прибытия животных помещали в защищенный от специфических патогенов блок для грызунов. В помещении для животных были созданы следующие условия:

температура: 20-26°C (68-79°F);

относительная влажность: 50 ± 20%;

цикл светлого/темного времени суток: 12 ч/12 ч;

время включения освещения 07:00;

вентиляция: приблизительно 10-15 циклов в час фильтрованного воздуха без рециркуляции.

[0147] Соответствующие приборы и оборудование проверяли и калибровали с регулярными интервалами. Значения температуры и относительной влажности регистрировали в непрерывном режиме (регистрирующие устройства были оборудованы сигнализационными системами).

[0148] Помещение для животных дезинфицировали перед прибытием животных, а затем регулярно очищали.

[0149] *Размещение*

[0150] После прибытия участвующих в размножении самцов мышей (129S- SCN1^{+/-}) и самок мышей линии C57BL/6J размещали по четыре в клетках, изготовленных из поликарбоната, обработанных в автоклаве, оборудованных крышками из нержавеющей стали, верхом для микрофльтрации и перфорированным дном, содержащим подстилку из сердцевины кукурузного початка толщиной ¼ дюйма.

[0151] Тройку для размножения составляли один самец и две самки. Потомство (гетерозиготные мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-} ([129×B]F1. SCN1^{+/-} и дикого типа)) содержали вместе с соответствующими матерями (самками линии C57BL/6J) до назначения на исследование. После назначения мутантных мышей [129×B]F1. SCN1^{+/-} на исследование однопометных мышей дикого типа подвергали эвтаназии, если они не были предназначены для использования в фармакокинетическом исследовании.

[0152] **Пример 3. Лечение вызванных высокой температурой судорожных припадков**

[0153] *Группы лечения*

[0154] Обоснование для выбора уровня дозы: уровни дозы выбирали на основании результатов предшествующих исследований.

[0155] Гетерозиготные мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-} в возрасте от 14 до 16 суток были случайным образом распределены по группам лечения (по 7 самцов и 7 самок в каждой группе лечения). Модель мышей с нокаутированным геном SCN1^{+/-} была выбрана, поскольку в технике принята такая животная модель для исследования эпилептических состояний, включая синдром Драве. Лекарственные средства представляли собой модулятор рецепторов GABA_A 1 («соединение 1» в форме фосфатной соли в дозе составляющей 0,1, 0,3, 1,0 мг/кг), модулятор рецепторов GABA_A 2 («соединение 2» в дозе составляющей, 10, 30, 100 мг/кг), разбавитель, или клобазам («CBZ») (10 мг/кг; положительный контроль).

[0156] *Продолжительность*

[0157] В целях исследования дозы композиции вводили однократно.

[0158] *Введение*

[0159] Модуляторы рецепторов GABA_A вводили посредством внутривентральных инъекций с применением пластмассового шприца объемом 0,5 или 1 мл, снабженного иглой со скосом кромки калибра 27 или 30 и длиной ½ дюйма.

[0160] Животные получали по 10 мл композиции на 1 кг массы тела, которую измеряли в день эксперимента.

										(возникновение судорожного припадка = 1; отсутствие судорожного припадка = 0)
35	Ж	7,4	Разбавитель	0	34,2	40	5,8	0,53	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
39	Ж	7,6	Разбавитель	0	35,6	40,3	4,7	0,78	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
42	Ж	7,8	Разбавитель	0	34,3	40,5	6,2	0,56	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
46	Ж	7,8	Разбавитель	0	35,7	40,9	5,2	0,52	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
53	Ж	6,4	Разбавитель	0	36,5	40,6	4,1	1,03	Тонико-клонический судорожный припадок	1
63	Ж	9	Разбавитель	0	35,2	40	4,8	0,53	Тонико-клонический	1

									судорожны й припадок, писк	
67	Ж	9,6	Разбавите ль	0	35,9	40,4	4,5	0,50	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
71	Ж	10,3	Разбавите ль	0	35,4	40	4,6	0,77	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
113	Ж	7,9	Разбавите ль	0	35	40	5	0,45	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
179	Ж	7	Разбавите ль	0	35,5	40,4	4,9	0,61	тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
295	Ж	7,9	Разбавите ль	0	35,5	40,2	4,7	0,52	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
18	М	6,6	Разбавите ль	0	34,3	40,8	6,5	0,43	Тонико- клонически й	1

									судорожны й припадок	
31	М	7,4	Разбавите ль	0	34,4	40	5,6	0,51	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
37	М	6,1	Разбавите ль	0	34,4	40,8	6,4	0,91	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк, распрямле ние задних конечносте й (HLE)	1
41	М	7,3	Разбавите ль	0	35,6	38,6	3	0,60	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк, распрямле ние задних конечносте й (HLE)	1
65	М	9,8	Разбавите ль	0	35,5	40,5	5	1,00	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
70	М	10,4	Разбавите ль	0	35,7	41,8	6,1	0,68	Тонико- клонически й судорожны	1

									й припадок	
75	М	8,2	Разбавите ль	0	36	40	4	0,40	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
93	М	9,3	Разбавите ль	0	35,4	39,9	4,5	0,45	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
129	М	7,3	Разбавите ль	0	35,9	40,7	4,8	0,40	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк, распряме ние задних конечносте й (HLE)	1
155	М	8,1	Разбавите ль	0	NR	40,7	NR	NR	тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
219	М	7,7	Разбавите ль	0	35,6	40,6	5	0,38	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
									Всего случаев	0%

									отсутствия судорожного припадка	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------	--

Таблица 2. Клобазам 10 мг/кг (предварительное введение за 30 минут)

Номер животного	Пол	Масса (г)	Лечение	Доза (мг/кг)	Базовая температура (°C)	Конечная температура (°C)	Изменение температуры (°C)	Скорость изменения температуры (°C/мин)	Наблюдения	Генерализованные тонико-клонические судорожные припадки (GTCS) (возникновение судорожного припадка = 1; отсутствие судорожного припадка = 0)
10	Ж	8,3	Клобазам	10	33,3	42,7	9,4	0,31	Тонико-клонический судорожный припадок	1
23	Ж	6,8	Клобазам	10	33,4	42,9	9,5	0,53	Тонико-клонический судорожный припадок, распрямление задних конечностей (HLE)	1
25	Ж	6,7	Клобазам	10	33	42,3	9,3	0,58	Тонико-клонический судорожный припадок	1
33	Ж	7,8	Клобазам	10	33,8	42	8,2	0,46	Тонико-клонический судорожный припадок	1

44	Ж	7,7	Клобаза м	10	35,8	42,2	6,4	0,58	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
51	Ж	7,1	Клобаза м	10	35,6	42,7	7,1	0,55	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0
64	Ж	10	Клобаза м	10	35,5	42,6	7,1	0,51	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0
68	Ж	9,5	Клобаза м	10	35,8	42,5	6,7	0,52	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
106	Ж	7,8	Клобаза м	10	34,6	42,6	8	0,47	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0
193	Ж	7,5	Клобаза м	10	35,2	42,6	7,4	0,53	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0
193	Ж	7,5	Клобаза м	10	35,2	42,6	7,4	0,53	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0

310	Ж	7,6	Клобаза м	10	35,5	42,5	7	0,58	Тонико- клонический судорожный припадок в начале выдерживания в течение 3 минут	1
15	М	7,3	Клобаза м	10	33,7	41,9	8,2	0,59	Тонико- клонический судорожный припадок	1
16	М	7,4	Клобаза м	10	34,1	42,6	8,5	0,61	Тонико- клонический судорожный припадок	1
36	М	8,1	Клобаза м	10	35,3	42,5	7,2	0,51	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
45	М	7,6	Клобаза м	10	35,4	42,9	7,5	0,58	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
48	М	9,4	Клобаза м	10	34,9	42,8	7,9	0,53	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
72	М	7,3	Клобаза м	10	34,7	41,8	7,1	0,47	Тонико- клонический судорожный	1

									й припадок	
95	М	9,2	Клобаза м	10	35,5	42	6,5	0,46	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
104	М	7,3	Клобаза м	10	35,3	42,5	7,2	0,65	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
138	М	8,2	Клобаза м	10	36,1	41,7	5,6	0,80	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
146	М	7,2	Клобаза м	10	34,7	42,6	7,9	0,46	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0
168	М	7,4	Клобаза м	10	34,3	42,1	7,8	0,46	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
288	М	8,7	Клобаза м	10	34,9	42,5	7,6	0,54	Тонико- клонически й судорожны й припадок в начале выдерживан ия в течение 3 минут	1
									Всего случаев	38%

									отсутствия судорожного припадка	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------	--

Таблица 3. Соединение 1 в дозе 0,1 мг/кг (предварительное введение за 60 минут)

Номер животного	Пол	Масса (г)	Лечение	Доза (мг/кг)	Базовая температура (°C)	Конечная температура (°C)	Изменение температуры (°C)	Скорость изменения температуры (°C/мин)	Наблюдения	Генерализованные тонико-клонические судорожные припадки (GTCS) (возникновение судорожного припадка = 1; отсутствие судорожного припадка = 0)
131	Ж	7,6	Соединение 1	0,1	35	41,4	6,4	0,40	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
132	Ж	7,7	Соединение 1	0,1	35,3	41,2	5,9	0,45	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
147	Ж	6,8	Соединение 1	0,1	34,5	41,9	7,4	0,57	Тонико-клонический судорожный припадок	1
159	Ж	5,5	Соединение 1	0,1	34,5	41,8	7,3	0,61	Тонико-клонический судорожный припадок	1
180	Ж	6,8	Соединение 1	0,1	36,3	41,6	5,3	0,66	Тонико-клонический	1

									судорожны й припадок, писк	
190	Ж	7,8	Соединен ие 1	0,1	34,6	42	7,4	0,49	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
283	Ж	9,40	Соединен ие 1	0,1	35,9	41,7	5,8	0,36	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
303	Ж	7,7	Соединен ие 1	0,1	34,2	42,8	8,6	0,51	Отсутствие судорожног о припадка, выдержива ние в течение 3 минут	0
122	М	9,1	Соединен ие 1	0,1	35,9	42,6	6,7	0,52	Тонико- клонически й судорожны й припадок до выдержива ния в течение 3 минут	1
145	М	6,9	Соединен ие 1	0,1	34,1	41,8	7,7	0,64	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
154	М	8,3	Соединен ие 1	0,1	35,9	40,8	4,9	0,41	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
167	М	7,6	Соединен	0,1	36,6	42	5,4	0,54	Тонико-	1

			ие 1						клонически й судорожны й припадок, писк	
170	М	8,1	Соединен ие 1	0,1	35,4	42,1	6,7	0,67	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
206	М	6,4	Соединен ие 1	0,1	34,3	41,5	7,2	0,33	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
211	М	5,9	Соединен ие 1	0,1	35,6	42,2	6,6	0,83	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
305	М	7,6	Соединен ие 1	0,1	34,3	41,6	7,3	0,37	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
									Всего случаев отсутствия судорожног о припадка	6%

Таблица 4. Соединение 1 в дозе 0,3 мг/кг (предварительное введение за 60 минут)

Номер животно го	По л	Масс а (г)	Лечение	Базовая температу ра (°С)	Конечная температу ра (°С)	Изменение температур ы (°С)	Скорость изменения температур ы (°С/мин)	Наблюдения	Генерализованн ые тонико- клонические судорожные припадки (GTCS) (возникновение судорожного припадка = 1; отсутствие
------------------------	---------	---------------	---------	---------------------------------	----------------------------------	-----------------------------------	---	------------	---

									судорожного припадка = 0)
118	Ж	9,7	Соединение 1	35,2	42,7	7,5	0,34	Тонико-клонический судорожный припадок, писк в начале выдерживания в течение 3 минут, гибель в лабораторном стакане	1
125	Ж	7,6	Соединение 1	35,6	41,7	6,1	0,51	Тонико-клонический судорожный припадок	1
136	Ж	8,2	Соединение 1	Нет данных	41,4	Нет данных	Нет данных	Тонико-клонический судорожный припадок, писк, распрямление задних конечностей (HLE)	1
149	Ж	8,1	Соединение 1	35,3	42,3	7	0,50	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
157	Ж	5,2	Соединение 1	33,8	42,5	8,7	0,36	Отсутствие судорожного припадков, выдерживание в течение 3 минут	0
181	Ж	6,4	Соединение 1	36,1	42,3	6,2	0,41	Тонико-клонический судорожный припадок,	1

								писк, распрямлени е задних конечностей (HLE)	
225	Ж	7,8	Соединен ие 1	33,1	42,8	9,7	0,42	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0
262	Ж	9,30	Соединен ие 1	36	42,1	6,1	0,51	Тонико- клонический судорожный припадок	1
302	Ж	6,4	Соединен ие 1	35,6	42,2	6,6	0,41	Тонико- клонический судорожный припадок	1
137	М	8,7	Соединен ие 1	36,2	41,4	5,2	0,58	Тонико- клонический судорожный припадок, писк	1
144	М	6,7	Соединен ие 1	34,1	42,4	8,3	0,92	Тонико- клонический судорожный припадок, писк	1
173	М	7,1	Соединен ие 1	36,1	42,8	6,7	0,56	Отсутствие судорожног о припадка, выдерживан ие в течение 3 минут	0
174	М	7,1	Соединен ие 1	34,9	41,9	7	0,64	Тонико- клонический судорожный припадок, писк	1
199	М	7,8	Соединен	35,8	42,2	6,4	0,46	Тонико-	1

										судорожного припадка = 0)
79	Ж	7,2	Соединение 1	1	34,9	42,5	7,6	0,33	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
88	Ж	9,4	Соединение 1	1	35,6	42,1	6,5	0,46	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
92	Ж	9,2	Соединение 1	1	35,7	42,2	6,5	0,54	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
94	Ж	9,4	Соединение 1	1	35,5	42,8	7,3	0,29	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
101	Ж	7,1	Соединение 1	1	36,2	42,4	6,2	0,39	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
102	Ж	7,2	Соединение 1	1	34,5	42,5	8	0,50	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
103	Ж	7,2	Соединение 1	1	35,4	42,2	6,8	0,43	Тонико-клонический	1

									судорожный припадок, писк	
112	Ж	7,6	Соединение 1	1	36,1	42,8	6,7	0,74	Тонико-клонический судорожный припадок в течение половины пути к выдерживанию в течение 3 минут	1
114	Ж	9	Соединение 1	1	Нет данных	42,3	Нет данных	Нет данных	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
151	Ж	7,9	Соединение 1	1	35,2	42,9	7,7	0,55	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
269	Ж	7,8	Соединение 1	1	36,3	42,5	6,2	0,27	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
78	М	8,4	Соединение 1	1	34,9	41,9	7	0,50	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
81	М	7	Соединение 1	1	35	42,5	7,5	0,47	Отсутствие судорожного припадка,	0

									выдерживание в течение 3 минут	
83	М	7,3	Соединение 1	1	34,5	42,9	8,4	0,53	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
91	М	8,6	Соединение 1	1	35,8	42,5	6,7	0,61	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
109	М	8	Соединение 1	1	35,3	42,3	7	0,54	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
111	М	7,8	Соединение 1	1	35,5	42,2	6,7	0,42	Тонико-клонический судорожный припадок	1
115	М	9,5	Соединение 1	1	34,8	42,8	8	0,57	Тонико-клонический судорожный припадок в начале выдерживания в течение 3 минут, распрямление задних конечностей (HLE)	1
128	М	7,7	Соединение 1	1	35,3	41,5	6,2	0,39	Тонико-клонический	1

