

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро



(43) Дата международной публикации
07 сентября 2012 (07.09.2012)

WIPO | РСТ

(10) Номер международной публикации
WO 2012/118409 A2

- (51) Международная патентная классификация:
Неклассифицировано
- (21) Номер международной заявки: PCT/RU2012/000146
- (22) Дата международной подачи:
29 февраля 2012 (29.02.2012)
- (25) Язык подачи: Русский
- (26) Язык публикации: Русский
- (30) Данные о приоритете:
2011108063 03 марта 2011 (03.03.2011) RU
- (71) Заявитель (для всех указанных государств, кроме US):
ЗАПОЛЬСКИЙ, Максим Эдуардович (ZAPOLSKY, Maxim Eduardovich) [RU/RU]; ул. Серафимовича, 6,
Томилино, Московская обл., 140073, Tomilino (RU).
- (72) Изобретатели; и
- (75) Изобретатели/Заявители (только для US): **ЯШИН, Николай Владимирович (YASHIN, Nikolay Vladimirovich)** [RU/RU]; ул. Советская, 20-1, Жиздра,
Калужская обл., 249340, Zhizdra (RU). **ЧЕМАГИН,**

Андрей Валерьевич (CHEMAGIN, Andrey Valerievich) [RU/RU]; 1-ый Советский переулок, 5-а-132,
Щелково, Московская обл., 141100, Shchelkovo (RU). **КУЗНЕЦОВА, Тамара Степановна (KUZNETSOVA, Tamara Stepanovna)** [RU/RU]; Мичуринский проспект,
7-28, Москва, 119192, Moscow (RU). **ЗЕФИРОВ, Николай Серафимович (ZEFIROV, Nikolay Serafimovich)** [RU/RU]; Ленинский проспект, 99-553,
Москва, 119421, Moscow (RU).

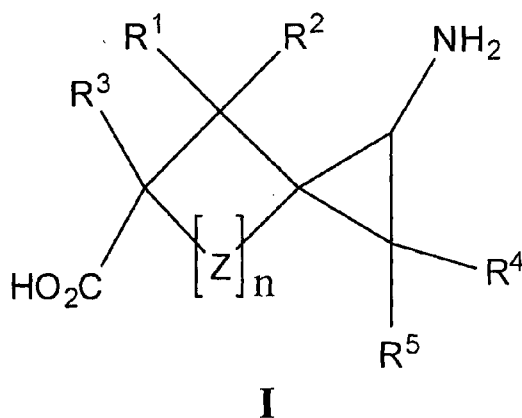
(74) Агент: **КОРНИЕНКО, Елена Викторовна (KORNIENKO, Elena Viktorovna)**; а/я 67, Москва, 127562, Moscow (RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для каждого вида национальной охраны): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,

[продолжение на следующей странице]

(54) Title: SPIROCYCLIC CYCLOPROPANOIC AMINO ACIDS - ANALOGUES OF GAMMA-AMINO BUTYRIC ACID, WITH LIMITED CONFORMATIONAL MOBILITY, AND DRUGS ON THE BASIS THEREOF

(54) Название изобретения : СПИРОЦИКЛИЧЕСКИЕ НИКЛОПРОПАНОВЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ - АНАЛОГИ Г-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ, С ОГРАНИЧЕННОЙ КОНФОРМАЦИОННОЙ ПОДВИЖНОСТЬЮ И ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ИХ ОСНОВЕ



(57) Abstract: The present invention relates to the field of organic and medicinal chemistry, and may also be used in applied medicine. The essence of the invention consists in that novel spirocyclic cyclopropanoic amino acids of general formula I, which are conformationally limited analogues of γ -aminobutyric acid, are proposed. In formula I, where $n = 0-3$ and $Z = CR^6R^7$, $R^1 - R^7$ are selected independently from a group consisting of hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl and cyclo (C_1-C_6) -alkyl. These amino acids exhibit anti-psychotic, anti-depressive, anti-spasmodic and anxiolytic properties. Drugs are also proposed for treating psychotic and depressive disorders, including for schizophrenia and affective dysfunctions; for treating convulsive conditions of varying genesis, including within the scope of epilepsy; for treating anxiety disorders of varying genesis, including generalized anxiety dysfunction and panic attacks; for treating somatoform dysfunctions, including persistent pain; for treating pain syndrome of varying genesis; for treating cognitive disorders, including attention and memory disorders of varying genesis.

