



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2010106975/04, 08.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
10.08.2007 US 60/964,362

(43) Дата публикации заявки: 20.09.2011 Бюл. № 26

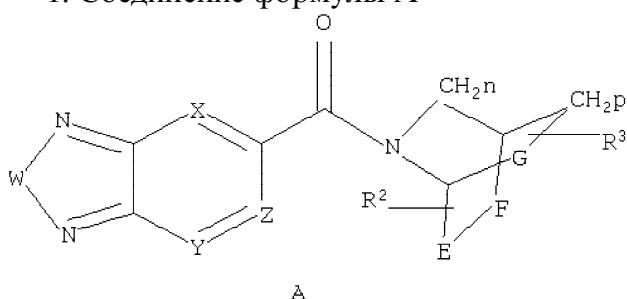
(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 10.03.2010(86) Заявка РСТ:  
US 2008/009508 (08.08.2008)(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2009/023126 (19.02.2009)

Адрес для переписки:  
191186, Санкт-Петербург, а/я 230, "АРС-  
ПАТЕНТ", пат.п.в. И.И.Липатовой,  
рег.№ 554

(71) Заявитель(и):  
КОРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.  
(US)(72) Автор(ы):  
МЮЛЛЕР Рудольф (US),  
СТРИТ Лесли (US)(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИДЫ ДЛЯ УСИЛЕНИЯ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКИХ  
СИНАПТИЧЕСКИХ ОТВЕТОВ

## (57) Формула изобретения

## 1. Соединение формулы A



где

W представляет собой атом кислорода, серы или CH=CH;

X, Y и Z независимо выбраны из группы, состоящей из -N или -CR,  
где

R представляет собой H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>  
разветвленный или неразветвленный алкил, который может быть незамещенным или  
замещенным,

RU 2010106975 A

RU 2010106975 A

где

$R^1$  представляет собой H,  $-C_1-C_6$  разветвленный или неразветвленный алкил, который может быть незамещенным или замещенным,

н равно 0, 1, 2, 3, 4, 5,

м равно 0, 1, 2, 3, 4, 5,

равно 0, 1, 2, 3, 4, 5,

$R^2$  и  $R^3$  каждый независимо выбран из H, галогена (предпочтительно F), -CN,  $-NO_2$ ,  $-OR^1$ ,  $-SR^1$ ,  $-NR^1_2$ ,  $CF_3$ , OH, C=O,  $-C_1-C_6$  разветвленного или неразветвленного алкила, который может быть незамещенным или замещенным,  $-C_2-C_6$  разветвленного или неразветвленного алкенила, который может быть незамещенным или замещенным,  $-C_2-C_6$  разветвленного или неразветвленного алкинила, который может быть незамещенным или замещенным,  $-C_3-C_7$  циклоалкила, который может быть незамещенным или замещенным, арила, который может быть незамещенным или замещенным, гетероцикла, который может быть незамещенным или замещенным, карбоксиалкила, который может быть незамещенным или замещенным, карбоксиарила, который может быть незамещенным или замещенным, карбоксигетероарила, который может быть незамещенным или замещенным, сульфонилалкила, который может быть незамещенным или замещенным, сульфониларила, который может быть незамещенным или замещенным, или сульфонилгетероарила, который может быть незамещенным или замещенным,

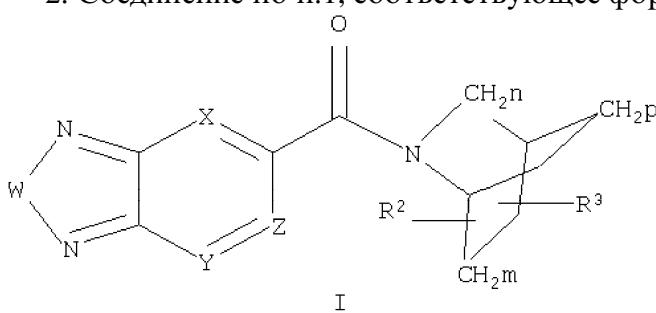
Е и F каждый независимо выбран из  $\text{CH}_2\text{m}$ ,  $\text{CR}^2\text{R}^3$ , A,  $\text{CH}_2\text{A}$ ,  $\text{CR}^2=\text{CR}^3$  или отсутствует при условии, что Е и F не отсутствуют оба;

G представляет собой  $\text{CR}^2\text{R}^3$ , A,  $\text{CH}_2\text{A}$ ,  $\text{CR}^2=\text{CR}^3$ ,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ,  $\text{CH}_2\text{CR}^2\text{R}^3$  или отсутствует,

А представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O или CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф.