223	Ж	7,8	Соединение 2	3	34,8	41,4	6,6	0,55	Тонико-клонический судорожный припадок	1
238	Ж	7,7	Соединение 2	3	35,3	41,7	6,4	0,32	Тонико-клонический судорожный припадок	1
241	Ж	7,6	Соединение 2	3	34,2	42,6	8,4	0,47	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
250	Ж	9,1	Соединение 2	3	34,9	41,8	6,9	0,49	Тонико-клонический судорожный припадок	1
252	Ж	8,8	Соединение 2	3	34,6	41,7	7,1	0,42	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
278	Ж	10,50	Соединение 2	3	35	42,2	7,2	0,36	Тонико-клонический судорожный припадок	1
268	Ж	7,80	Соединение 2	3	36,4	42,4	6	0,43	Тонико-клонический судорожный припадок	1
229	М	7,8	Соединение 2	3	35,9	41,3	5,4	0,42	Тонико-клонический	1

									судорожны й припадок	
231	М	7,4	Соедине ние 2	3	35,9	41,7	5,8	0,53	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
239	М	7,4	Соедине ние 2	3	35,1	41,3	6,2	0,41	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
292	М	7,60	Соедине ние 2	3	35,5	42,1	6,6	0,51	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
255	М	6,8	Соедине ние 2	3	35,7	41,8	6,1	0,47	Тонико- клонически й судорожны й припадок, писк	1
259	М	9,30	Соедине ние 2	3	35,2	42	6,8	0,27	Тонико- клонически й судорожны й припадок	1
304	М	7,1	Соедине ние 2	3	35,4	42,5	7,1	0,71	Тонико- клонически й судорожны й припадок в начале выдержива ния в течение 3 минут	1
									Всего случаев	7%

									отсутствия судорожного припадка	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------------------------	--

Таблица 7. Соединение 2 в дозе 10 мг/кг (предварительное введение за 30 минут)

Номер животного	Пол	Масса (г)	Лечение	Доза (мг/кг)	Базовая температура (°C)	Конечная температура (°C)	Изменение температуры (°C)	Скорость изменения температуры (°C/мин)	Наблюдения	Генерализованные тонико-клонические судорожные припадки (GTCS) (возникновение судорожного припадка = 1; отсутствие судорожного припадка = 0)
169	Ж	7,5	Соединение 2	10	35,4	42,8	7,4	0,53	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
182	Ж	6,8	Соединение 2	10	35,6	42,5	6,9	0,41	Тонико-клонический судорожный припадок в начале выдерживания в течение 3 минут	1
215	Ж	5,8	Соединение 2	10	34,4	42,7	8,3	0,55	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
247	Ж	9	Соединение 2	10	35,7	42,8	7,1	0,44	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение	0

									3 минут	
254	Ж	7,2	Соединение 2	10	34,8	42,7	7,9	0,44	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
296	Ж	7,90	Соединение 2	10	35,6	42,6	7	0,50	Тонико-клонический судорожный припадок на половине пути к выдерживанию в течение 3 минут	1
307	Ж	6,8	Соединение 2	10	35,3	42,1	6,8	0,52	Тонико-клонический судорожный припадок	1
184	М	6,1	Соединение 2	10	35,4	42,5	7,1	0,55	Тонико-клонический судорожный припадок в начале выдерживания в течение 3 минут	1
202	М	7,8	Соединение 2	10	34,6	42,8	8,2	0,41	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
209	М	6,2	Соединение 2	10	35,2	42	6,8	0,43	Тонико-клонический судорожный	1

									припадок	
234	М	7,2	Соединение 2	10	35,9	42,5	6,6	0,51	Тонико-клонический судорожный припадок в начале выдерживания в течение 3 минут	1
240	М	7,7	Соединение 2	10	35,7	40	4,3	0,39	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
286	М	9,60	Соединение 2	10	34,9	42,7	7,8	0,41	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
260	М	9,10	Соединение 2	10	Нет данных	42,5	Нет данных	•	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
									Всего случаев отсутствия судорожного припадка	50%

Таблица 8. Соединение 2 в дозе 30 мг/кг (предварительное введение за 30 минут)

Номер животного	Пол	Масса (г)	Лечение	Доза (мг/кг)	Базовая температура (°C)	Конечная температура (°C)	Изменение температуры (°C)	Скорость изменения температуры (°C/мин)	Наблюдения	Генерализованные тонико-клонические судорожные припадки (GTCS) (возникновения)
-----------------	-----	-----------	---------	--------------	--------------------------	---------------------------	----------------------------	---	------------	--

										е судорожного припадка = 1; отсутствие судорожного припадка = 0)
183	Ж	6,5	Соединение 2	30	36	42,6	6,6	0,39	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
203	Ж	7,4	Соединение 2	30	35,3	42,7	7,4	0,35	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
208	Ж	6	Соединение 2	30	33,4	42,5	9,1	0,51	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
237	Ж	11,9	Соединение 2	30	36,2	41,5	5,3	0,48	Тонико-клонический судорожный припадок	1
290	Ж	9,40	Соединение 2	30	36,5	42,8	6,3	0,48	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
265	Ж	9,50	Соединение 2	30	36,5	42,7	6,2	0,41	Отсутствие судорожного припадка, выдержива	0

									ние в течение 3 минут	
301	Ж	7,9	Соединение 2	30	34,8	42,7	7,9	0,46	Тонико-клонический судорожный припадок	1
306	Ж	7,2	Соединение 2	30	35,6	42,8	7,2	0,55	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
176	М	7,7	Соединение 2	30	35,2	42,5	7,3	0,66	Тонико-клонический судорожный припадок, писк	1
186	М	6,8	Соединение 2	30	36	42,8	6,8	0,49	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
196	М	7,7	Соединение 2	30	34,8	42,6	7,8	0,41	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
218	М	7,8	Соединение 2	30	35,5	43	7,5	0,54	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0

249	М	9,2	Соединение 2	30	33,1	42,7	9,6	0,53	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
294	М	7,90	Соединение 2	30	35,7	42,7	7	0,50	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
272	М	7,70	Соединение 2	30	34,1	41,6	7,5	0,63	Тонико-клонической судорожный припадок	1
									Всего случаев отсутствия судорожного припадка	73%

Таблица 9. Соединение 2 в дозе 100 мг/кг (предварительное введение за 30 минут)

Номер животного	Пол	Масса (г)	Лечение	Доза (мг/кг)	Базовая температура (°C)	Конечная температура (°C)	Изменение температуры (°C)	Скорость изменения температуры (°C/мин)	Наблюдения	Генерализованные тонико-клонические судорожные припадки (GTCS) (возникновение судорожного припадка = 1; отсутствие судорожного припадка = 0)
171	Ж	7,3	Соединение 2	100	35,3	42,7	7,4	0,53	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в	0

									течение 3 минут	
212	Ж	5,7	Соединение 2	100	34,8	42,5	7,7	0,33	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
214	Ж	6,3	Соединение 2	100	34,2	42,7	8,5	0,50	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
216	Ж	7,3	Соединение 2	100	34,7	42,9	8,2	0,59	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
178	М	6,7	Соединение 2	100	35,2	42,6	7,4	0,31	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
188	М	6,7	Соединение 2	100	35,4	42,6	7,2	0,36	отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
207	М	5,5	Соединение 2	100	33	42,7	9,7	0,54	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в	0

									течение 3 минут	
236	М	11,9	Соединение 2	100	34,8	42,5	7,7	0,29	Отсутствие судорожного припадка, выдерживание в течение 3 минут	0
									Всего случаев отсутствия судорожного припадка	100%

[166] Краткий обзор данных, представленных в таблице 10 и на фиг. 13.

Таблица 10. Краткий обзор данных о судорожных припадках

	Базовая температура (°C)	Конечная температура (°C)	Изменение температуры (°C)	Скорость изменения температуры (°C/мин)	Случаи отсутствия судорожного припадка (%)
Разбавитель (n = 22)	35,31	40,35	5,02	0,60	0%
Клобазам - 10 мг/кг (n = 24)	34,82	42,42	7,60	0,53	38%
Соединение 1 - 0,1 мг/кг (n = 16)	35,15	41,81	6,66	0,52	6%
Соединение 1 - 0,3 мг/кг (n = 18)	35,20	42,29	7,15	0,48	33%
Соединение 1 - 1,0 мг/кг (n = 22)	35,34	42,39	7,05	0,46	36%
Соединение 2 - 3 мг/кг (n = 14)	35,28	41,89	6,61	0,45	7%
Соединение 2 - 10 мг/кг (n = 14)	35,27	42,37	7,09	0,47	50%
Соединение 2 - 30 мг/кг (n = 15)	35,25	42,55	7,30	0,49	73%
Соединение 2 - 100 мг/кг (n = 8)	34,60	42,60	8,00	0,37	100%

[0167] Как представлено в таблице 10, модуляторы рецепторов ГАВА_A, представляющие собой соединение 1 и соединение 2, уменьшали количество судорожных припадков у животной модели по сравнению с введением разбавителя. Кроме того, соединение 1 и соединение 2 проявляли по меньшей мере такие же характеристики, как клобазам в качестве положительного контроля. Принимая во внимание, что клобазам представляет собой наиболее распространенное терапевтическое средство для лечения

судорожных припадков, модуляторы рецепторов GABA_A также представляют собой перспективные терапевтические средства для лечения судорожных припадков. По существу, эти данные демонстрируют, что соединение 2 обеспечивает лечение судорожных припадков дозозависимым образом, причем доза, составляющая 100 мг/кг, полностью предотвращает судорожные припадки у каждого животного (n = 8).

[0168] По существу, введение от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг любого из соединения 1 и соединения 2 оказалось эффективным для предотвращения судорожных припадков на мышинной модели. Обычный специалист в данной области техники сможет экстраполировать это эффективное количество на других животных. Например, в случае применения коэффициента аллометрического масштабирования, который для человека составляет 12, эквивалентная доза для человека должна составлять от приблизительно 0,008 мг/кг до около 10 мг/кг.

[0169] Для специалиста в данной области техники является понятным, что эффективность соединения 1 и соединения 2 в лечение вызванных высокой температурой судорожных припадков на животной модели не ограничивается конкретными соединениями. Напротив, обычный специалист в данной области техники сможет обоснованно предполагать, что модуляторы рецепторов GABA_A как класс должны проявлять эффективность в лечении судорожные припадки сопоставимым образом с эффективностью, которую проявляют соединения 1 и соединения 2. Кроме того, специалист в данной области техники способен понимать, что эффективность не должна ограничиваться предотвращением судорожных припадков у мыши с нокаутированным геном SCN1^{+/-}. Напротив, эта животная модель представляет собой хорошо обоснованную животную модель для разнообразных эпилептических состояний, в том числе для синдрома Драве. Соответственно, специалист в данной области техники может обоснованно предполагать, что весь класс модуляторы рецепторов GABA_A должен проявлять эффективность в лечении эпилептических состояний посредством предотвращения судорожных припадков.

[0170] Соответственно, результаты демонстрируют потенциал модуляторов рецепторов GABA_A как класса в общем лечении эпилептических состояний, что проиллюстрировано на мышинной модели с вызванными высокой температурой судорожными припадками.

[0171] **Пример 4. Фармакокинетические исследования**

[0172] Чтобы определить фармакокинетические параметры для соединения 1 и соединения 2, мышам в возрасте от 14 до 16 дней (n = 7 группа⁻¹; пол¹·время⁻¹) вводили соединения 1 и соединения 2 и отбирали посмертные образцы крови в следующие моменты времени:

a. соединения 1: 30 минут, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч

b. соединения 2: 30 минут, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч, 24 ч

[0173] Отбор крови: непосредственно перед отбором крови мышей подвергали эвтаназии посредством дыхания CO₂. Кровь отбирали посредством прокола сердца с применением иглы калибра 27, переносили в пробирку с 500 мкл K₃EDTA и немедленно помещали во влажный лед. Образцы центрифугировали при ускорении 2900 g в течение 10 минут в охлажденном состоянии (температуру поддерживали на уровне +4°C) в течение 2 часов после отбора. Плазму переносили в индивидуальные пробирки в течение 2 часов и хранили при температуре -20°C.

[0174] *Проверка концентрации дозированной композиции*

[0175] Аликвоты 0,3 мл каждой композиции отбирали со среднего уровня дозированной концентрации и хранили при температуре, составляющей 2-4°C или менее, в ампулах, герметически закрытых парафильмом, до окончания исследования.

[0176] Калибровочную кривую на основе по меньшей мере шести калибровочных стандартов строили с применением метода жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (ЖХ/УФ).

[0177] Концентрации исследуемого соединения образцах дозированной композиции определяли методом ЖХ/УФ.

[0178] *Определение содержания исследуемого соединения в плазме*

[0179] Разработан метод жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) для количественного определения исследуемого соединения в биологической матрице не в соответствии с требованиями надлежащей лабораторной практики (GLP).

[0180] Для метода ЖХ-МС/МС строили калибровочную кривую на основе по меньшей мере шести калибровочных стандартов (STD).

[0181] *Анализ исследуемых образцов*

[0182] Анализ исследуемых образцов осуществляли партиями с применением метода ЖХ-МС/МС после соответствующей подготовки. Как правило, если число образцов составляло не более чем 48, использовали один набор калибровочной кривой и два набора образцов для контроля качества (QC), которые составляли низкая, средняя и высокая концентрации. Если число образцов составляло более чем 48, то использовали два набора калибровочных кривых и два набора образцов QC.

[0183] Как правило, были исследованы один холостой реагент, одна холостая плазма и в случае применимости две холостые плазмы, содержащие только внутренний стандарт.

[0184] Образцы в одинаковой матрице различных фармакокинетических проектов количественно исследовали в одном аналитическом эксперименте.

[0185] *Критерии принятия аналитической партии*

[0186] Линейность: $\geq 75\%$ стандартов получали путем обратных вычислений в пределах $\pm 20\%$ соответствующих номинальных значений ($\pm 25\%$ для нижнего предела количественного определения (LLOQ)) в образцах биологических жидкостей и в пределах 25% соответствующих номинальных значений (30% для LLOQ) в образцах гомогенатов тканей и кала.

[0187] Точность: $\geq 67\%$ всех образцов QC получали путем обратных вычислений в пределах $\pm 20\%$ соответствующих номинальных значений для образцов биологических жидкостей и в пределах $\pm 25\%$ соответствующих номинальных значений для образцов гомогенатов тканей и кала.

[0188] Специфичность: средняя вычисленная концентрация анализируемого вещества в холостой матрице должна составлять менее чем 0,5-кратное значение LLOQ.

[0189] *Фармакокинетический анализ*

[0190] Анализ фармакокинетических данных осуществлен для каждого уровня дозы, пола и случая отбора образца.

[0191] Как правило, в случае возможности были вычислены/измерены следующие токсикокинетические параметры C_0 , C_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$, AUC_{0-t} , AUC_{0-inf} , MRT_{0-t} , MRT_{0-inf} , C_1 и V_{ss} .