(57) Реферат:

[продолжение на следующей странице]



WO 2012/118409 A2



SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) **Указанные государства** (если не указано иначе, для каждого вида региональной охраны): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR,

HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Опубликована:

— без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта (правило 48.2(g))

Настоящее изобретение относится к области органической и медицинской химии, а также может найти применение в прикладной медицине. Сущность изобретения заключается в том, что предложены новые спироциклические циклопропановые аминокислоты общей формулы I, являющиеся конформационно-ограниченными аналогами γ -аминомасляной кислоты. Формула I где $n = 0-3$, $Z = CR^6R^7$ $R^1 - R^7$ выбирают независимо из группы, включающей водород, (C_1-C_6) - алкил, цикло (C_1-C_6) - алкил. Эти аминокислоты проявляют антипсихотические, антидепрессивные, противосудорожные, анксиолитические свойства. Предлагаются также лекарственные средств для лечения психотических и депрессивных нарушений, в том числе при шизофрении и аффективных расстройствах; для лечения судорожных состояний различного генеза, в том числе в рамках эпилепсии; для лечения тревожных нарушений различного генеза, в том числе генерализованного тревожного расстройства, панических атак; для лечения соматоформных расстройств, в том числе упорной боли; для лечения болевого синдрома различного генеза; для лечения когнитивных нарушений, в том числе нарушений внимания и памяти, различного генеза.

**Спироциклические циклопропановые
аминокислоты - аналоги γ -аминомасляной
кислоты, с ограниченной конформационной
подвижностью и лекарственные средства на их
основе**

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Изобретение относится к новым полиспироциклическим
10 циклопропановым аминокислотам, которые являются
конформационно-ограниченными аналогами природной γ -
аминомасляной кислоты (ГАМК).

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

15 ГАМК принимает участие в нейромедиаторных и
метаболических процессах в мозге, играя ведущую роль в
патогенезе тревоги, судорог и многих других патологических
состояний центральной нервной системы (ЦНС).
20 ГАМК_c-рецепторы (один из подклассов ГАМК-
рецепторов), локализованные в таламусе, гиппокампе и других
областях мозга, отвечают за процессы, связанные с регуляцией
сна и памяти. Например, селективный антагонист ГАМК
рецептора 1,2,5,6-тетрагидропирид-4-илметилфосфиновая кислота
25 (ТРМРА) в ряде экспериментов заметно улучшал память и
обучаемость крыс и цыплят, снижал время обучения и

способствовал более надежному запоминанию выученного. При исследовании влияния ТРМРА на сон было обнаружено, что при применении этого вещества увеличивается продолжительность бодрствования крыс, при этом
5 продолжительность как медленной, так и парадоксальной фазы сна снижается.

Воздействие другого антагониста ГАМК_с и ГАМК_в - рецепторов, известного как CGP36742, снижает возрастной дефицит памяти у крыс и усиливает когнитивные способности
10 обезьян.

Есть основания считать, что препараты, влияющие на ГАМК_А подтипа альфа 2, могут эффективно улучшать рабочую память при шизофрении при комплексной терапии этого заболевания (Psychopharmacology (Berl). 2004 Jun;174(1):143-50.
15 Epub 2003 Dec 9. «Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction» Lewis DA, Volk DW, Hashimoto T.

Главная проблема при исследовании рецепторов ГАМК -
20 отсутствие лигандов, сочетающих в себе селективность по отношению к конкретному подтипу рецепторов и высокую активность.

В настоящее время ведутся разработки препаратов, влияющих на ГАМКергические рецепторы, которые, как
25 предполагают, могут стать селективными гипнотиками,

неседативными анксиолитиками, препаратами, улучшающими память, а также мощными анальгетиками (Neuropharmacology. 2010 Oct 28. The rise of a new GABA pharmacology. Möhler H.).

Одним из направлений поиска таких препаратов является
5 синтез различных синтетических аналогов ГАМК.