2. Соединение по п.1, соответствующее формуле



где

W представляет собой атом кислорода, серы или  $\text{CH}=\text{CH}$ ;

X, Y и Z независимо выбраны из группы, состоящей из -N или -CR,

где

R представляет собой H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> разветвленный или неразветвленный алкил, который может быть незамещенным или замещенным,

где

$R^1$  представляет собой H, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> разветвленный или неразветвленный алкил, который может быть незамещенным или замещенным,

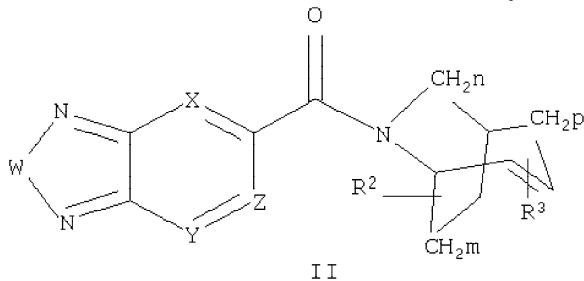
н равно 0-5,

м равно 0-5,

равно 0-5,

$R^2$  и  $R^3$  независимо выбраны из H, галогена (предпочтительно F), -CN, -NO<sub>2</sub>, -OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, C=O, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> разветвленного или неразветвленного алкила, который может быть незамещенным или замещенным, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> разветвленного или неразветвленного алкенила, который может быть незамещенным или замещенным, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> разветвленного или неразветвленного алкинила, который может быть незамещенным или замещенным, -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> циклоалкила, который может быть незамещенным или замещенным, арила, который может быть незамещенным или замещенным, гетероцикла, который может быть незамещенным или замещенным, карбоксиалкила, который может быть незамещенным или замещенным, карбоксиарила, который может быть незамещенным или замещенным, карбоксигетероарила, который может быть незамещенным или замещенным, сульфонилалкила, который может быть незамещенным или замещенным, сульфониларила, который может быть незамещенным или замещенным, или сульфонилгетероарила, который может быть незамещенным или замещенным, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф.

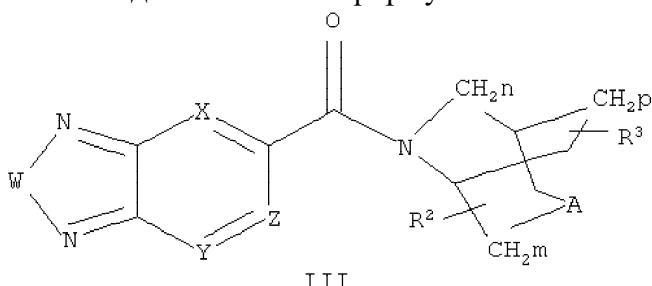
3. Соединение по п.1, соответствующее формуле



где

W, X, Y и Z являются такими, как определено для структуры I по п.1,  
 $n$  равно 0-5,  
 $m$  равно 0-5,  
 $p$  равно 0-4,  
и  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено для структуры I по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф.

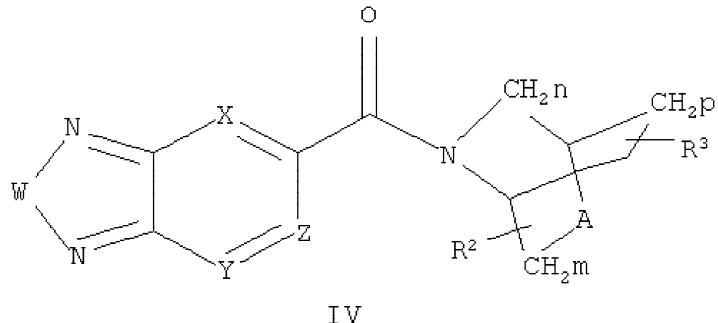
4. Соединение по п.1 формулы



где

W, X, Y и Z являются такими, как определено для структуры I,  
A представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O или CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;  
n равно 0-5,  
m равно 1-5,  
p равно 0-5,  
и  $R^2$  и  $R^3$  являются такими, как определено для структуры I, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф.

5. Соединение по п.1 формулы



где

W, X, Y и Z являются такими, как определено для структуры I,

A представляет собой O, S, SO, SO<sub>2</sub>, C=O или CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

n=1-5,

m=1-5,

p=0-5,

и R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> являются такими, как определено для структуры I, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или полиморф.

6. Соединение формулы A по п.1, где

W представляет собой O;

X, Y и Z представляют собой CR;

R представляет собой H, F, Br, Cl, CN или NO<sub>2</sub>;

E представляет собой CH<sub>2</sub>m или CH<sub>2</sub>A;

F представляет собой CH<sub>2</sub>m или CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H;

G представляет собой CH<sub>2</sub>A;

A представляет собой O;

m равно 1;

n равно 0 и

p равно 1.

7. Соединение формулы A по п.1, где

W представляет собой O;

X, Y и Z представляют собой CR;

R представляет собой H;

E и F представляют собой CH<sub>2</sub>m;

G представляет собой CH<sub>2</sub>A;

A представляет собой O;

m равно 1;

n равно 0 и

p равно 1.