[0192] Приведенные данные ниже предела количественного определения обозначены как BLQ для отдельных таблиц и считаются нулевыми для описательной статистики и интегрированы в статистические вычисления. Когда среднее значение индивидуальных концентраций находится ниже предела количественного определения, представлены значения BLQ.

[0193] Несмотря на то, что предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения представлены и описаны в настоящем документе, для специалистов в данной области техники является очевидным, что такие варианты осуществления приведены исключительно в качестве примеров.

Многочисленные вариации, изменения и замещения могут быть произведены специалистами в данной области техники без отклонения от настоящего изобретения. Следует понимать, что разнообразные альтернативы вариантов осуществления настоящего изобретения, которые описаны в настоящем документе, могут быть использованы в целях практической реализации настоящего изобретения. Предусмотрено, что следующая формула изобретения определяет объем настоящего изобретения, которое распространяется на способы и конструкции в пределах объема указанной формулы изобретения и соответствующие эквиваленты.

[0194] **Пример 5. Оценка однократной противосудорожной эффективности соединения 1 на мышшиной и крысиной моделях острых судорожных припадков**

[0195] Методы

[0196] Для соединения 1 была исследована противосудорожная эффективность на модели мышшей CF-1 с острыми судорожными припадками при частоте 6 Гц и силе тока 32 и 44 мА. Соединение 1 было проанализировано в отношении дозозависимой эффективности в исследовании судорожных припадков при частоте 6 Гц после однократного введения в один момент времени в сопоставлении с эффективностью диазепама (DZP) в качестве положительного контроля (исследование через 30 минут после введения лекарственного средства). Композиционный разбавитель (VEN) был использован в качестве отрицательного контроля.

[0197] После перорального введения соединения на мышшей воздействовали в соответствующий момент времени при силе тока 32 или 44 мА в течение 3 секунд посредством роговичных электродов, чтобы вызвать типичный судорожный припадок. При частоте 6 Гц судорожный припадок отличался первоначальным моментальным шоком, за которым немедленно следовали клонические судороги передних конечностей, подергивание вибрисс и хвост Штрауба типа 1. Животных, у которых отсутствовали все перечисленные выше поведенческие признаки в течение периода, составляющего от 5 до 10 секунд и следующего немедленно после стимуляции, считали «защищенными» ($N = \text{число защищенных животных} / F = \text{число исследованных животных}$).

[0198] Соединение 1 было введено и исследовано в отношении противосудорожной эффективности после истечения 3 часов. Соединение получали в трех дозах (0,01, 0,03 и 0,1 мг/кг; $n = 8$ самцов мышшей CF-1 в каждой дозовой группе) в объеме 0,01 мл/г. Исследование было проведено в течение 1-2 суток с рандомизацией животных во всех исследуемых когортах, которые получали однократную дозу исследуемого соединения или разбавителя. В каждый день проведения исследования животные были исследованы в когортах по 20-30 мышшей на сессию, и лечение было рандомизировано по всем группам и дням исследования. Доза соединения (ED50), требуемая для достижения желательной конечной точки для 50% животных, и 95% доверительный интервал были вычислены с применением компьютерной программы на основе метода Probit 6. Группы мышшей, которым был введен разбавитель и DZP (в пероральной дозе 1 мг/кг), также были исследованы параллельно в предварительно определенный момент времени максимального эффекта DZP (0,5 ч); все исследования были проведены слепым для исследователя образом в отношении состояния лечения. Статистически значимое ($P \leq 0,05$) увеличение числа защищенных мышшей по сравнению с отрицательным контролем рассматривали в качестве наличия эффективности. Краткий обзор результатов представлен в таблице 11.

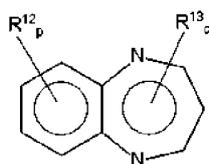
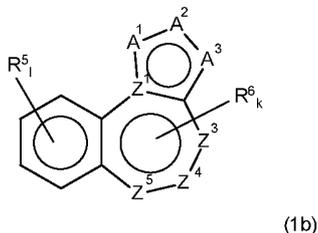
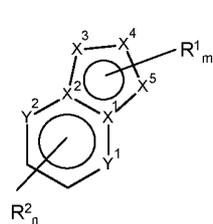
Таблица 11. Доза и эффективность соединения 1 в исследовании судорожных припадков при частоте 6 Гц и силе тока 32 мА у мышшей по сравнению с разбавителем

Доза (мг/кг)	Статистически значимая наблюдаемая эффективность (исследование χ^2 , $P \leq$
--------------	--

	0,05)
0,01	N
0,03	Y
0,1	Y

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения эпилептического состояния у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения общей формулы (1a), общей формулы (1b) или общей формулы (1c),



причем

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 независимо представляют собой -C, -N, -S или -O, причем по меньшей мере два атома из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 и X^5 представляют собой -N,

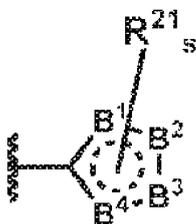
Y^1 и Y^2 независимо представляют собой -C или -N,

m для R^1_m составляет 1, причем R^1 представляет собой незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN, замещенный или незамещенный бифенил или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный арил, или 5- или 6-членный гетероарил,

n для R^2_n составляет 1 или 2, причем каждый R^2 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил, галоген или $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероарил,

Z^1 , Z^3 , Z^4 и Z^5 независимо представляют собой -C, -N, -S или -O,

A^1 , A^2 и A^3 независимо представляют собой -C, -N или $-(C=O)-O-R^7$, или



причем

R^7 представляет собой алкил,

B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляют собой -C, -N или -O,

s для R^{21}_s составляет 1, 2, 3 или 4, и

l для R^5_l составляет 1 или 2, причем каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген,

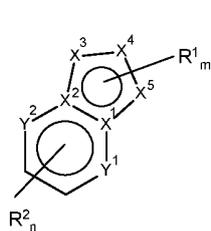
k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^6 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород,

p для R^{12}_p составляет 1 или 2, причем каждый R^{12} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил, I, Br, Cl или F, и

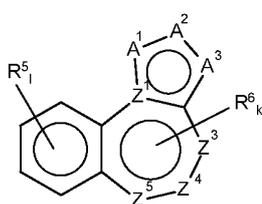
q для R^{13}_q составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^{13} независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород,

для лечения эпилептического состояния у субъекта.

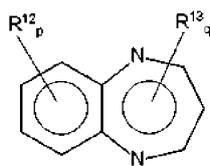
2. Способ лечения эпилепсии, связанной с мутацией в натриевом канале у субъекта, включающий введение субъекту соединения общей формулы (1a), общей формулы (1b) или общей формулы (1c),



(1a)



(1b)



(1c)

причем

X^1, X^2, X^3, X^4 и X^5 независимо представляют собой -C, -N, -S или -O, причем по меньшей мере два атома из X^1, X^2, X^3, X^4 и X^5 представляют собой -N,

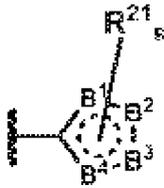
Y^1 и Y^2 независимо представляют собой -C или -N,

m для R^1_m составляет 1, причем R^1 представляет собой незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN, замещенный или незамещенный бифенил или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный арил, или 5- или 6-членный гетероарил,

n для R^2_n составляет 1 или 2, причем каждый R^2 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил, галоген или $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероарил,

Z^1, Z^3, Z^4 и Z^5 независимо представляют собой -C, -N, -S или -O,

A^1, A^2 и A^3 независимо представляют собой -C, -N или $-(C=O)-O-R^7$, или



причем

R^7 представляет собой алкил,

B^1 , B^2 , B^3 и B^4 независимо представляют собой -C, -N или -O,

s для R^{21}_s составляет 1, 2, 3 или 4, и

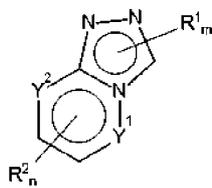
1 для R^{5}_1 составляет 1 или 2, причем каждый R^5 независимо представляет собой C_1 - C_4 -алкинил или галоген,

k для R^6_k составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^6 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил или водород,

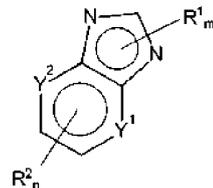
p для R^{12}_p составляет 1 или 2, причем каждый R^{12} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_4 -алкил, I, Br, Cl или F, и

q для R^{13}_q составляет 1, 2, 3 или 4, причем каждый R^{13} независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный C_1 - C_3 -алкил, кислород или водород, для лечения эпилепсии, связанной с мутацией в натриевом канале

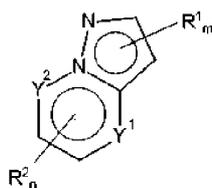
3. Способ по п. 1 или 2, в котором соединение имеет общую формулу (2), (3), (4), (5), (1c) или (7)



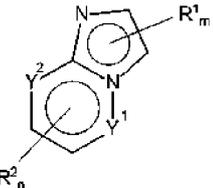
(2)



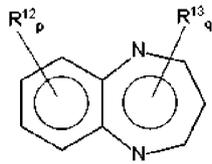
(3)



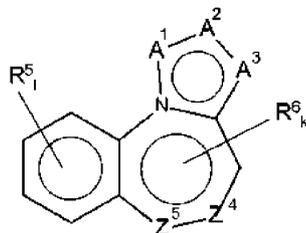
(4)



(5)

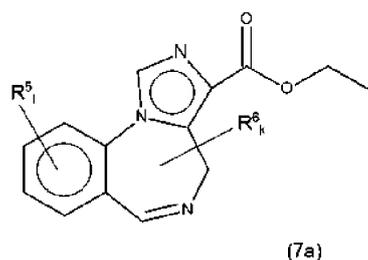
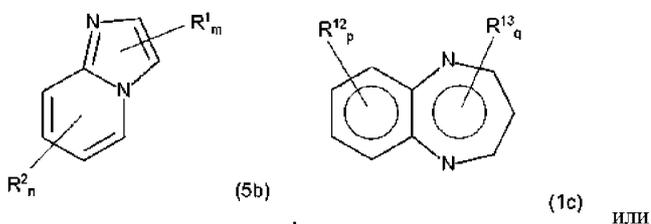
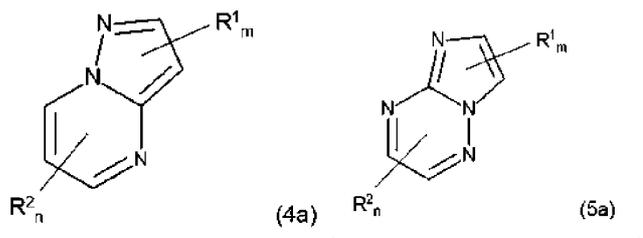
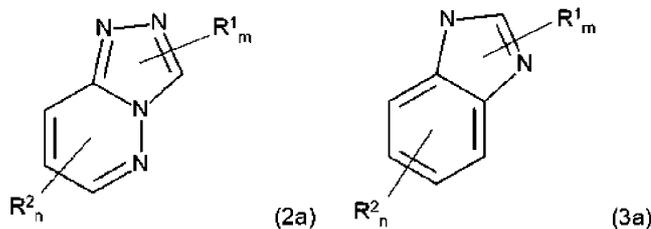


(1c)



(7)

4. Способ по любому из пп. 1-3, в котором соединение имеет общую формулу (2a), (3a), (4a), (5a), (5b), (1c) или (7a)



5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором

m для R^1_m составляет 1, и при этом R^1 представляет собой:

незамещенный фенил,

замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN в качестве заместителей,

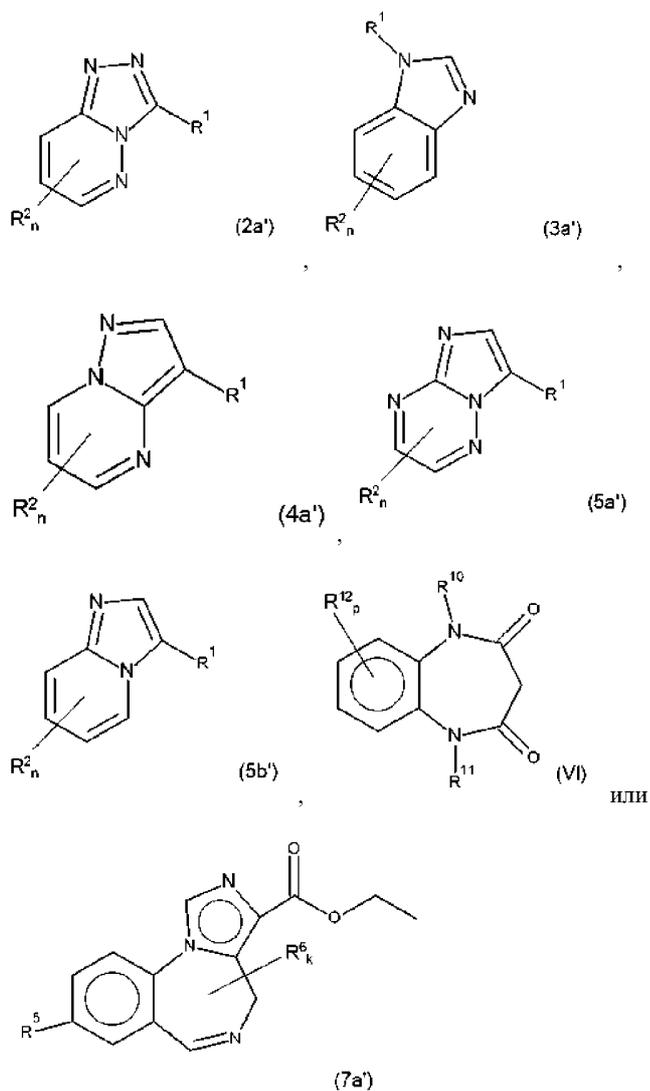
незамещенный бифенил,

замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя,

замещенный бифенил, содержащий по меньшей мере один -CN в качестве заместителя, или

-(C=O)- R^3 , причем R^3 представляет собой пиридин.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором соединение имеет общую формулу (2a'), (3a'), (4a'), (5a'), (5b'), (VI) или (7a'),