Циклопропановые аминокислоты входят в состав высокоэффективных фармацевтических препаратов, играют важную роль в изучении процессов метаболизма и механизмов действия ферментов. Встроенные в пептидные
10 последовательности, они изменяют структуру белка и, как следствие, биологические свойства. Это связано с тем, что наличие в молекуле трехчленного кольца ограничивает вращение вокруг С-С-связи. Заместители оказываются жестко закрепленными в пространстве, но при этом, в отличие от
15 непредельных аминокислот, сохраняют асимметрические центры. Введение таких кислот в состав пептидов создает участок цепи, более устойчивый к гидролизу. В настоящее время актуальным направлением в области медицинской и органической химии является поиск новых конформационно-жестких аналогов
20 природных аминокислот. Циклопропановые аминокислоты в ряде случаев обладают более селективным действием на рецепторные системы, чем соответствующие им природные аналоги.

Наиболее близкими к предлагаемому по технической сущности является аналоги глутаминовой кислоты - 1-
25 аминоспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоновая кислота [Доклады

Академии Наук, том 419, № 6, Апрель 2008, С. 772-774] и 1-аминоспиро[3.2]гексан-1,5-дикарбоновая кислота [XI Международная научно-техническая конференция «Перспективы развития химии и практического применения алициклических соединений», Волгоград, 3–6 июня 2008], синтез которых
5 основан на реакциях [1+2]-циклоприсоединения этилнитродиазоацетата к метиловым эфирам 2-(метилен)циклобутанкарбоновой и 3-(метилен)циклопропанкарбоновой кислоты, приводящих к
10 образованию 1-этил-4-метил-1-нитроспиро[2.2]пентан-1,4-дикарбоксилата (далее аддукт 1) и 1-этил-5-метил-1-нитроспиро[2.3]гексан-1,5-дикарбоксилата (далее аддукт 2), с последующим последовательным восстановлением нитрогруппы и гидролизом этоксикарбонильных заместителей в аддуктах 1 и 2.

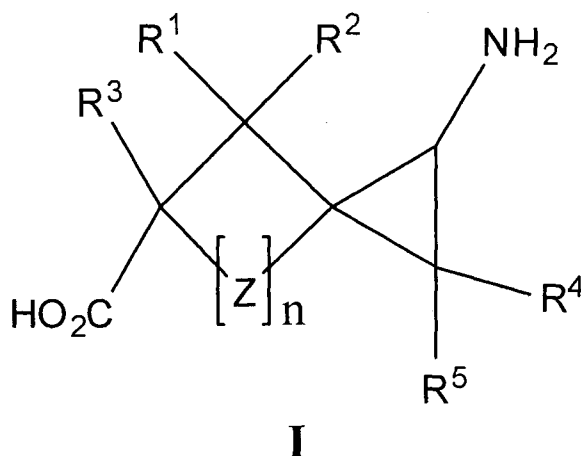
15 Однако данные аминокислоты не представляют интерес в качестве конформационно-ограниченных аналогов γ -аминомасляной кислоты, пригодных для клинического использования, т.к. для успешного связывания с ГАМК-рецепторами недопустимо наличие в молекуле лиганда
20 дополнительного карбоксильного фрагмента в α -положении к аминогруппе.

РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

25 Целью настоящего изобретения является разработка новых

спироциклических циклопропановых аминокислот, представляющих интерес в качестве конформационно-ограниченных аналогов γ -аминомасляной кислоты, которые могут найти применение в прикладной медицине.

- 5 Поставленная цель достигается соединением, представляющим собой циклопропановую аминокислоту общей формулы I, являющуюся потенциальным лигандом рецепторов γ -аминомасляной кислоты (далее ГАМК-рецепторы) и которое может найти применение в прикладной медицине в качестве
- 10 анксиолитического средства.



где $n = 0-3$,

$Z = CR^6R^7$,

- $R^1 - R^7$ выбирают независимо из группы, включающей водород, (C₁-C₆)- алкил, цикло(C₁-C₆)- алкил.
- 15

Способ синтеза новых соединений заключается в том, что в аддуктах **1** и **2**, полученных на стадии присоединения этилнитродиазоацетата к метиловым эфирам 2-(метилен)циклопропанкарбоновой кислоты и 3-

(метилен)циклобутанкарбоновой кислоты, производится селективный гидролиз и декарбоксилирование одной из двух карбокси-групп, находящейся в α -положении к нитрогруппе, с последующим восстановлением нитрогруппы до аминогруппы и
5 гидролизом второго карбоксильного фрагмента с образованием целевых аминокислот общей формулы I.