8. Соединение формулы A по п.1, где

W представляет собой O;

X, Y и Z представляют собой CR;

R представляет собой H;

E представляет собой CH<sub>2</sub>A;

F представляет собой CH<sub>2</sub>m;

G представляет собой CH<sub>2</sub>A;

A представляет собой O;

m равно 1;

n равно 0 и

р равно 1.

9. Соединение формулы А по п.1, где  
W представляет собой O;  
X, Y и Z представляют собой CR;  
R представляет собой H;  
Е представляет собой CH<sub>2</sub>m;  
F представляет собой CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;  
R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> представляют собой H;  
G представляет собой CH<sub>2</sub>A;  
A представляет собой O;  
m равно 2;  
n равно 0 и  
p равно 1.

10. Соединение формулы I по п.2, которое представляет собой:

8-Азабицикло[3.2.1]окт-8-ил([2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил)метанон,  
8-([2,1,3]-Бензоксадиазол-5-илкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он,  
[2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил(3,3-дифтор-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон,  
эндо-[2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон,  
экзо-[2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил(3-гидрокси-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил)метанон,  
2-Азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил([2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил)метанон,  
1-Азабицикло[2.2.1]гепт-1-ил([2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил)метанон,  
2-Азабицикло[2.2.2]окт-2-ил([2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил)метанон,  
[2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил(5,6-дихлор-2-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ил)метанон.

11. Соединение формулы II по п.3, которое представляет собой:

[2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил(3-фтор-8-азабицикло[3.2.1]окт-2-ен-8-ил)метанон,  
2-Азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил([2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил)метанон,  
R-2-Азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил([2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил)метанон,  
S-2-Азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-ил([2,1,3]-бензоксадиазол-5-ил)метанон.

12. Соединение формулы IV по п.5, которое представляет собой:

[2,1,3]-Бензоксадиазол-5-ил(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ил)метанон.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп.1-12 в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, добавкой или эксципиентом.

14. Композиция по п.13, где соединение составляет от примерно 0,5% до примерно 75% мас./мас. композиции, а носитель, добавка или эксципиент составляет от примерно 25% до примерно 95,5% композиции.

15. Способ лечения субъекта млекопитающего, где этот субъект страдает гипоглутаматергическим состоянием или недостаточностью числа или силы возбудительных синапсов или числа рецепторов AMPA, так что память или другие когнитивные функции нарушены, где этот способ включает введение указанному субъекту в фармацевтически приемлемом носителе эффективного количества соединения по пп.1-12.

16. Способ лечения субъекта млекопитающего, где этот субъект страдает гипоглутаматергическим состоянием или недостаточностью числа или силы возбудительных синапсов или числа рецепторов AMPA, так что возникает кортикальный/стриарный дисбаланс, приводящий к шизофрении или шизофрениформному поведению, где этот способ включает введение указанному субъекту в фармацевтически приемлемом носителе эффективного количества соединения по пп.1-12.

17. Способ по п.16, где состояние представляет собой шизофрению.

18. Способ по п.15, где состояние представляет собой болезнь Паркинсона.
19. Способ лечения СДВГ у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.
20. Способ лечения синдрома Ретта у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.
21. Способ лечения синдрома ломкой X-хромосомы у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.
22. Способ лечения расстройств сна, связанных с дыханием, или апноэ во сне у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.
23. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.
24. Способ лечения болезни Альцгеймера у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12 в комбинации по меньшей мере с одним ингибитором ацетилхолинэстеразы.
25. Способ лечения депрессии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.
26. Способ лечения биполярного расстройства у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп.1-12.
27. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении субъекта млекопитающего, где этот субъект страдает гипоглутаматергическим состоянием или недостаточностью числа или силы возбудительных синапсов или числа рецепторов АМРА, так что память или другие когнитивные функции нарушены.
28. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении субъекта млекопитающего, где этот субъект страдает гипоглутаматергическим состоянием или недостаточностью числа или силы возбудительных синапсов или числа рецепторов АМРА, так что возникает кортикальный/стриарный дисбаланс, приводящий к шизофрении или шизофрениформному поведению.
29. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении шизофрении.
30. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении болезни Паркинсона.
31. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении СДВГ.
32. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении синдрома Ретта.
33. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении конгитивных расстройств.
34. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении расстройств сна, связанных с дыханием, или апноэ во сне.
35. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении синдрома ломкой X-хромосомы.
36. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении болезни Альцгеймера.

37. Применение по п.33, где соединение комбинировано по меньшей мере с одним ингибитором ацетилхолинэстеразы.

38. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении депрессии.

39. Применение соединения по любому из пп.1-12 в изготовлении лекарства для применения при лечении биполярного расстройства.