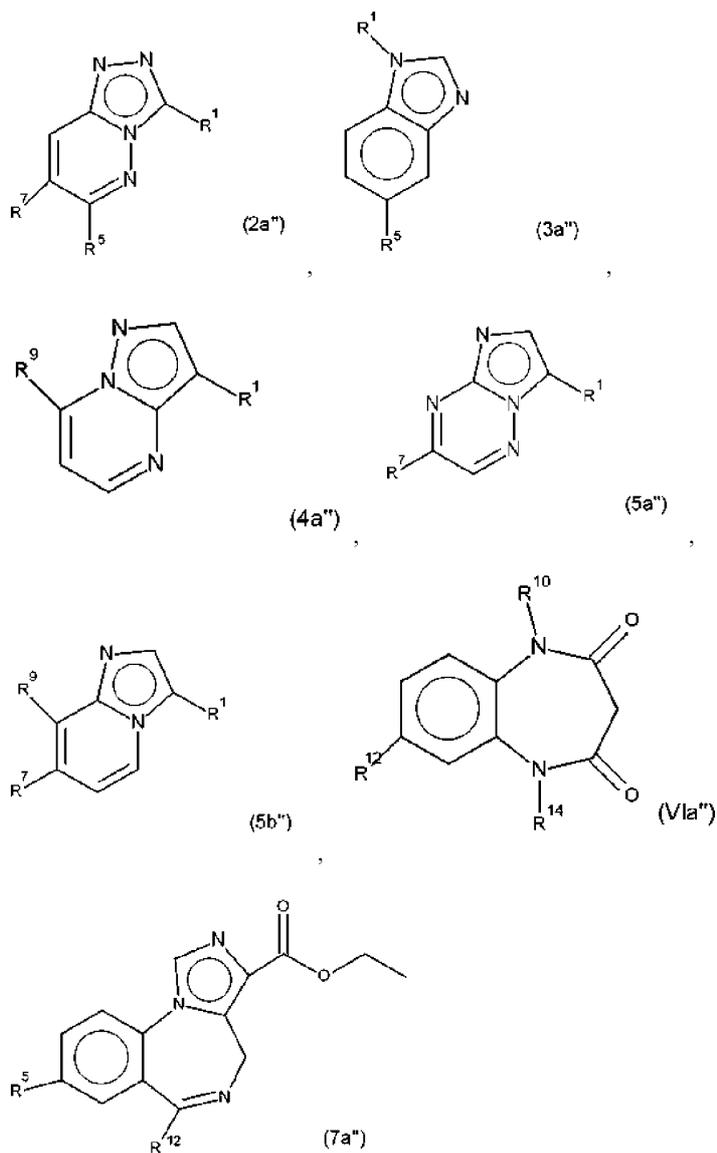
причем

R¹⁰ представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C₁-C₃-алкил или водород,

R¹¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный C₁-C₃-алкил или водород, и

p для R¹²_p составляет 1, и R₁₂ представляет собой I, Br, Cl или F.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором соединение имеет общую формулу (2a''), (3a''), (4a''), (5a''), (5b''), (VIa'') или (7a''),



или

причем R⁷ представляет собой:
 незамещенный C₁-C₆-алкил,
 незамещенный C₃-C₈-циклоалкил,
 незамещенный C₁-C₆-спирт,
 R⁸ представляет собой:
 -O-CH₂-R⁴, причем R⁴ представляет собой замещенный или незамещенный 5-членный гетероарил,
 или
 незамещенный C₁-C₆-спирт,
 R⁹ представляет собой:
 незамещенный C₆-гетероарил, или
 галоген, или
 R⁹ представляет собой незамещенный 6-членный гетероарил в формуле (4a'') или галоген в формуле (5b''),

R¹⁰ представляет собой C₁-C₃-алкил или водород,

R¹¹ представляет собой замещенный или незамещенный арил, или гетероарил,

R¹⁴ представляет собой замещенный или незамещенный арил, или гетероарил,

R¹² представляет собой I, Cl, Br или F, или

R⁵ представляет собой C₂-алкинил или I.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором соединение представляет собой модулятор рецепторов GABA_A α1, α2, α3 или α5.

9. Способ по п. 8, в котором соединение представляет собой положительный, аллостерический модулятор рецепторов GABA_A α2 или α3.

10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором в качестве субъекта присутствует человек.

11. Способ по любому из пп. 1-9, в котором в качестве субъекта присутствует собака.

12. Способ по любому из пп. 1-9, в котором возраст субъекта составляет 0-17 лет.

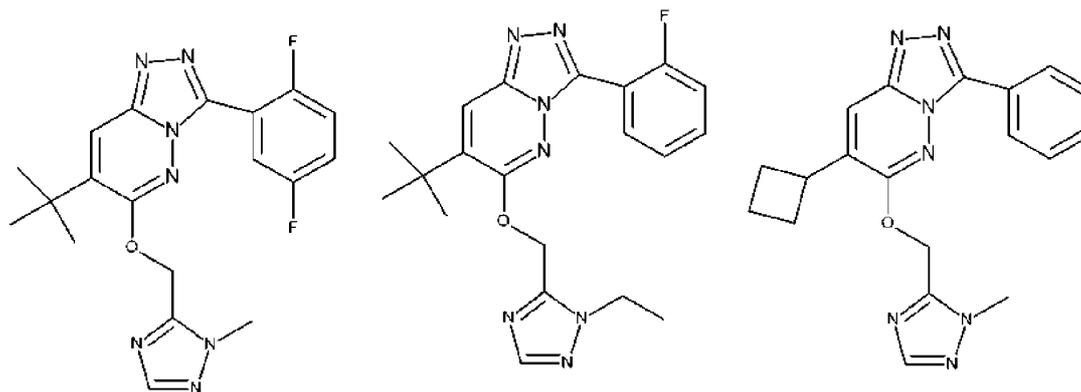
13. Способ по любому из пп. 1-9, в котором возраст субъекта составляет 18-130 лет.

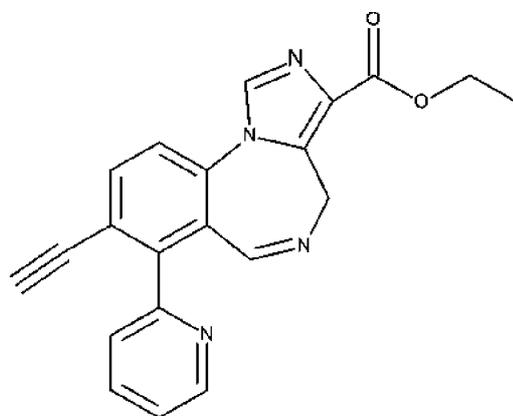
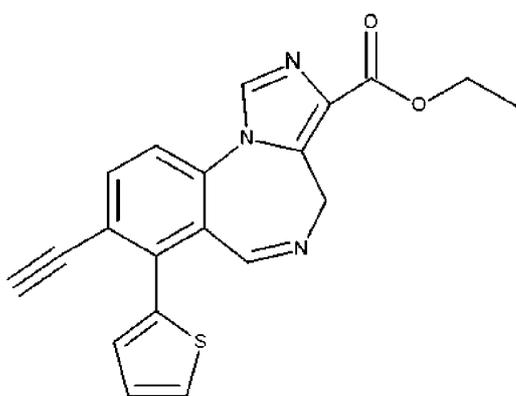
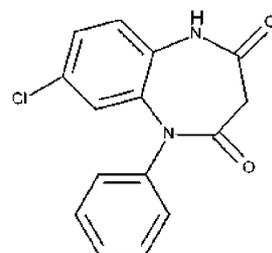
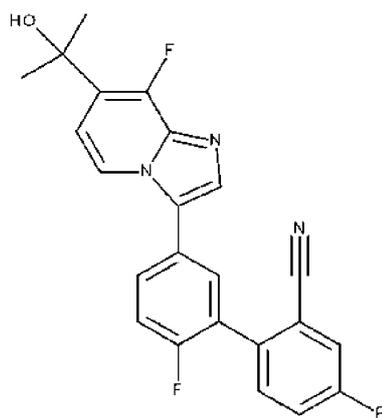
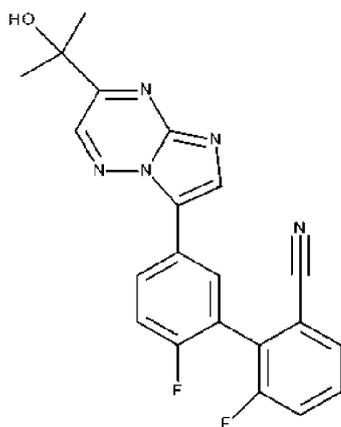
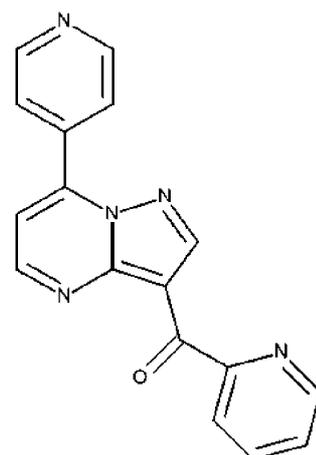
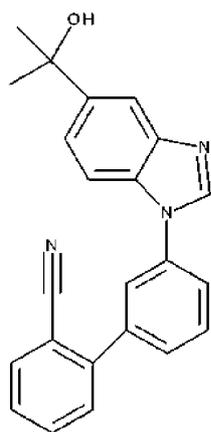
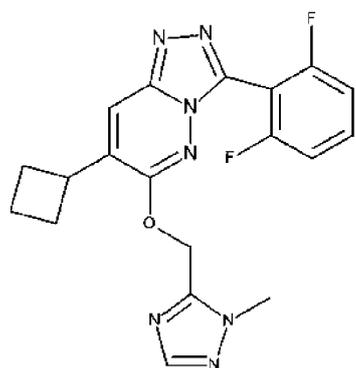
14. Способ по любому из пп. 1-13, в котором терапевтически эффективное количество соединения присутствует в фармацевтической композиции, которая содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель или носитель.

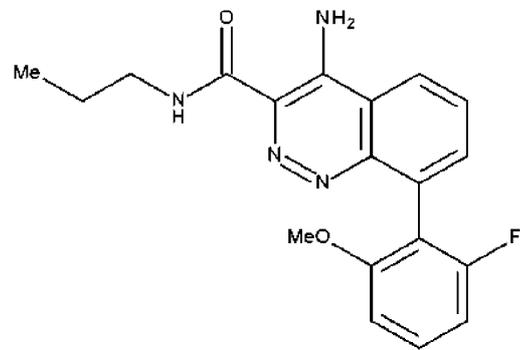
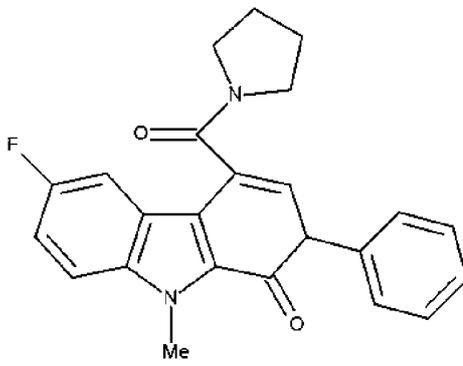
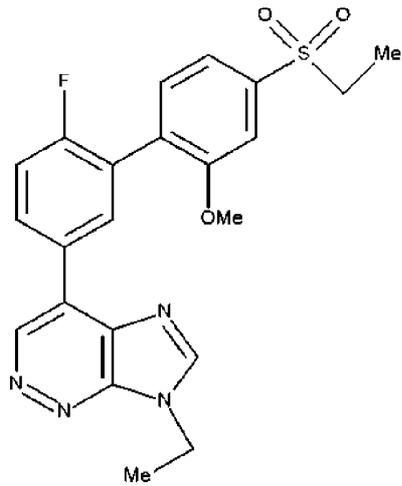
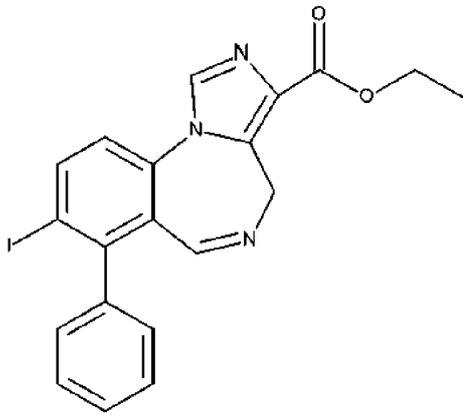
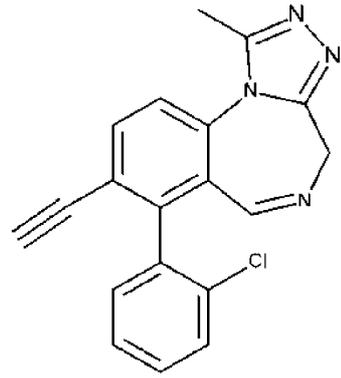
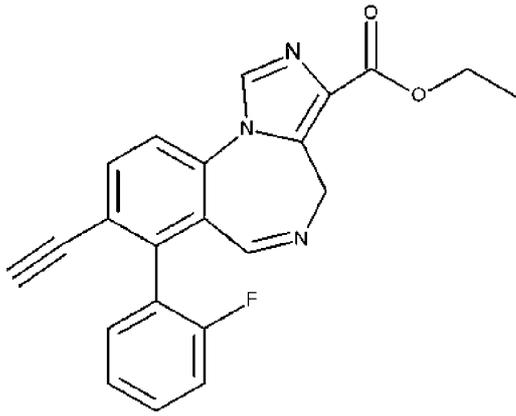
15. Способ по п. 1, в котором эпилептическое состояние выбрано из группы, состоящей из: доброкачественной центрально-височной детской эпилепсии, доброкачественной затылочной детской эпилепсии (ВОЕС), аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), первичной эпилепсии чтения, детской абсансной эпилепсии (CEA), юношеской абсансной эпилепсии, юношеской миоклонической эпилепсии (JME), симптоматических локализационно-обусловленных эпилепсий, височной эпилепсии (TLE), лобной эпилепсии, энцефалита Расмуссена, синдрома Веста, синдрома Драве, прогрессирующих миоклонических эпилепсий и синдрома Леннокса-Гасто (LGS).

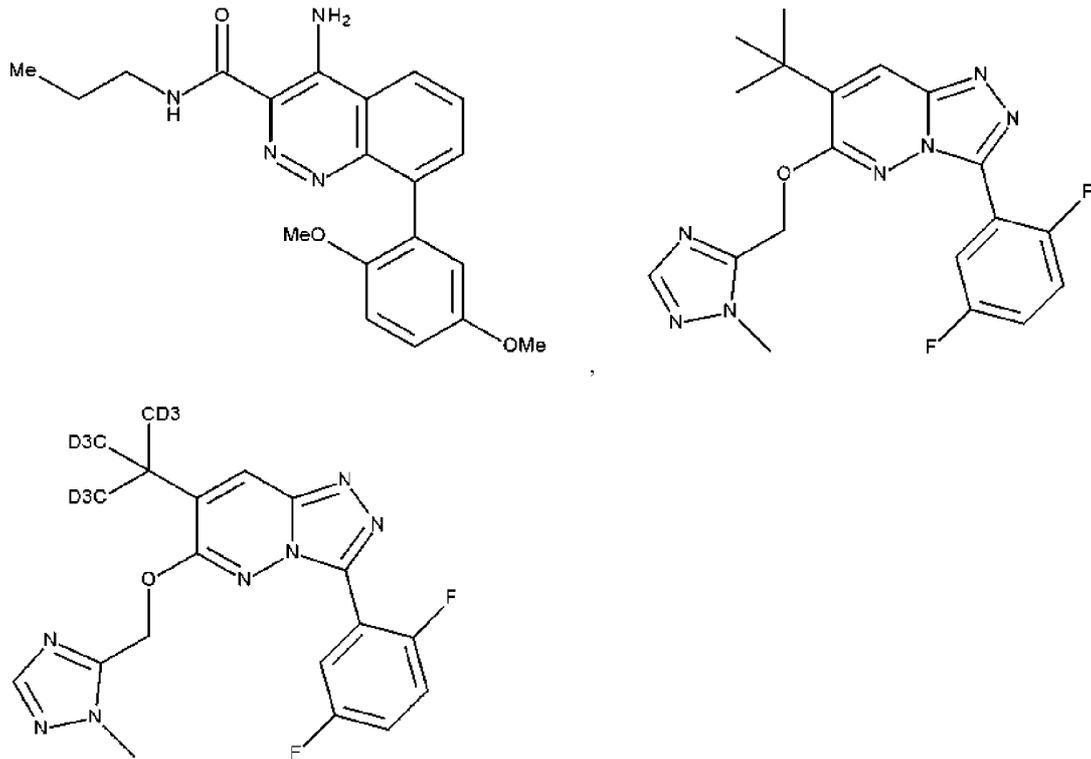
16. Способ по п. 2, в котором мутация в натриевом канале включает мутацию гена субъединицы 1 потенциал-управляемого натриевого канала (SCN1A).