Заявленные соединения могут использоваться в виде самостоятельной субстанции или в составе фармацевтических композиций с фармацевтическим носителем в различных
10 лекарственных формах. Отдельными примерами лекарственных форм являются таблетки, капсулы, порошки, водные и неводные растворы и суспензии для перорального приема или парентерального приема, содержащие либо одну, либо несколько большее число стандартных доз, которые могут быть
15 подразделены на отдельные дозы.

Примерами подходящих фармацевтических носителей являются сахара, такие как лактоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; производные целлюлозы, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза,
20 этилцеллюлоза, метилцеллюлоза и фталат ацетатцеллюлозы; желатин; тальк; стеариновая кислота или ее соли; растительные масла, такие как подсолнечное масло, оливковое масло, кукурузное масло, масло какао; различные спирты, такие как пропиленгликоль, глицерин; сорбит; полиэтиленгликоль; вода;
25 пектины; альгиновая кислота или ее соли; изотонический раствор

хлорида натрия, растворы фосфатных буферов; а также другие приемлемые вспомогательные вещества, обычно используемые в фармацевтических составах. Композиции могут также содержать другие компоненты, такие как красители, корригенты и/или консерванты. Композиции могут, если требуется, также содержать другие терапевтические средства, обычно используемые для лечения излечиваемого нарушения или состояния.

10 ЛУЧШИЙ ПРИМЕР ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ниже приводятся примеры реализации изобретения.

Пример 1. Синтез 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой

15 кислоты

Метил 4-нитроспиро[2.2]пентан-1-карбоксилат

К раствору 520 мг (2.14 ммоль) диэфира **3** [3] в 2,5 мл абсолютного метилового спирта при перемешивании прибавляли 2,5 мл 1 N раствора гидроксида натрия в метаноле и перемешивали в течение 40 мин. Растворитель упаривали при 20 пониженном давлении, остаток растворяли в 5,5 мл смеси диметилсульфоксид-вода - 10:1 (v/v) и нагревали в течение 30 мин на масляной бане при температуре 80 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли равным

объемом воды, экстрагировали диэтиловым эфиром 4×15 мл. Органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток дополнительно очищали методом препаративной колоночной хроматографии на
5 силикагеле, элюент петролейный эфир-этилацетат – 95:1. Выделяли 304 мг целевого нитроэфира в виде бесцветного масла. Выход 83 %.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.63–0.69 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 0.98–1.11 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.30–1.39 (м,
10 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.90 (уш. с, 2H+2H, NH₂), 2.35–2.39 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 2.53–2.58 (м, 1H+1H, c-Pr-CH), 3.56 (с, 3H+3H, OCH₃), 3.84–3.90 (м, 1H+1H, c-Pr-CH).

4-Аминоспиро[2.2]пентанкарбоновая кислота

К раствору 200 мг (1,17 ммоль) метил 4-
15 нитроспиро[2.2]пентанкарбоксилата и 702 мг (0,67 мл, 11,7 ммоль) ледяной уксусной кислоты в 23 мл изопропанола при комнатной температуре небольшими порциями в течение 30 мин прибавляли порошкообразный цинк 1520 мг (23,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч, обрабатывали насыщенным
20 раствором гидрокарбоната натрия до pH 8. Осадок отфильтровывали, фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 (4×5 мл). Экстракт промывали водой (4×5 мл), сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали. К остатку (110 мг) прибавляли раствор 78 мг (2,0 ммоль) гидроксида натрия в 1,9 мл метанола.
25 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 48 ч., затем прибавляли 0,2 М раствор соляной кислоты до pH 3, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 4 мл дистиллированной воды и хроматографировали (Dowex 50, элюент – 0.9 М водный раствор аммиака). Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовывали из системы этанол-вода (1:1). Получали 93 мг 4-аминоспиро[2.2]пентанкарбоновой кислоты в виде бледно-желтых кристаллов. Выход 62 %.

ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 1.41–1.54 (м, 2H+2H, c-Pr-CH₂), 1.56–1.61 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.70–1.75 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 2.26–2.37 (м, 1H+1H, c-Pr-CH), 3.11–3.20 (м, 1H+1H, c-Pr-CH).

Пример 2.