17. Способ лечения синдрома Драве у субъекта, включающий введение субъекту некоторого количества фармацевтической композиции, содержащей соединение, выбранное из группы, состоящей из:



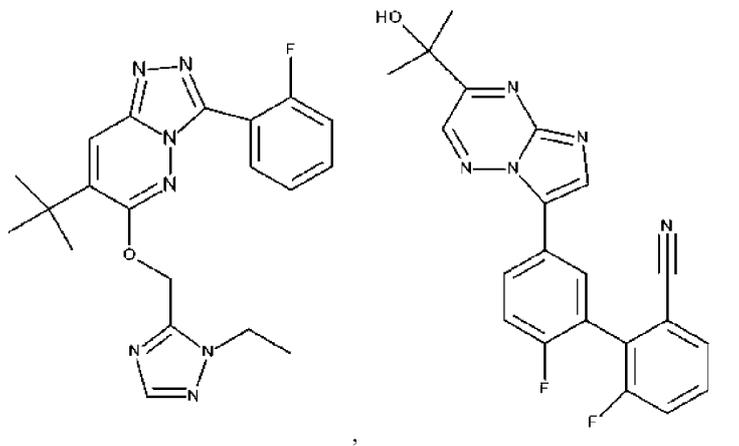


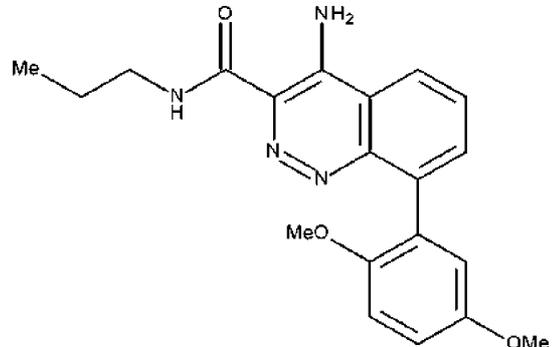
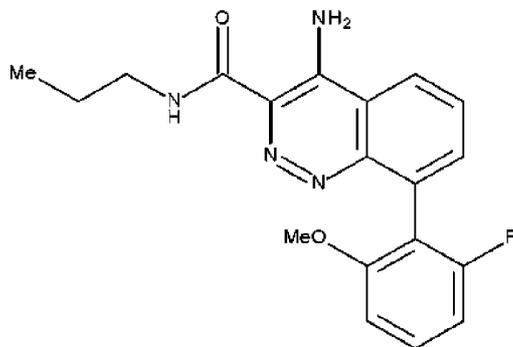
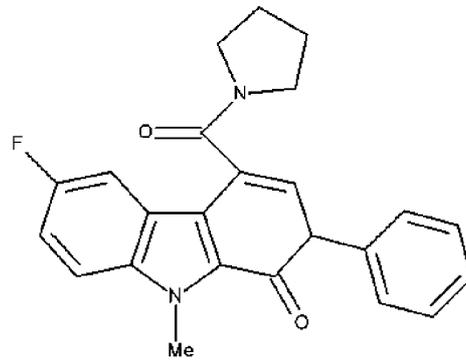
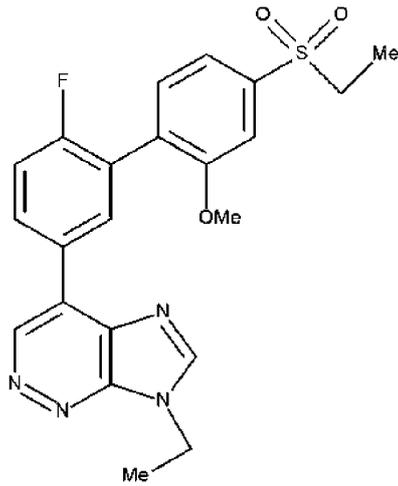
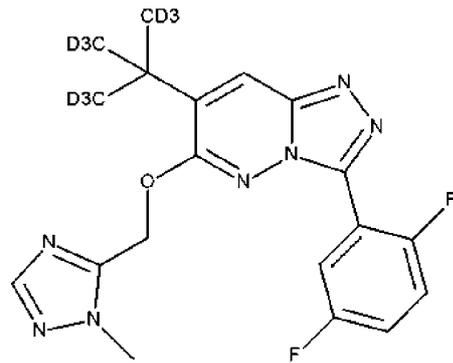
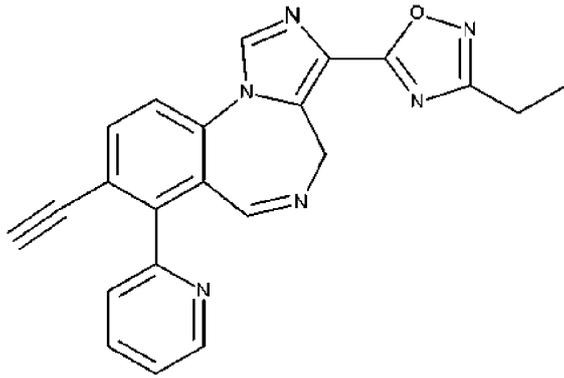




его соли и полиморфной модификации, для лечения синдрома Драве у субъекта.

18. Способ по п. 17, в котором соединение представляет собой:





его соль или полиморфную модификацию.

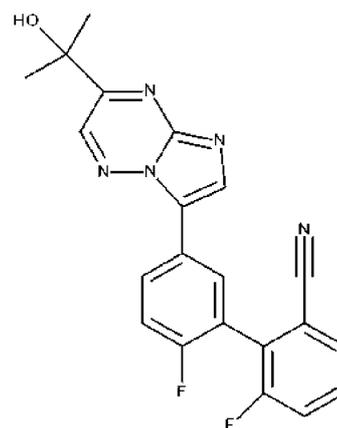
19. Способ по п. 17, в котором количество является эффективным для лечения синдрома Драве при введении в дозе, составляющей от около 0,003 мг/кг в сутки до около 10 мг/кг в сутки массы тела субъекта при введении субъекту.

20. Способ по п. 17, в котором в качестве субъекта присутствует человек.

21. Способ по п. 17, в котором в качестве субъекта присутствует собака.

22. Способ по п. 17, в котором фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель или носитель.

23. Способ по п. 22, в котором присутствует носитель, причем носитель представляет собой метилцеллюлозу.



24. Способ по п. 17, в котором соединение представляет собой его полиморфную модификацию или соль.

25. Способ по п. 24, в котором присутствует соль, причем соль представляет собой фосфатную соль.

26. Способ по п. 24, в котором присутствует соль, причем соль представляет собой сульфатную соль.

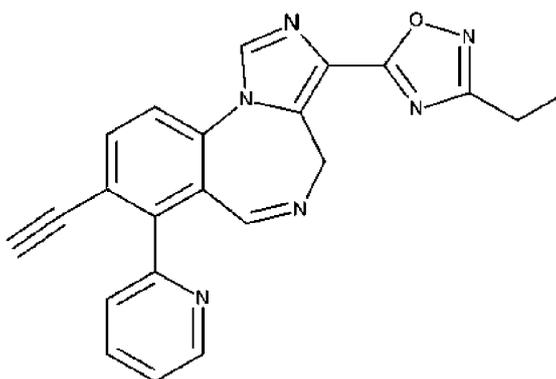
27. Способ по любому из пп. 24-26, в котором присутствует полиморфная модификация, причем полиморфная модификация проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД), в которой положения характеристических пиков соответствуют по меньшей мере трем из значений, выбранных из группы, которую составляют: около 6,4, 7,5, 10,2, 12,7, 13,3, 14,5, 16,0, 17,1, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,7, 20,3, 20,9, 21,5, 22,6, 23,7, 26,2, 26,7, 26,9, 27,5, 28,4, 30,2 и $32,1 \pm 0,2^\circ$ (2θ), при измерении с применением следующих условий: (а) рентгеновское излучение $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$; (б) рентгеновская трубка с напряжением 40 кВ и силой тока 40 мА; (с) диапазон сканирования от около 3° до около 40° ; (d) скорость вращения образца около 15 об/мин; и (е) скорость сканирования $10^\circ/\text{мин}$.

28. Способ по п. 17, в котором введение включает пероральное введение.

29. Способ по п. 17, в котором введение осуществляется по меньшей мере один раз в сутки.

30. Способ по любому из пп. 17-29, в котором введение количества, которое является эффективным для лечения синдрома Драве, не вызывает сонливости или вялости у субъекта.

31. Способ лечения эпилептического состояния у субъекта, включающий введение субъекту



количества соединения формулы:

его фармацевтически приемлемой соли или полиморфной модификации для лечения эпилептического состояния у субъекта, причем количество содержит дозу, составляющую от около 0,003 мг/кг до около 10 мг/кг массы тела субъекта.

32. Способ по п. 31, в котором введение уменьшает количество судорожных припадков до количества, которое составляет по меньшей мере на 20% менее чем количество судорожных припадков, которые происходят в случае введения эквивалентной дозы клобазама.

33. Способ по п. 31, в котором количество содержит дозу, составляющую от около 0,08 мг/кг до около 2,5 мг/кг массы тела субъекта.

34. Способ по п. 31, в котором соединение присутствует в составе устойчивой при хранении композиции.

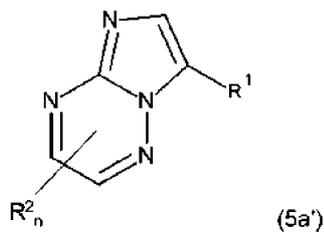
35. Способ по п. 31, в котором соединение присутствует в составе не вызывающей сонливости композиции.

36. Способ по п. 35, в котором не вызывающая сонливость композиция содержит кофеин.

37. Способ по п. 31, в котором соединение, его фармацевтически приемлемая соль или полиморфная модификация представляет собой его фосфатную соль или полиморфную модификацию.

38. Способ по п. 31, в котором соединение, его фармацевтически приемлемая соль или полиморфная модификация представляет собой его сульфатную соль или полиморфную модификацию.

39. Способ лечения эпилептического состояния у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, которая содержит соединение общей формулы (5a') или его соль или полиморфную модификацию,



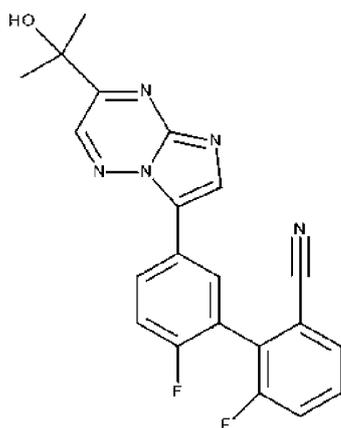
причем

R^1 представляет собой незамещенный фенил, замещенный фенил, содержащий C_1 - C_4 -алкил, F, Cl, Br, I, -CN, замещенный или незамещенный бифенил, или $-(C=O)-R^3$, причем R^3 представляет собой замещенный или незамещенный арил, или 5- или 6-членный гетероарил, и

n для R^2_n составляет 1 или 2, причем каждый R^2 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 -циклоалкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -алкил, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 -спирт, замещенный или незамещенный 6-членный гетероарил, галоген или $-O-CH_2-R^4$, причем R^4 представляет собой замещенный или незамещенный 5- или 6-членный гетероарил,

причем введение осуществляется в эффективном количестве для лечения эпилептического состояния у субъекта, и при этом количество представляет собой дозу соединения, его соли или полиморфной модификации, составляющую от около 0,003 мг до около 1 мг на кг массы тела субъекта в сутки.

40. Способ лечения эпилептического состояния у субъекта, включающий введение субъекту фармацевтической композиции, которая содержит соединение, имеющее структуру



, или его соль или полиморфную модификацию, причем введение осуществляется в эффективном количестве для лечения эпилептического состояния у субъекта, и при этом количество содержит дозу соединения, или его соли или полиморфной модификации, составляющую от около 0,0003 мг до около 1 мг на кг массы тела субъекта в сутки.

41. Способ по п. 39 или 40, в котором соединение, или его соль или полиморфная модификация представляет собой его фосфатную соль или полиморфную модификацию.

42. Способ по п. 39 или 40, в котором соединение, или его соль или полиморфная модификация представляет собой его сульфатную соль или полиморфную модификацию.

43. Способ по п. 40, в котором соединение, или его соль или полиморфная модификация, представляет собой фосфатную полиморфную модификацию, и при этом фосфатная полиморфная модификация проявляет рентгеновскую порошковую дифрактограмму (РПД), в которой положения характеристических пиков соответствуют по меньшей мере трем из значений, выбранных из группы, которую составляют: около 6,4, 7,5, 10,2, 12,7, 13,3, 14,5, 16,0, 17,1, 17,4, 17,9, 18,5, 19,1, 19,7, 20,3, 20,9, 21,5, 22,6, 23,7, 26,2, 26,7, 26,9, 27,5, 28,4, 30,2 и $32,1 \pm 0,2^\circ$ (2θ), при измерении с применением следующих условий: (а) рентгеновское излучение $\text{CuK}\alpha$ с длиной волны $\lambda = 1,54179 \text{ \AA}$; (b) рентгеновская трубка с напряжением 40 кВ и силой тока 40 мА; (с) диапазон сканирования от около 3° до около 40° ; (d) скорость вращения образца около 15 об/мин; и (е) скорость сканирования $10^\circ/\text{мин}$.

44. Способ по п. 39 или 40, в котором фармацевтическая композиция входит в состав композиции для перорального или трансдермального введения.

45. Способ по п. 39 или 40, в котором количество содержит дозу соединения, или его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,3 мг на кг массы тела субъекта в сутки.

46. Способ по п. 39 или 40, в котором количество содержит дозу соединения, или его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,1 мг на кг массы тела субъекта в сутки.

47. Способ по п. 39 или 40, в котором количество содержит дозу соединения, или его соли или полиморфной модификации, составляющую менее чем 0,03 мг на кг массы тела субъекта в сутки.

48. Способ по п. 39 или 40, в котором эпилептическое состояние представляет собой синдром Драве.

49. Способ по п. 39 или 40, в котором эпилептическое состояние представляет собой фокальный судорожный припадок.

50. Способ по п. 39 или 40, в котором эпилептическое состояние представляет собой общую эпилепсию или генетическую эпилепсию.

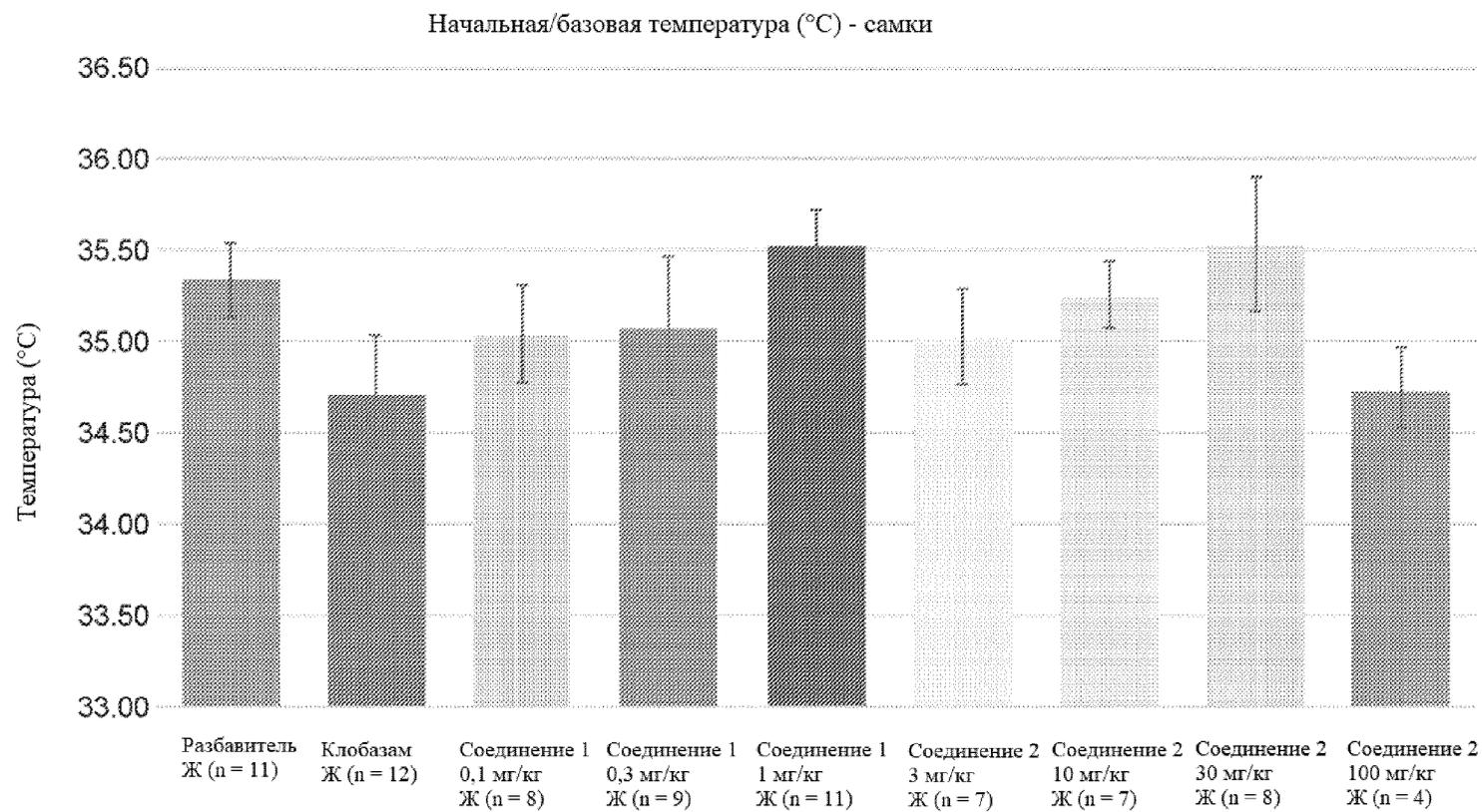
51. Способ по п. 39 или 40, в котором соединение, или его соль или полиморфная модификация не представляет собой его фосфатную соль или полиморфную модификацию и не представляет собой его сульфатную соль или полиморфную модификацию.

52. Способ по п. 39 или 40, в котором соединение присутствует в составе не вызывающей сонливости композиции.

53. Способ по п. 52, в котором не вызывающая сонливость композиция содержит кофеин.

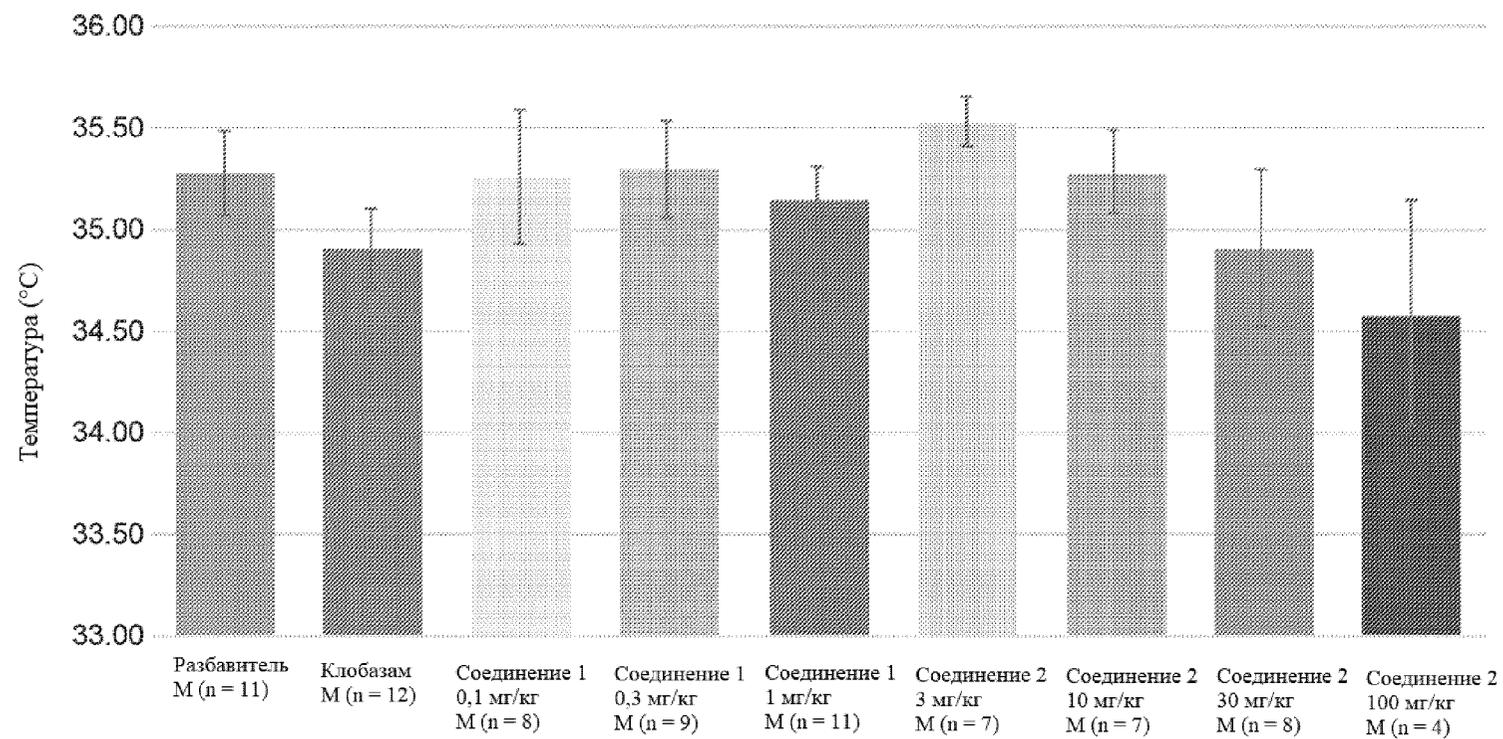
54. Способ по п. 39 или 40, в котором эпилептическое состояние выбрано из группы, состоящей из: доброкачественной центрально-височной детской эпилепсии, доброкачественной затылочной детской эпилепсии (ВОЕС), аутосомно-доминантной ночной лобной эпилепсии (ADNFLE), первичной эпилепсии чтения, детской абсансной эпилепсии (СЕА), юношеской абсансной эпилепсии, юношеской миоклонической эпилепсии (JME), симптоматических локализационно-обусловленных эпилепсий, височной эпилепсии (TLE), лобной эпилепсии, энцефалита Расмуссена, церебрального паралича, церебральной гипоксии, синдрома Дауна, гипоксически-ишемической энцефалопатии (HIE), синдрома Веста, синдрома Драве, фокальных судорожных припадков, прогрессирующих миоклонических эпилепсий и синдрома Леннокса-Гасто (LGS).

55. Способ по п. 39 или 40, в котором субъектом является человек.