Синтез 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты

Метил 1-нитроспиро[2.3]гексан-5-карбоксилат

К раствору 550 мг (2.14 ммоль) диэфира **4** [2] в 2,5 мл абсолютного метилового спирта при перемешивании прибавляли 2,5 мл 1 N раствора гидроксида натрия в метаноле и перемешивали в течение 40 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 5,5 мл смеси диметилсульфоксид-вода - 10:1 (v/v) и нагревали в течение 30 мин на масляной бане при температуре 80 °C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли равным объемом воды, экстрагировали диэтиловым эфиром 3×20 мл.

Органический слой сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток дополнительно очищали методом препаративной колоночной хроматографии на силикагеле, элюент петролейный эфир-этилацетат – 95:1.

5 Выделяли 310 мг целевого нитроэфира в виде бесцветного масла. Выход 78 %.

ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.43–0.49 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.09–1.16 (м, 1H+1H, c-Pr-CH₂, изомеры А и В), 1.92–2.08 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂, изомеры А и В),
10 2.15–2.25 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂, изомеры А и В), 2.30–2.34 (м, 1H+1H, c-Pr-CH, изомеры А и В), 3.02–3.10 (м, 1H+1H, c-Bu-CH, изомеры А и В), 3.51 (с, 3H+3H, OCH₃, изомеры А и В).

1-Аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновая кислота

К раствору 200 мг (1,08 ммоль) метил 1-
15 нитроспиро[3.2]гексан-5-карбоксилата и 650 мг (0,62 мл, 10,8 ммоль) ледяной уксусной кислоты в 22 мл изопропанола при комнатной температуре небольшими порциями в течение 30 мин прибавляли порошкообразный цинк 1400 мг (21,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч, обрабатывали насыщенным
20 раствором гидрокарбоната натрия до pH 8. Осадок отфильтровывали, фильтрат экстрагировали CH_2Cl_2 (4×5 мл). Экстракт промывали водой (4×5 мл), сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали. К остатку (125 мг) прибавляли раствор 80 мг (2,0 ммоль) гидроксида натрия в 2 мл метанола.
25 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 48 ч., затем прибавляли 0,2 М раствор соляной кислоты до pH 3, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 4 мл дистиллированной воды и хроматографировали (Dowex 50, элюент – 0.9 М водный раствор аммиака). Растворитель упаривали, остаток перекристаллизовали из системы этанол-вода (1:1). Получали 108 мг 1-аминоспиро[2.3]гексан-5-карбоновой кислоты в виде бледно-желтых кристаллов. Выход 71 %.

ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.) для смеси двух изомеров: 0.40–0.45 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 5.6$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 4.3$ Гц, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 0.89–0.96 (дд, $^2J_{\text{H,H}} = 7.3$ Гц, $^3J_{\text{H,H}} = 6.1$ Гц, 1H+1H, c-Pr-CH₂), 1.96–2.09 (м, 2H+2H, c-Bu-CH₂), 2.17–2.30 (м, 2H+2H+1H, c-Bu-CH₂ + c-Pr-CH), 2.30–2.41 (м, 1H, c-Pr-CH), 3.05–3.11 (м, 1H+1H, c-Bu-CH).

15 **Пример 3. Изучение психотропных свойств**

Эксперименты выполнены на половозрелых крысах-самцах массой тела 180-200 г, выращенных в питомнике РАН «Рапполово». До экспериментов животных подвергали 14 дневному карантину и рандомизации. Метки и индивидуальные номера животных регистрировали в протоколах лабораторных испытаний.

Оценка анксиолитической активности на модели агрессивного поведения пары крыс, спровоцированного электроболевым раздражением через электрический пол

Агрессивные реакции у крыс вызывали супрамаксимальным раздражением через электрический пол пары крыс (раздражение электрическим током величиной 1,5мА). Критерием агрессивной реакции служила «драка» пары животных в стойке на задних лапах на протяжении 1-2 минут. Для каждой дозы исследуемой субстанции использовали группу из 6 пар животных.

Исследуемые субстанции по примеру 1 и примеру 2 экспериментальным животным вводили внутривенно за 40 минут до эксперимента в дозах 0.1, 1, 10 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали фармакопейную субстанцию Феназепам – 1 мг/кг. Контрольная группа крыс получала воду для инъекций (внутривенно – 1 мл/кг).