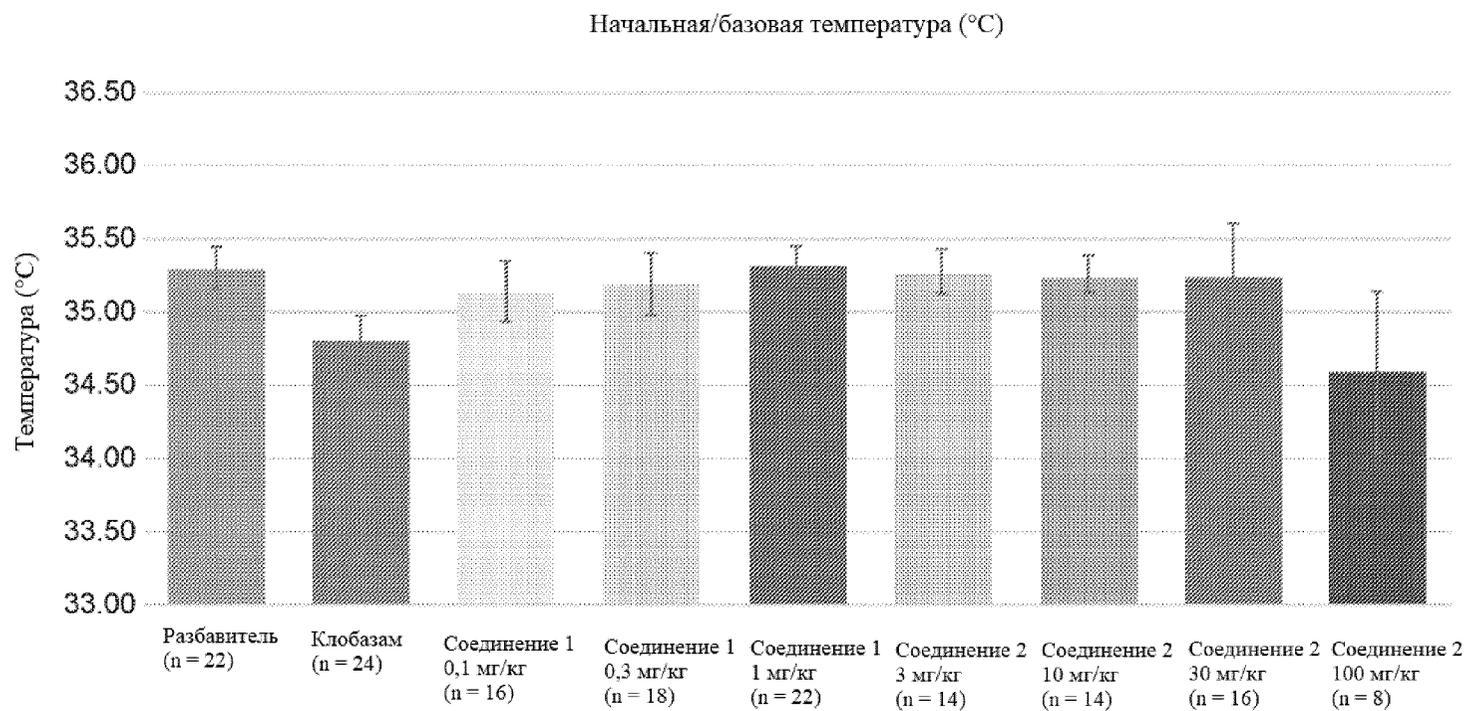


Фиг. 1

Начальная/базовая температура (°C) - самцы

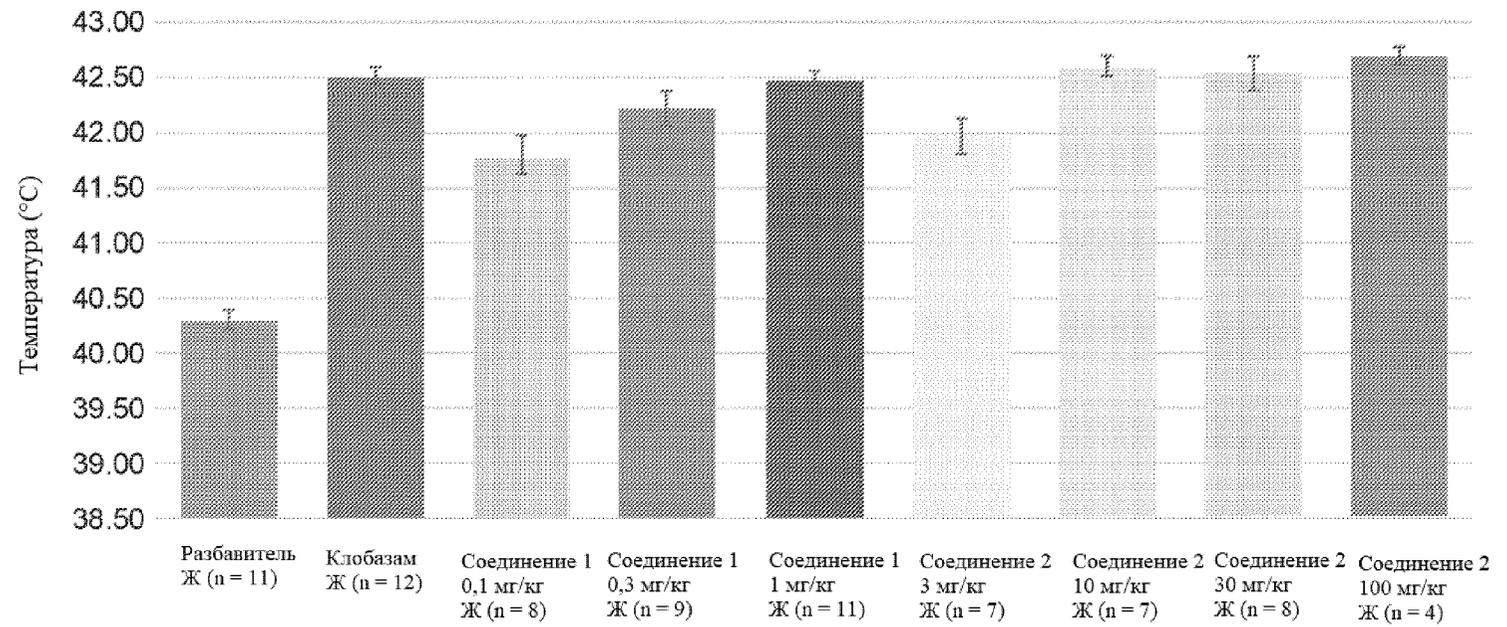


Фиг. 2

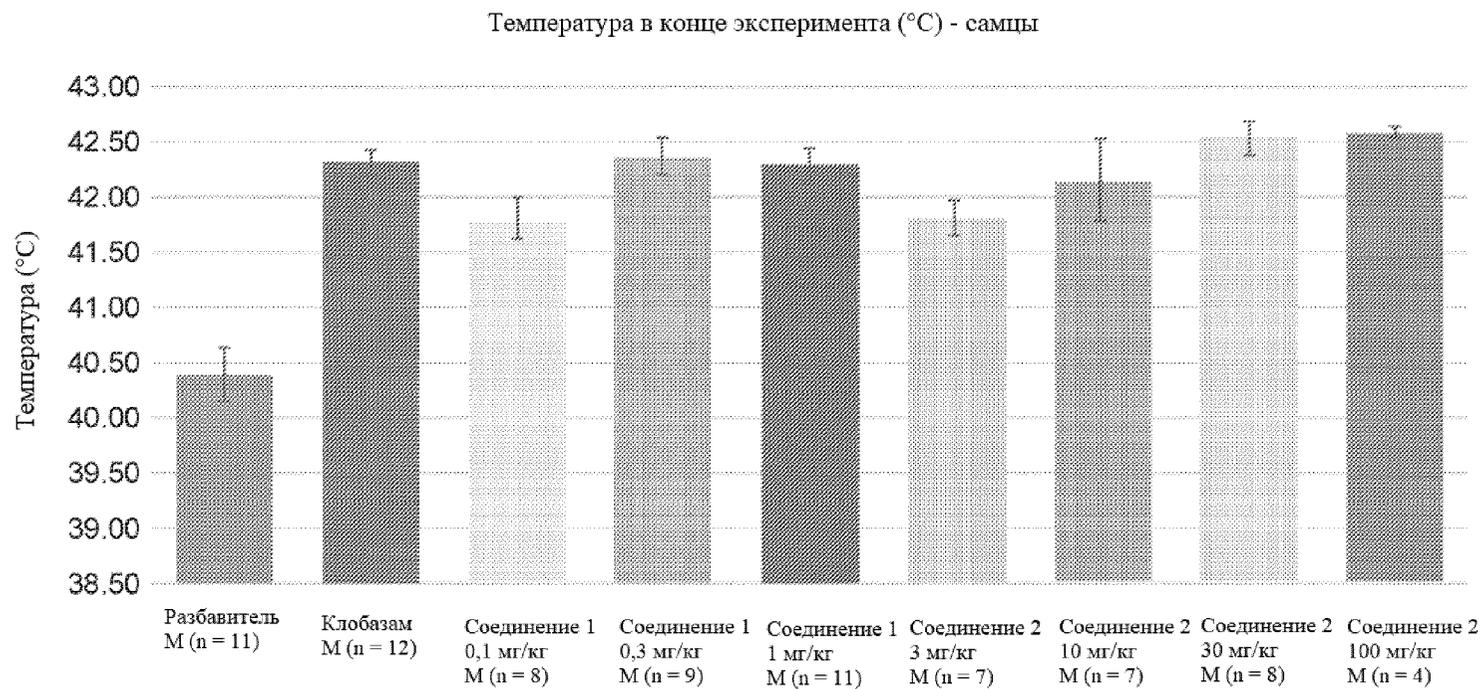


Фиг. 3

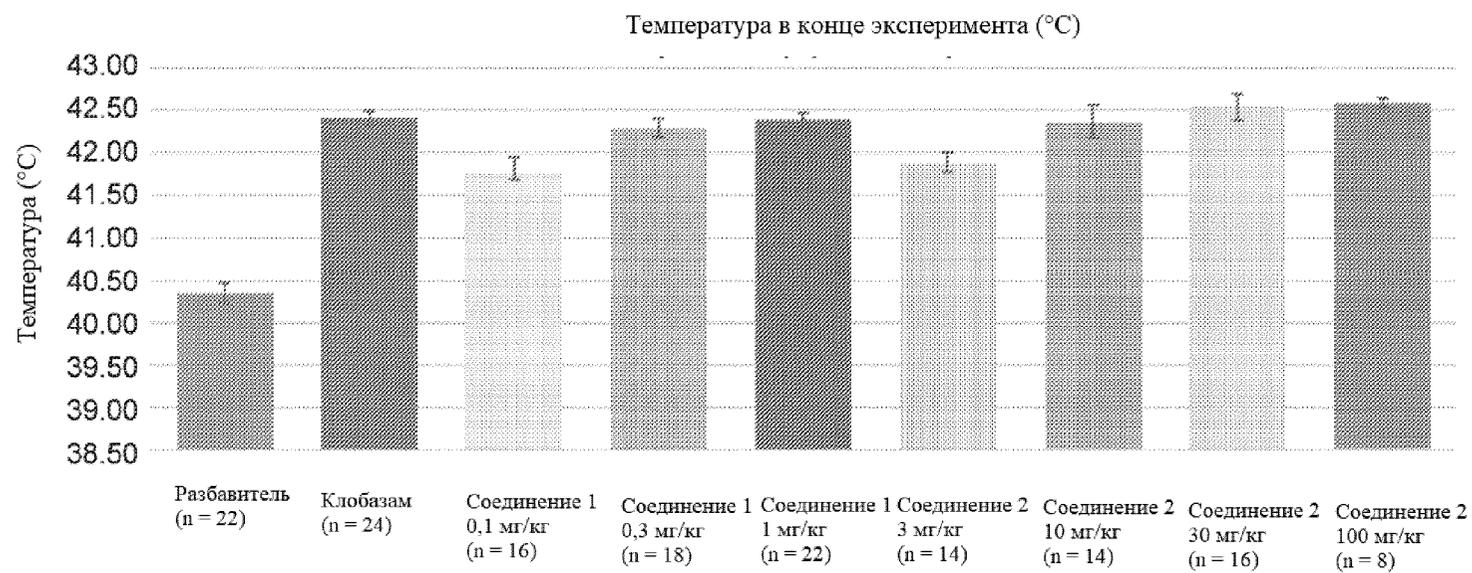
Температура в конце эксперимента (°C) - самки



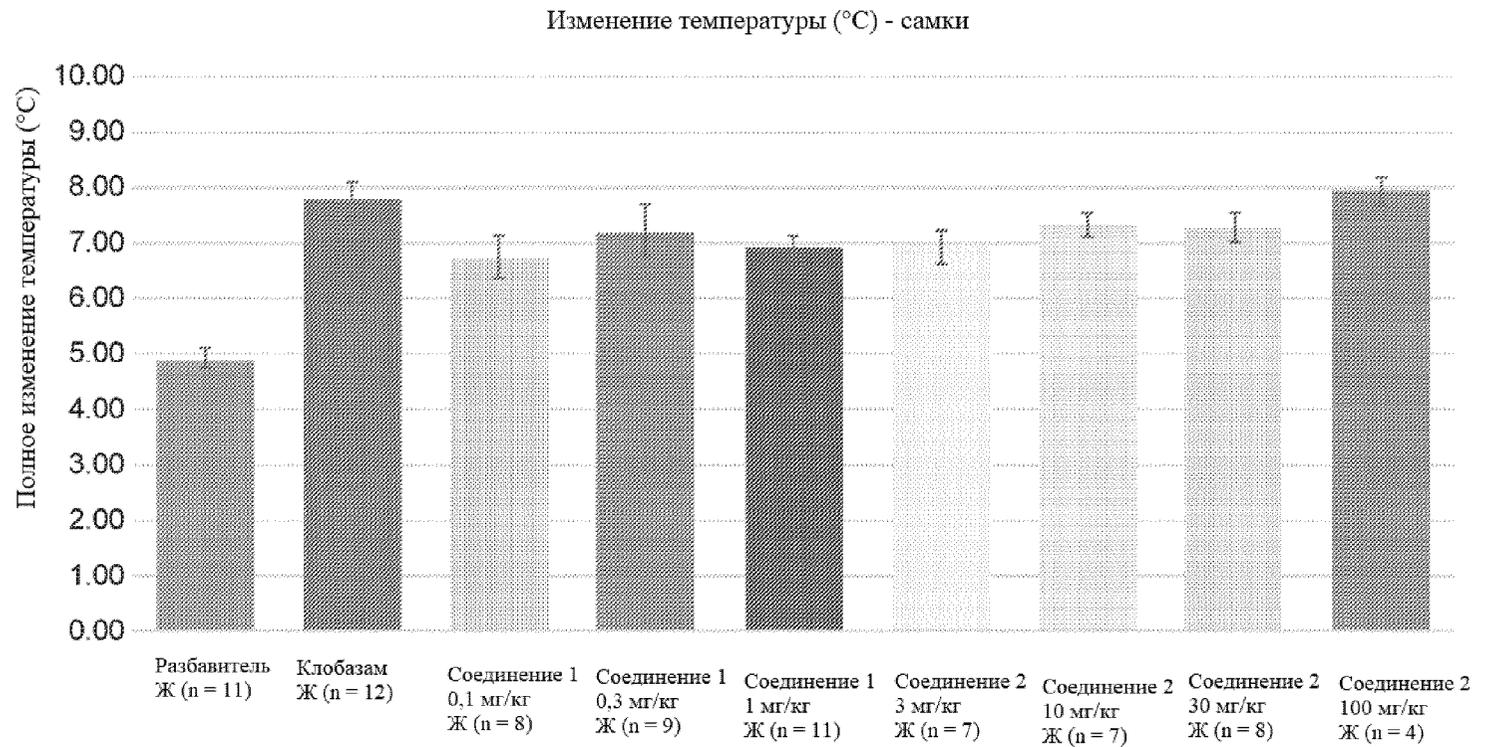
Фиг. 4



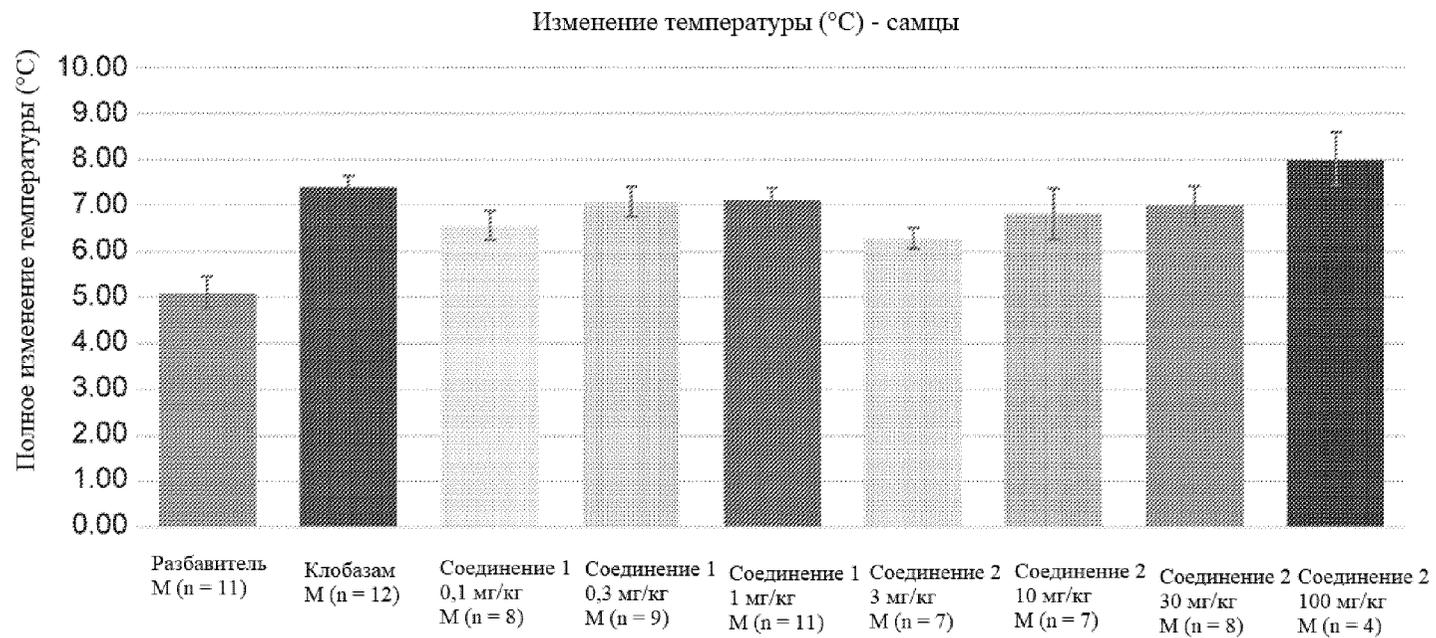
Фиг. 5



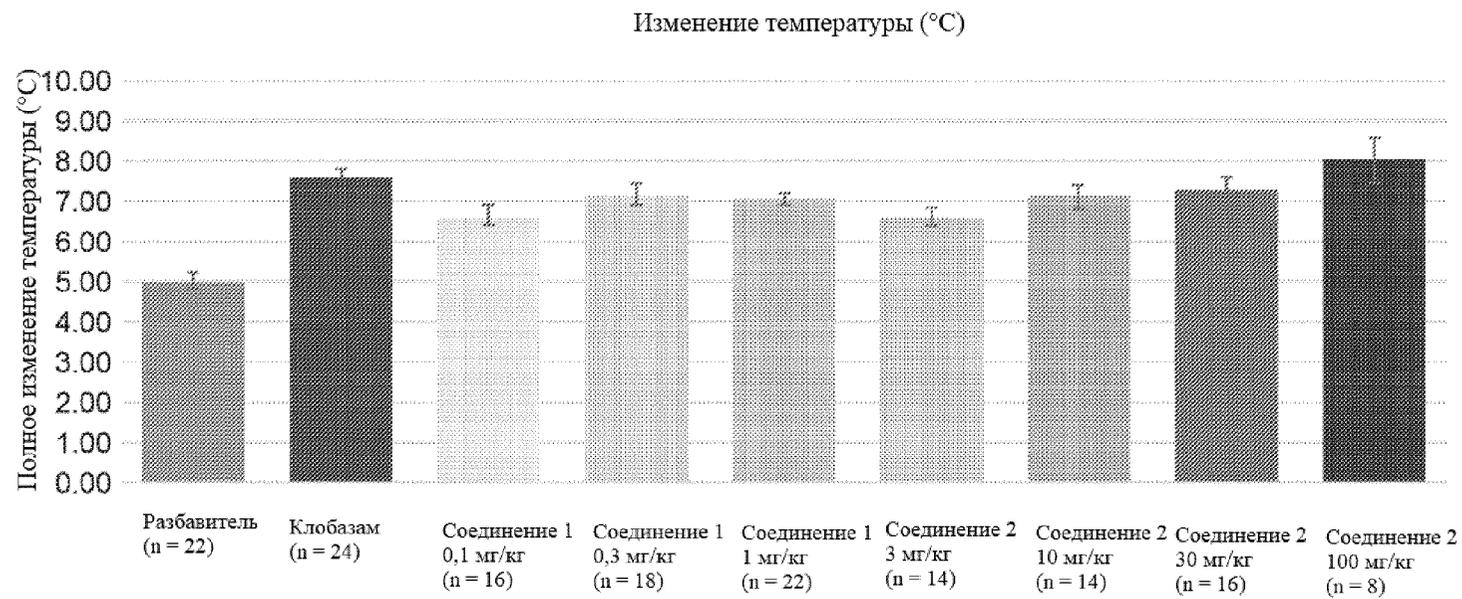
Фиг. 6



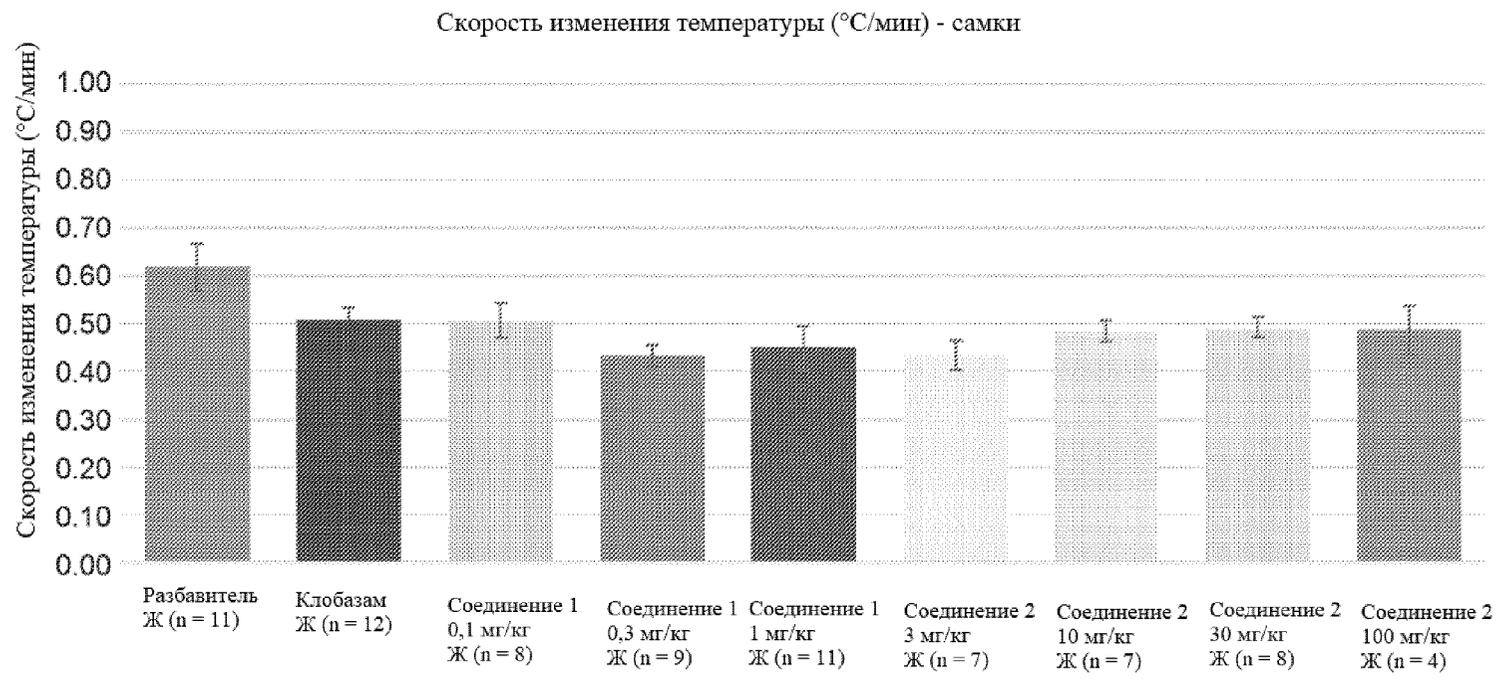
Фиг. 7



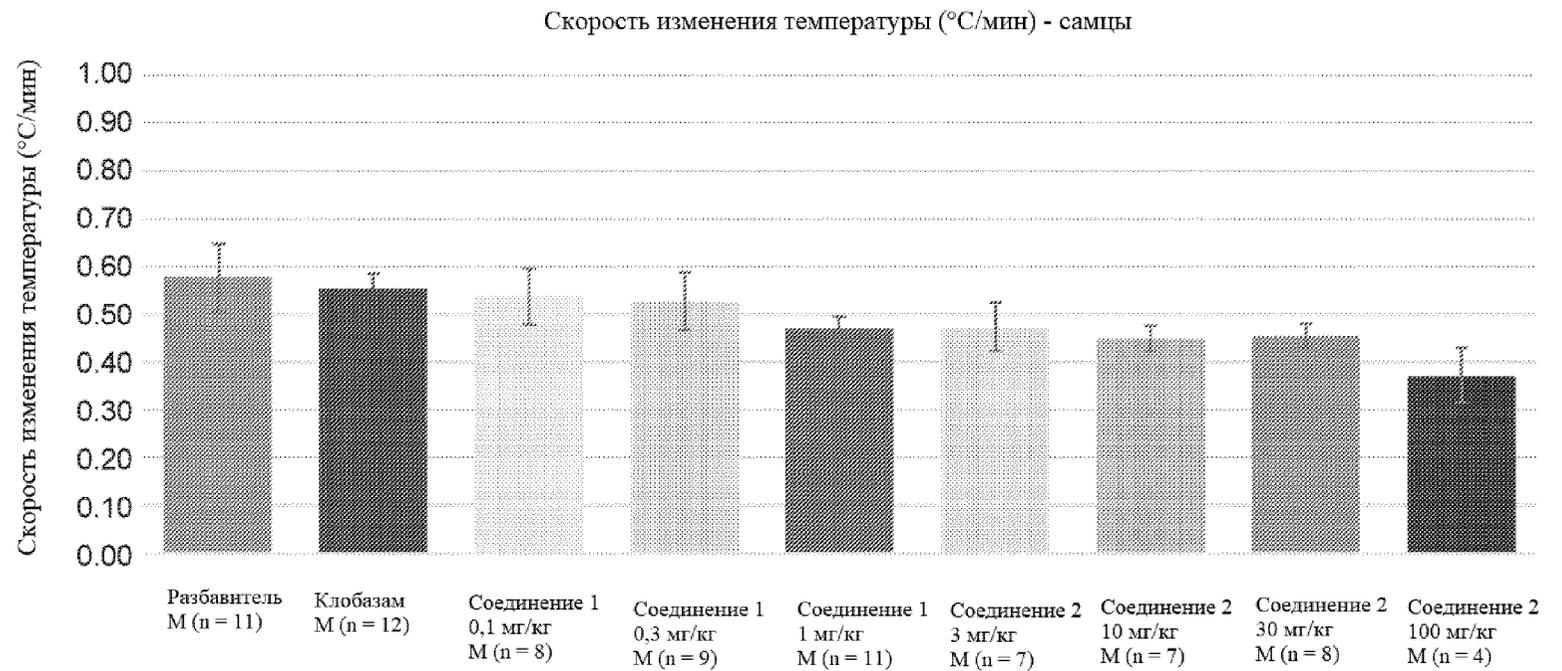
Фиг. 8



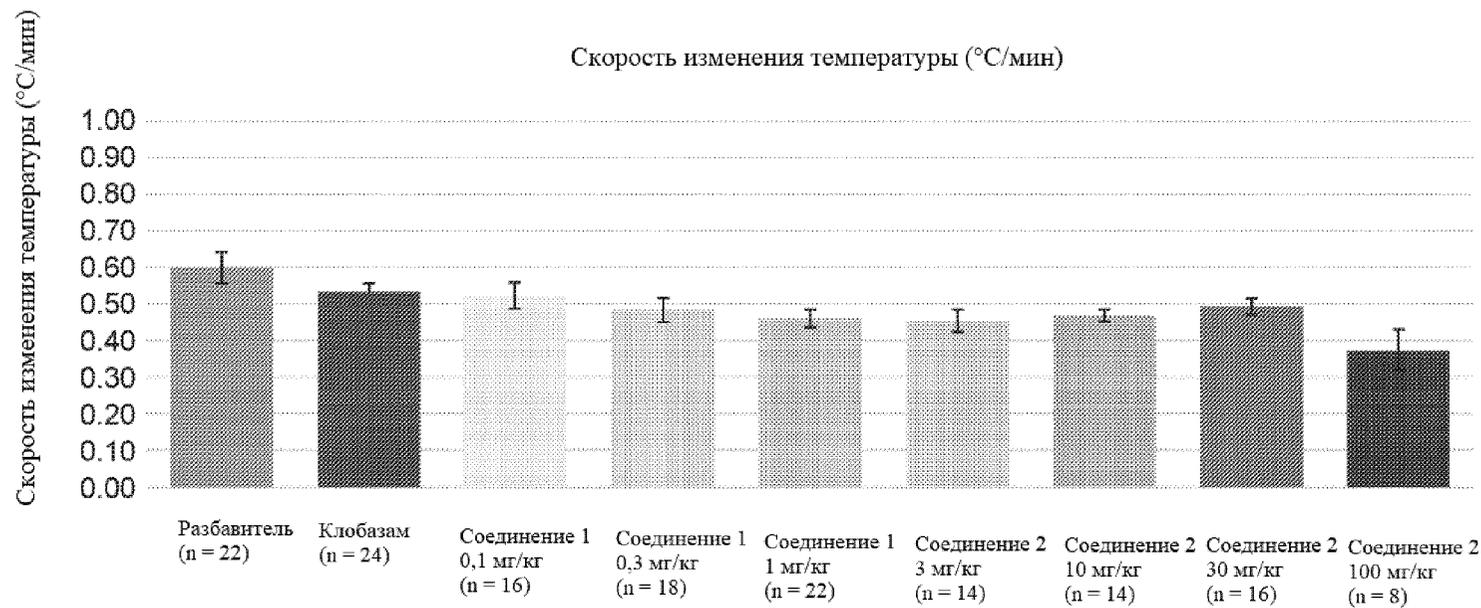
Фиг. 9



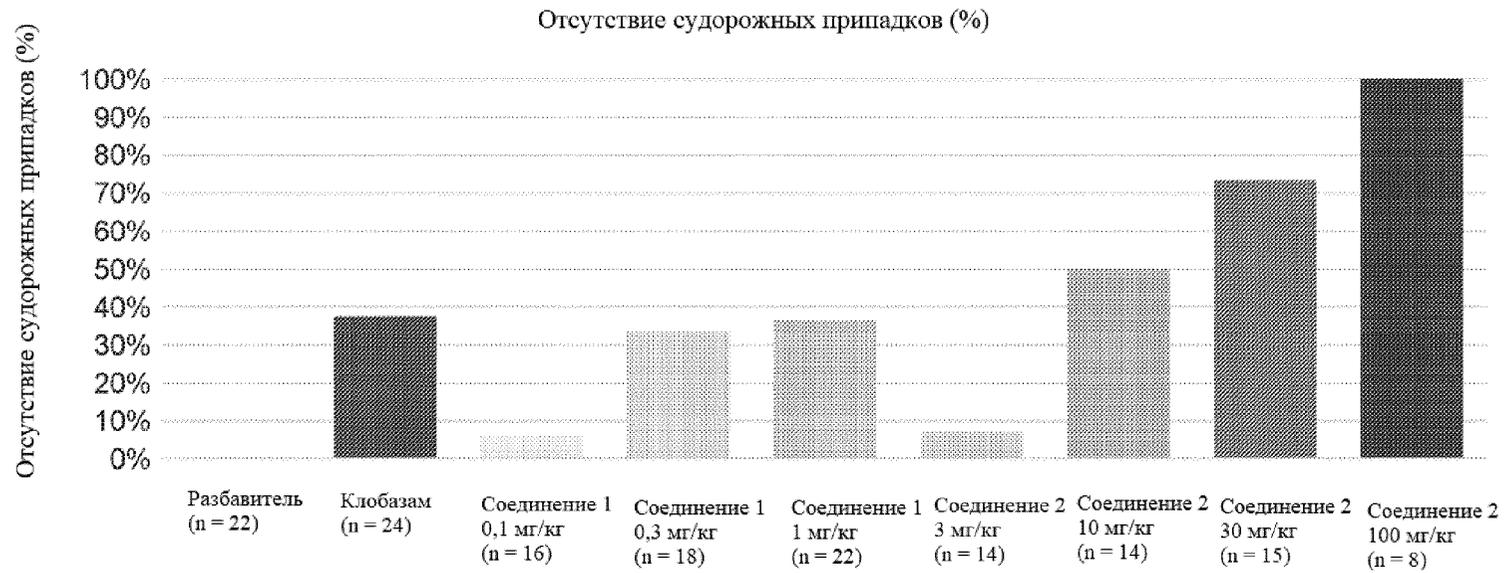
Фиг. 10



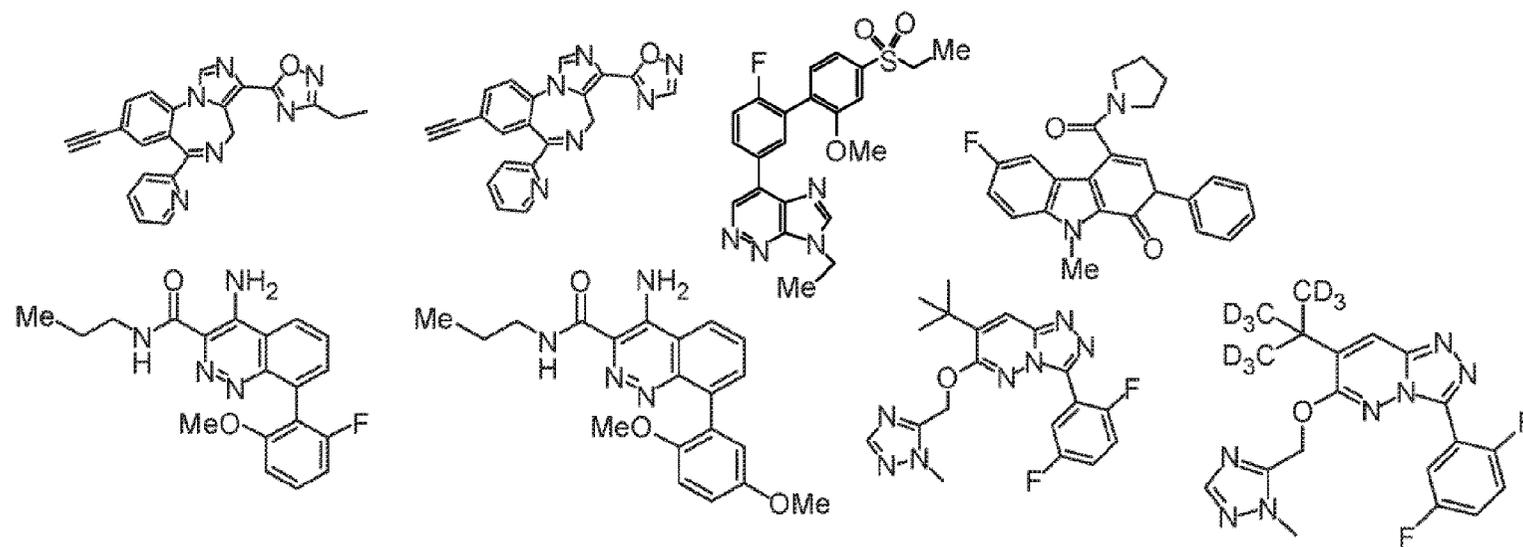
Фиг. 11



Фиг. 12



Фиг. 13



Фиг. 14 (продолжение)