Результаты экспериментов представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Группа/препарат	Доза мг/кг	Порог агрессивности	
		М±м, секунд	% к контролю
Контроль (вода для инъекций)	1 мл/кг	30.5±2.3	100
Феназепам	1.0	58.3±4.1	191
Пример 1	0.1	35.5±2.8*	116
	1.0	47.8±3.3	157
	10	59.1±3.4	194
Пример 2	0.1	61.3±8.9	201
	1.0	50.2±3.5	165
	10	69.1±5.7	227

*Примечание: * - отличия от показателей контрольной группы животных статистически не существенны $p \geq 0.05$.*

Установлено, что при внутрибрюшинном введении крысам соединения по примеру 1 в дозе 0.1 мг/кг порог агрессивности увеличивался статистически на 19% относительно показателя контрольной группы животных. При введении экспериментальным животным большей дозы (10 мг/кг), изменения порога агрессивности крыс были сравнимы с показателем порога агрессивности животных, получавших препарат сравнения – Феназепам (1 мг/кг).

При внутрибрюшинном введении экспериментальным животным соединения по примеру 2 во всех исследованных дозах наблюдали его выраженное антиагрессивное действие. Это выражалось в увеличении порогов агрессивности крыс в два раза при введении им соединения в дозах 0.1 мг/кг и 10 мг/к по сравнению с показателем контрольной группы животных. В этих дозах заявленное соединение превосходило антиагрессивное действие Феназепама в дозе 1 мг/кг.

При внутрибрюшинном введении экспериментальным животным соединения по примеру 2 в дозе 1.0 мг/кг порог агрессивности возрастал на 65% по сравнению с показателем контрольной группы животных и несколько уступал препарату сравнения - фармакопейной субстанции Феназепам.

Как видно из эксперимента, соединения обладают доказанной психотропной активностью.

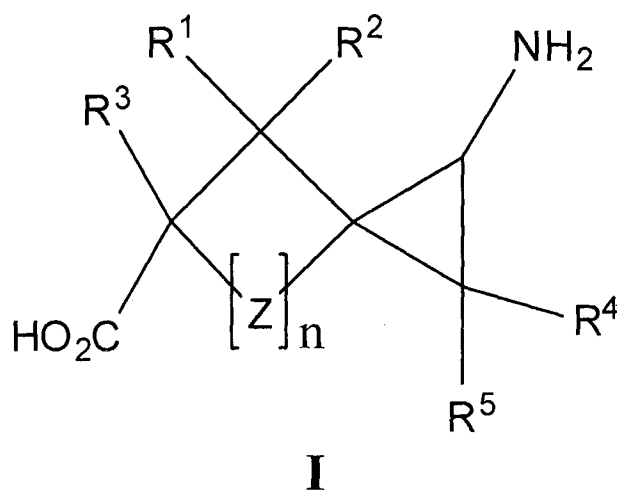
ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

Новые спироциклические циклопропановые аминокислоты,
5 предложенные в настоящем изобретении, представляют интерес в качестве конформационно-ограниченных аналогов γ -аминомасляной кислоты, которые могут найти применение в прикладной медицине в качестве анксиолитического средства.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Spirocyclic cyclopropane amino acids – analogs

5 γ -amino fatty acids with limited conformational mobility of the general formula I



where $n = 0-3$,

$Z = CR^6R^7$,

10 $R^1 - R^7$ are chosen independently from the group, including hydrogen, (C_1-C_6) -alkyl, cyclo- (C_1-C_6) -alkyl.

2. Spirocyclic cyclopropane amino acids according to p. 1, exhibiting antipsychotic, antidepressant, 15 anticonvulsant, anxiolytic properties.

3. Pharmaceutical composition for the treatment of psychotic and

депрессивных нарушений, в том числе при шизофрении и аффективных расстройствах.

4. Лекарственное средство для лечения судорожных состояний
5 различного генеза, в том числе в рамках эпилепсии.

5. Лекарственное средство для лечения тревожных нарушений различного генеза, в том числе генерализованного тревожного расстройства, панических атак.

10

6. Лекарственное средства для лечения соматоформных расстройств, в том числе упорной боли.

7. Лекарственное средство для лечения болевого синдрома
15 различного генеза.

8. Лекарственное средство для лечения когнитивных нарушений, в том числе нарушений внимания и памяти, различного генеза.